



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



⑪ Número de publicación: **3 013 457**

⑫ Int. Cl.:

C07D 295/155 (2006.01) **A61P 31/18** (2006.01)
C07D 205/04 (2006.01) **C07D 519/00** (2006.01)
C07D 207/12 (2006.01)
C07D 211/46 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 471/14 (2006.01)
C07D 491/107 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)

⑫

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑥ Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.01.2019 PCT/US2019/012695**

⑦ Fecha y número de publicación internacional: **18.07.2019 WO19139899**

⑨ Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.01.2019 E 19738996 (8)**

⑨ Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.01.2025 EP 3740487**

④ Título: **Compuestos de benzamida como inhibidores de Bcl para el tratamiento del VIH**

⑩ Prioridad:

10.01.2018 US 201862615857 P

④ Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
14.04.2025

⑦ Titular/es:

RECURIUM IP HOLDINGS, LLC (100.00%)
10835 Road to the Cure, Suite 205
San Diego, CA 92121, US

⑦ Inventor/es:

PINCHMAN, JOSEPH, ROBERT;
HUANG, PETER, QINHUA;
BUNKER, KEVIN, DUANE;
SIT, RAKESH, KUMAR y
SAMATAR, AHMED, ABDI

⑦ Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

Observaciones:

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

ES 3 013 457 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

Compuestos de benzamida como inhibidores de Bcl para el tratamiento del VIH

5 Campo

La presente solicitud se refiere a compuestos que son inhibidores de Bcl-2 y a métodos para usarlos en el tratamiento de afecciones caracterizadas por una proliferación celular excesiva, como el cáncer y los tumores, y de infecciones víricas, como la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

10

Descripción

15 La Bcl-2 desempeña una función en la regulación de la muerte celular, incluyendo la apoptosis, la necrosis y la autofagia. Por consiguiente, las alteraciones en la expresión y función de Bcl-2 contribuyen a la patogénesis y progresión de cánceres y tumores humanos, y pueden facilitar ciertas infecciones víricas como el VIH. Los inhibidores de Bcl se conocen por los documentos WO2016/13100, WO2010/065865 y WO2005/049593.

SUMARIO

20 Algunas realizaciones proporcionan un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 Algunas realizaciones divulgadas en la presente se refieren a una composición farmacéutica que puede incluir una cantidad eficaz de uno o más compuestos de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, y un portador, diluyente, excipiente o combinación de los mismos farmacéuticamente aceptable.

30 Algunas realizaciones descritas en la presente se refieren a una cantidad eficaz de un compuesto descrito en la presente (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) o una composición farmacéutica que incluye un compuesto descrito en la presente (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) para tratar un cáncer o un tumor descrito en la presente.

35 Algunas realizaciones descritas en la presente se refieren a una cantidad eficaz de un compuesto descrito en la presente (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) para inhibir la replicación de un crecimiento maligno o un tumor descrito en la presente.

40 Algunas realizaciones descritas en la presente se refieren a una cantidad eficaz de un compuesto descrito en la presente (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) para tratar un crecimiento maligno o un tumor descrito en la presente, en donde el crecimiento maligno o tumor se debe a un cáncer descrito en la presente.

45 Algunas realizaciones descritas, pero no reivindicadas, en la presente se refieren a un método para inhibir la actividad de Bcl-2 que puede incluir administrar una cantidad eficaz de un compuesto descrito en la presente (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) o una composición farmacéutica que incluye un compuesto descrito en la presente (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) a un sujeto y también puede incluir poner en contacto una célula que expresa Bcl-2 con una cantidad eficaz de un compuesto descrito en la presente (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) o una composición farmacéutica que incluye un compuesto descrito en la presente (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo). Otras realizaciones descritas, pero no reivindicadas, en la presente se refieren al uso de una cantidad eficaz de un compuesto descrito en la presente (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) en la fabricación de un medicamento para inhibir la actividad de Bcl-2 en un sujeto o, en la fabricación de un medicamento para inhibir la actividad de Bcl-2, en donde el uso comprende poner en contacto una célula que expresa Bcl-2. Otras realizaciones más descritas, pero no reivindicadas, en la presente se refieren a una cantidad eficaz de un compuesto descrito en la presente (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) para inhibir la actividad de Bcl-2 en un sujeto; o para inhibir la actividad de Bcl-2 poniendo en contacto una célula que expresa Bcl-2.

55 Algunas realizaciones descritas en la presente se refieren a una cantidad eficaz de un compuesto descrito en la presente (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) y una cantidad eficaz de un agente de reversión de la latencia del VIH, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para tratar una infección por el VIH en un sujeto que padece de infección por el VIH; o tratar una infección por el VIH poniendo en contacto una célula infectada con el VIH.

60 Algunas realizaciones descritas en la presente se refieren a una cantidad eficaz de un compuesto descrito en la presente (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) y una

cantidad eficaz de un agente de reversión de la latencia del VIH, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para reducir la población de células infectadas por el VIH en un sujeto que padece de infección por el VIH; o para reducir la población de células infectadas por el VIH poniendo en contacto una célula infectada con el VIH.

5 Algunas realizaciones descritas en la presente se refieren a una cantidad eficaz de un compuesto descrito en la presente (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) y una cantidad eficaz de un agente de reversión de la latencia del VIH, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para reducir la reaparición de una infección por el VIH en un sujeto que padece la infección por el VIH; o para reducir la reaparición de una infección por el VIH poniendo en contacto una célula infectada con el VIH.

10 Algunas realizaciones descritas en la presente se refieren a una cantidad eficaz de un inhibidor de la proteína Bcl, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y una cantidad eficaz de un agente de reversión de la latencia del VIH, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para mejorar o tratar una infección por VIH en un sujeto que padece la infección por VIH; o para mejorar o tratar una infección por VIH poniendo en contacto una célula infectada con el VIH.

15 Algunas realizaciones descritas en la presente se refieren a una cantidad eficaz de un inhibidor de la proteína Bcl, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y una cantidad eficaz de un agente de reversión de la latencia del VIH, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para reducir la población de células infectadas por el VIH en un sujeto que padece la infección por el VIH; o para reducir la población de células infectadas por el VIH poniendo en contacto una célula infectada con el VIH.

20 Algunas realizaciones descritas en la presente se refieren a una cantidad eficaz de un inhibidor de la proteína Bcl, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y una cantidad eficaz de un agente de reversión de la latencia del VIH, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para reducir la reaparición de una infección por VIH en un sujeto que padece la infección por VIH; o para reducir la reaparición de una infección por VIH poniendo en contacto una célula infectada con el VIH.

25 Estas y otras realizaciones se describen con más detalle a continuación.

30 BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

35 La Figura 1 muestra agentes de reversión de la latencia del VIH de ejemplo.

La Figura 2 muestra inhibidores de la proteína Bcl de ejemplo.

35 La Figura 3 muestra ejemplos de compuestos de la Fórmula (I).

Las Figuras 4A, 4B y 4C muestran ejemplos de compuestos de la Fórmula (I).

40 La Figura 5 muestra un gráfico que ilustra los datos del ensayo del VIH para ejemplos de compuestos de la Fórmula (I).

40 DESCRIPCIÓN DETALLADA

45 La Bcl-2 es un regulador crítico de la muerte celular programada (apoptosis). Bcl-2 pertenece a la familia de proteínas del linfoma de células B 2 (BCL-2), que incluye tanto proteínas proapoptóticas (como Bak, Bax, Bim, Bid, tBid, Bad, Bik, PUMA, Bnip-1, Hrk, Bmf y Noxa) como proteínas antiapoptóticas (como Bcl-2, Bcl-X_L, Bcl-W, Mcl-1 y Bcl-2A1). Por ejemplo, en condiciones normales, Bcl-2 inhibe la apoptosis en parte impidiendo la activación de Bak y Bax. La activación de la vía intrínseca de la apoptosis (por ejemplo, por estrés celular) inhibe Bcl-2, activando así Bak y Bax. Estas proteínas facilitan la permeabilización de la membrana mitocondrial, liberando citocromo c y Smac. Esto inicia la vía de señalización de las caspasas, que en última instancia da como resultado la muerte celular. La desregulación de Bcl-2 lleva al secuestro de las proteínas que promueven la muerte celular, lo que lleva a la evasión 50 de la apoptosis. Este proceso contribuye a la enfermedad maligna y facilita la supervivencia celular en otras condiciones desfavorables, como durante la infección vírica. Por ejemplo, el VIH transcripcionalmente activo puede generar incidentalmente un fragmento de proteína caspasa. Este fragmento se une y activa a la proteína proapoptótica Bak. Sin embargo, este fragmento también se une a y es secuestrado por Bcl-2e, lo que reduce su eficacia para inducir la muerte celular. La inhibición de Bcl-2 interrumpe el secuestro de las proteínas proapoptóticas, restaurando la 55 señalización apoptótica y promoviendo que las células dañadas experimenten la muerte celular programada. Por lo tanto, la inhibición de Bcl-2 tiene el potencial de mejorar o tratar cánceres y tumores, así como de mejorar o tratar ciertas infecciones víricas en combinación con otros agentes.

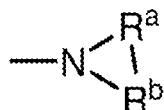
60 Definiciones

65 Salvo que se definan de otro modo, todos los términos técnicos y científicos usados en la presente tienen el mismo significado que el entendido comúnmente por un experto en la técnica. Todas las patentes, solicitudes, solicitudes publicadas y otras publicaciones a las que se hace referencia en la presente se incorporan por referencia en su totalidad a menos que se indique lo contrario. En caso de que existan varias definiciones de un término, prevalecerán las de esta sección, a menos que se indique lo contrario.

Siempre que un grupo se describe como "opcionalmente sustituido", dicho grupo puede estar no sustituido o sustituido con uno o más de los sustituyentes indicados. De igual manera, cuando un grupo se describe como "no sustituido o sustituido", si está sustituido, el sustituyente o sustituyentes pueden seleccionarse entre uno o varios de los sustituyentes indicados. Si no se indican sustituyentes, se entiende que el grupo "opcionalmente sustituido" o "sustituido" indicado puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados individual e independientemente de alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo, heterociclico, aril(alquilo), cicloalquilo(alquilo), heteroaril(alquilo), heterociclico(alquilo), hidroxi, alcoxi, acilo, ciano, halógeno, tiocarbonilo, O-carbamilo, N-carbamilo, O-tiocarbamilo, N-tiocarbamilo, C-amido, N-amido, S-sulfonamido, N-sulfonamido, C-carboxi, O-carboxi, nitro, sulfenilo, sulfinilo, sulfonilo, haloalquilo, haloalcoxi, un amino, un grupo amina monosustituido, un grupo amina disustituido, un amina(alquilo) monosustituido y un amina(alquilo) disustituido.

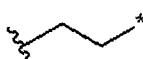
Como se usa en la presente, "C_a a C_b", en el que "a" y "b" son números enteros, se refiere al número de átomos de carbono de un grupo. El grupo indicado puede contener de "a" a "b", ambos inclusive, átomos de carbono. Así, por ejemplo, un grupo "alquilo C₁ a C₄" se refiere a todos los grupos alquilo que tienen de 1 a 4 carbonos, es decir, CH₃-, CH₃CH₂-, CH₃CH₂CH₂-, (CH₃)₂CH-, CH₃CH₂CH₂CH₂-, CH₃CH₂CH(CH₃)- y (CH₃)₃C-. Si no se designan "a" y "b", se asumirá el intervalo más amplio descrito en estas definiciones.

Si dos grupos "R" se describen como están "tomados juntos", los grupos R y los átomos a los que están unidos pueden formar un cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo o heterociclo. Por ejemplo, sin limitación, si se indica que R^a y R^b de un grupo NR^aR^b están "tomados juntos", significa que están unidos covalentemente entre sí para formar un anillo:

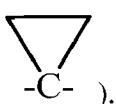


Como se usa en la presente, el término "alquilo" se refiere a un grupo hidrocarburo alifático completamente saturado. La fracción alquilo puede ser ramificada o de cadena lineal. Ejemplos de grupos alquilo ramificados incluyen, pero no se limitan a, iso-propilo, sec-butilo, t-butilo y similares. Los ejemplos de grupos alquilo de cadena lineal incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, n-pentilo, n-hexilo, n-heptilo y similares. El grupo alquilo puede tener de 1 a 30 átomos de carbono (siempre que aparezca en la presente, un intervalo numérico como "de 1 a 30" se refiere a cada número entero del intervalo dado; por ejemplo, "de 1 a 30 átomos de carbono" significa que el grupo alquilo puede consistir en 1 átomo de carbono, 2 átomos de carbono, 3 átomos de carbono, etc., hasta e incluyendo 30 átomos de carbono, aunque la presente definición también abarca la aparición del término "alquilo" cuando no se designa ningún intervalo numérico). El grupo alquilo también puede ser un alquilo de tamaño medio que tenga de 1 a 12 átomos de carbono. El grupo alquilo también puede ser un alquilo inferior que tenga de 1 a 6 átomos de carbono. Un grupo alquilo puede estar sustituido o no sustituido.

40 Como se usa en la presente, el término "alquieno" se refiere a un grupo hidrocarburo alifático bivalente de cadena recta completamente saturado. Ejemplos de grupos alquieno incluyen, pero no se limitan a, metileno, etileno, propileno, butileno, pentileno, hexileno, heptileno y octileno. Un grupo alquieno puede estar representado por , seguido del número de átomos de carbono, seguido de un **. Por ejemplo,



para representar etileno. El grupo alquieno puede tener de 1 a 30 átomos de carbono (siempre que aparezca en la presente, un intervalo numérico como "de 1 a 30" se refiere a cada número entero del intervalo dado; por ejemplo, "de 1 a 30 átomos de carbono" significa que el grupo alquilo puede consistir en 1 átomo de carbono, 2 átomos de carbono, 3 átomos de carbono, etc., hasta 30 átomos de carbono inclusive, aunque la presente definición también abarca la aparición del término "alquieno" cuando no se designa ningún intervalo numérico). El grupo alquieno también puede ser un alquilo de tamaño medio que tenga de 1 a 12 átomos de carbono. El grupo alquieno también puede ser un alquilo inferior que tenga de 1 a 4 átomos de carbono. Un grupo alquieno puede estar sustituido o no sustituido. Por ejemplo, un grupo alquieno inferior puede estar sustituido reemplazando uno o más hidrógenos del grupo alquieno inferior y/o sustituyendo ambos hidrógenos del mismo carbono por un grupo cicloalquilo monocíclico C₃₋₆ (por ejemplo,



65 El término "alquenilo" usado en la presente se refiere a un radical monovalente de cadena lineal o ramificada de dos a veinte átomos de carbono que contiene uno o varios enlaces dobles de carbono, incluyendo, entre otros, 1-propenilo, 2-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo y similares. Un grupo alquenilo puede estar no sustituido o sustituido.

El término "alquinilo" usado en la presente se refiere a un radical monovalente de cadena lineal o ramificada de dos a veinte átomos de carbono que contiene un enlace triple de carbono, incluyendo, entre otros, 1-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo y similares. Un grupo alquinilo puede estar sin sustituir o sustituido.

Como se usa en la presente, "cicloalquilo" se refiere a un sistema de anillos hidrocarbonados monocíclico o multicíclico (como los bicíclicos) completamente saturados (sin enlaces dobles ni triples). Cuando se compone de dos o más anillos, los anillos pueden estar unidos entre sí de manera fusionada, con puente o espiro. Como se usa en la presente, el término "fusionado" se refiere a dos anillos que tienen dos átomos y un enlace en común. Como se usa en la presente, el término "cicloalquilo con puente" se refiere a compuestos en los que el cicloalquilo contiene un enlace de uno o más átomos que conectan átomos no adyacentes. Como se usa en la presente, el término "espiro" se refiere a dos anillos que tienen un átomo en común y los dos anillos no están enlazados por un puente. Los grupos cicloalquilo pueden contener de 3 a 30 átomos en el anillo o anillos, de 3 a 20 átomos en el anillo o anillos, de 3 a 10 átomos en el anillo o anillos, de 3 a 8 átomos en el anillo o anillos o de 3 a 6 átomos en el anillo o anillos. Un grupo cicloalquilo puede estar sin sustituir o sustituido. Ejemplos de grupos mono-cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. Ejemplos de grupos cicloalquilo fusionados son el decahidronaftalenilo, el dodecahidro-1H-fenalenilo y el tetradecahidroantracenilo; ejemplos de grupos cicloalquilo con puente son el biciclo[1.1.1]pentilo, el adamantanilo y el norbornanilo; y ejemplos de grupos cicloalquilo espiro incluyen el espiro[3.3]heptano y el espiro[4.5]decano.

Como se usa en la presente, "cicloalquenilo" se refiere a un sistema de anillos hidrocarbonados monocíclico o multicíclico (como bicíclico) que contiene uno o más enlaces dobles en por lo menos un anillo; aunque, si hay más de uno, los enlaces dobles no pueden formar un sistema de electrones pi totalmente deslocalizado en todos los anillos (de lo contrario, el grupo sería "arilo", como se define en la presente). Los grupos cicloalquenilo pueden contener de 3 a 10 átomos en el anillo o anillos, de 3 a 8 átomos en el anillo o anillos o de 3 a 6 átomos en el anillo o anillos. Cuando se componen de dos o más anillos, los anillos pueden estar conectados entre sí de manera fusionada, con puente o espiro. Un grupo cicloalquenilo puede estar sin sustituir o sustituido.

Como se usa en la presente, "arilo" se refiere a un sistema de anillos aromáticos carbocíclico (todos carbonos) monocíclico o multicíclico (como los bicíclicos) (incluyendo los sistemas de anillos fusionados en los que dos anillos carbocíclicos comparten un enlace químico) que tiene un sistema de electrones pi totalmente deslocalizado en todos los anillos. El número de átomos de carbono en un grupo arilo puede variar. Por ejemplo, el grupo arilo puede ser un grupo arilo C₆-C₁₄, un grupo arilo C₆-C₁₀ o un grupo arilo C₆. Los ejemplos de grupos arilo incluyen, entre otros, el benceno, el naftaleno y el azuleno. Un grupo arilo puede estar sustituido o no sustituido.

Como se usa en la presente, "heteroarilo" se refiere a un sistema de anillos aromático monocíclico o multicíclico (como los bicíclicos) (un sistema de anillos con un sistema de electrones pi totalmente deslocalizado) que contiene uno o más heteroátomos (por ejemplo, 1, 2 o 3 heteroátomos), es decir, un elemento distinto del carbono, incluyendo, entre otros, el nitrógeno, el oxígeno y el azufre. El número de átomos en el anillo o anillos de un grupo heteroarilo puede variar. Por ejemplo, el grupo heteroarilo puede contener de 4 a 14 átomos en el anillo o anillos, de 5 a 10 átomos en el anillo o anillos o de 5 a 6 átomos en el anillo o anillos, como nueve átomos de carbono y un heteroátomo; ocho átomos de carbono y dos heteroátomos; siete átomos de carbono y tres heteroátomos; ocho átomos de carbono y un heteroátomo; siete átomos de carbono y dos heteroátomos; seis átomos de carbono y tres heteroátomos; cinco átomos de carbono y cuatro heteroátomos; cinco átomos de carbono y un heteroátomo; cuatro átomos de carbono y dos heteroátomos; tres átomos de carbono y tres heteroátomos; cuatro átomos de carbono y un heteroátomo; tres átomos de carbono y dos heteroátomos; o dos átomos de carbono y tres heteroátomos. Además, el término "heteroarilo" incluye sistemas de anillos fusionados en los que dos anillos, como por lo menos un anillo arilo y por lo menos un anillo heteroarilo o por lo menos dos anillos heteroarilo, comparten por lo menos un enlace químico. Ejemplos de anillos heteroarilo incluyen, entre otros, furano, furazano, tiofeno, benzotiofeno, ftalazina, pirrol, oxazol, benzoxazol, 1,2,3-oxadiazol, 1,2,4-oxadiazol, tiazol, 1,2,3-tiadiazol, 1,2,4-tiadiazol, benzotiazol, imidazol, bencimidazol, indol, indazol, pirazol, benzopirazol, isoxazol, benzoisoxazol, isotiazol, triazol, benzotriazol, tiadiazol, tetrazol, piridina, piridazina, pirimidina, pirazina, purina, pteridina, quinoleína, isoquinolina, quinazolina, quinoxalina, cinolina y triazina. Un grupo heteroarilo puede estar sustituido o no sustituido.

Como se usa en la presente, "heterociclo" o "heteroaliciclo" se refiere a un sistema de anillos monocíclico, bicíclico y tricíclico de tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez y hasta 18 miembros en los que los átomos de carbono junto con entre 1 y 5 heteroátomos constituyen dicho sistema de anillos. Un heterociclo puede contener opcionalmente uno o más enlaces insaturados situados de tal manera, sin embargo, que no se produzca un sistema de electrones pi totalmente deslocalizado en todos los anillos. El heteroátomo o heteroátomos son elementos distintos del carbono, incluyendo, entre otros, el oxígeno, el azufre y el nitrógeno. Un heterociclo puede contener además una o más funcionalidades carbonilo o tiocarbonilo, de modo que la definición incluya oxosistemas y tiosistemas como lactamas, lactonas, imidas cíclicas, tioimididas cíclicas y carbamatos cíclicos. Cuando se componen de dos o más anillos, los anillos pueden unirse entre sí de manera fusionada, con puente o espiro. Como se usa en la presente, el término "fusionado" se refiere a dos anillos que tienen dos átomos y un enlace en común. Como se usa en la presente, los términos "heterociclico con puente" o "heteroaliciclico con puente" se refieren a compuestos en los que el

heterociclico o heteroalicitolico contiene un enlace de uno o más átomos que conectan átomos no adyacentes. Como se usa en la presente, el término "espiro" se refiere a dos anillos que tienen un átomo en común y los dos anillos no están enlazados por un puente. Los grupos heterociclico y heteroalicitolico pueden contener de 3 a 30 átomos en el anillo o anillos, de 3 a 20 átomos en el anillo o anillos, de 3 a 10 átomos en el anillo o anillos, de 3 a 8 átomos en el anillo o anillos o de 3 a 6 átomos en el anillo o anillos. Por ejemplo, cinco átomos de carbono y un heteroátomo; cuatro átomos de carbono y dos heteroátomos; tres átomos de carbono y tres heteroátomos; cuatro átomos de carbono y un heteroátomo; tres átomos de carbono y dos heteroátomos; dos átomos de carbono y tres heteroátomos; un átomo de carbono y cuatro heteroátomos; tres átomos de carbono y un heteroátomo; o dos átomos de carbono y un heteroátomo. Además, cualquier nitrógeno en un heteroalicitolico puede ser cuaternizado. Los grupos heterociclico o heteroalicitolico pueden estar sin sustituir o sustituidos. Ejemplos de tales grupos "heterociclico" o "heteroalicitolico" incluyen, pero no se limitan a, 1,3-dioxina, 1,3-dioxano, 1,4-dioxano, 1,2-dioxolano, 1,3-dioxolano, 1,4-dioxolano, 1,3-oxatiana, 1,4-oxatiina, 1,3-oxatiolano, 1,3-ditiol, 1,3-ditiolano, 1,4-oxatiana, tetrahidro-1,4-tiazina, 2H-1,2-oxazina, maleimida, succinimida, ácido barbitúrico, ácido tiobarbitúrico, dioxopiperazina, hidantoína, dihidouracilo, trioxano, hexahidro-1,3,5-triazina, imidazolina, imidazolidina, isoxazolina, isoxazolidina, oxazolina, oxazolidina, oxazolidinona, tiazolina, tiazolidina, morfolina, oxirano, N-óxido de piperidina, piperidina, piperazina, pirrolidina, azepano, pirrolidona, pirrolidiona, 4-piperidona, pirazolina, pirazolidina, 2-oxopirrolidina, tetrahidropirano, 4H-pirano, tetrahidropirano, tiamorfolina, sulfóxido de tiamorfolina, sulfona de tiamorfolina y sus análogos benzofusionados (por ejemplo, benzimidazolidinona, tetrahidroquinolina y/o 3,4-metilendioxifeno). Ejemplos de grupos heterociclico espiro incluyen 2-azaspiro[3.3]heptano, 2-oxaspiro[3.3]heptano, 2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptano, 2,6-diazaspiro[3.3]heptano, 2-oxaspiro[3.4]octano y 2-azaspiro[3.4]octano.

Como se usa en la presente, "aralquilo" y "aril(alquilo)" se refieren a un grupo arilo conectado, como sustituyente, a través de un grupo alquieno inferior. El grupo alquieno inferior y el grupo arilo de un aralquilo pueden estar sustituidos o no sustituidos. Los ejemplos incluyen, entre otros, bencilo, 2-fenilalquilo, 3-fenilalquilo y naftilalquilo.

Como se usa en la presente, "heteroaralquilo" y "heteroarilo(alquilo)" se refieren a un grupo heteroarilo conectado, como sustituyente, a través de un grupo alquieno inferior. El grupo alquieno inferior y el grupo heteroarilo del heteroaralquilo pueden estar sustituidos o no sustituidos. Los ejemplos incluyen, entre otros, 2-tienilalquilo, 3-tienilalquilo, furilalquilo, tienilalquilo, pirrolalquilo, piridilalquilo, isoxazolilalquilo e imidazolilalquilo y sus análogos benzofusionados.

Un "heteroalicitol(alquilo)" y un "heterociclic(alquilo)" se refieren a un grupo heterocíclico o heteroalicitolico conectado, como sustituyente, a través de un grupo alquieno inferior. El alquieno inferior y el heterociclico de un (heteroalicitol)alquilo pueden estar sustituidos o no sustituidos. Los ejemplos incluyen, entre otros, tetrahidro-2H-pirano-4-il(metilo), piperidin-4-il(etilo), piperidin-4-il(propilo), tetrahidro-2H-tiopirano-4-il(metilo) y 1,3-tiazinan-4-il(metilo).

Como se usa en la presente, el término "hidroxi" se refiere a un grupo -OH.

Como se usa en la presente, "alcoxi" se refiere a la fórmula -OR en donde R es un alquilo, un alquenilo, un alquinilo, un cicloalquilo, un cicloalquenilo, un arilo, un heteroarilo, un heterociclico, un cicloalquilo(alquilo), un aril(alquilo), un heteroaril(alquilo) o un heterociclic(alquilo) como se define en la presente. Una lista no limitativa de alcoxis son metoxi, etoxi, n-propoxi, 1-metiletoxi (isopropoxi), n-butoxi, iso-butoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, fenoxi y benzoxi. Un alcoxi puede estar sustituido o no sustituido.

Como se usa en la presente, "acilo" se refiere a un hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heterociclico, aril(alquilo), heteroaril(alquilo) y heterociclic(alquilo) conectados, como sustituyentes, mediante un grupo carbonilo. Los ejemplos incluyen formilo, acetilo, propanoilo, benzoilo y acrilo. Un acilo puede estar sustituido o no sustituido.

Un grupo "ciano" se refiere a un grupo "-CN".

El término "átomo de halógeno" o "halógeno", como se usa en la presente, significa cualquiera de los átomos radioestables de la columna 7 de la Tabla Periódica de los Elementos, como el flúor, el cloro, el bromo y el yodo.

Un grupo "tiocarbonilo" se refiere a un grupo "-C(=S)R" en donde R puede ser el mismo que el definido con respecto a O-carboxi. Un tiocarbonilo puede estar sustituido o no sustituido.

Un grupo "O-carbamilo" es un grupo "-OC(=O)N(R_AR_B)" en el que R_A y R_B pueden ser independientemente hidrógeno, un alquilo, un alquenilo, un alquinilo, un cicloalquilo, un cicloalquenilo, arilo, heteroarilo, heterociclico, cicloalquilo(alquilo), arilo(alquilo), heteroarilo(alquilo) o heterociclico(alquilo). Un O-carbamilo puede estar sustituido o no sustituido.

Un grupo "N-carbamilo" se refiere a un grupo "ROC(=O)N(R_A)-" en el que R y R_A pueden ser independientemente hidrógeno, un alquilo, un alquenilo, un alquinilo, un cicloalquilo, un cicloalquenilo, arilo, heteroarilo, heterociclico, cicloalquilo(alquilo), arilo(alquilo), heteroarilo(alquilo) o heterociclico(alquilo). Un N-carbamilo

puede estar sustituido o no sustituido.

5 Un grupo "O-tiocarbamilo" se refiere a un grupo "-OC(=S)-N(R_AR_B)" en el que R_A y R_B pueden ser independientemente hidrógeno, un alquilo, un alquenilo, un alquinilo, un cicloalquilo, un cicloalquenilo, arilo, heteroarilo, heterociclico, cicloalquilo(alquilo), arilo(alquilo), heteroarilo(alquilo) o heterociclico(alquilo). Un O-tiocarbamilo puede estar sustituido o no sustituido.

10 Un grupo "N-tiocarbamilo" se refiere a un grupo "ROC(=S)N(R_A)" en el que R y R_A pueden ser independientemente hidrógeno, un alquilo, un alquenilo, un alquinilo, un cicloalquilo, un cicloalquenilo, arilo, heteroarilo, heterociclico, cicloalquilo(alquilo), arilo(alquilo), heteroarilo(alquilo) o heterociclico(alquilo). Un N-tiocarbamilo puede estar sustituido o no sustituido.

15 Un grupo "C-amido" se refiere a un grupo "-C(=O)N(R_AR_B)" en el que R_A y R_B pueden ser independientemente hidrógeno, un alquilo, un alquenilo, un alquinilo, un cicloalquilo, un cicloalquenilo, arilo, heteroarilo, heterociclico, cicloalquilo(alquilo), arilo(alquilo), heteroarilo(alquilo) o heterociclico(alquilo). Un C-amido puede estar sustituido o no sustituido.

20 Un grupo "N-amido" se refiere a un grupo "RC(=O)N(R_A)" en el que R y R_A pueden ser independientemente hidrógeno, un alquilo, un alquenilo, un alquinilo, un cicloalquilo, un cicloalquenilo, arilo, heteroarilo, heterociclico, cicloalquilo(alquilo), arilo(alquilo), heteroarilo(alquilo) o heterociclico(alquilo). Un N-amido puede estar sustituido o no sustituido.

25 Un grupo "S-sulfonamido" se refiere a un grupo "-SO₂N(R_AR_B)" en el que R_A y R_B pueden ser independientemente hidrógeno, un alquilo, un alquenilo, un alquinilo, un cicloalquilo, un cicloalquenilo, arilo, heteroarilo, heterociclico, cicloalquilo(alquilo), arilo(alquilo), heteroarilo(alquilo) o heterociclico(alquilo). Un S-sulfonamido puede estar sustituido o no sustituido.

30 Un grupo "N-sulfonamido" se refiere a un grupo "RSO₂N(R_A)" en el que R y R_A pueden ser independientemente hidrógeno, un alquilo, un alquenilo, un alquinilo, un cicloalquilo, un cicloalquenilo, arilo, heteroarilo, heterociclico, cicloalquilo(alquilo), arilo(alquilo), heteroarilo(alquilo) o heterociclico(alquilo). Un N-sulfonamido puede estar sustituido o no sustituido.

35 Un grupo "O-carboxi" es un grupo "RC(=O)O" en el que R puede ser hidrógeno, un alquilo, un alquenilo, un alquinilo, un cicloalquilo, un cicloalquenilo, arilo, heteroarilo, heterociclico, cicloalquilo(alquilo), arilo(alquilo), heteroarilo(alquilo) o heterociclico(alquilo), como se define en la presente. Un O-carboxi puede estar sustituido o no sustituido.

40 Los términos "éster" y "C-carboxi" se refieren a un grupo "-C(=O)OR" en el que R puede ser el mismo que el definido con respecto a O-carboxi. Un éster y un C-carboxi pueden estar sustituido o no sustituido.

40 Un grupo "nitro" se refiere a un grupo "-NO₂".

45 Un grupo "sulfenilo" se refiere a un grupo "-SR" en el que R puede ser hidrógeno, un alquilo, un alquenilo, un alquinilo, un cicloalquilo, un cicloalquenilo, arilo, heteroarilo, heterociclico, cicloalquilo(alquilo), arilo(alquilo), heteroarilo(alquilo) o heterociclico(alquilo). Un sulfenilo puede estar sustituido o no sustituido.

50 Un grupo "sulfinilo" se refiere a un grupo "-S(=O)-R" en el que R puede ser el mismo que el definido con respecto al sulfenilo. Un sulfinilo puede estar sustituido o no sustituido.

55 Un grupo "sulfonilo" se refiere a un grupo "SO₂R" en el que R puede ser el mismo que el definido con respecto al sulfenilo. Un sulfonilo puede estar sustituido o no sustituido.

55 Como se usa en la presente, "haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo en el que uno o más de los átomos de hidrógeno se sustituyen por un halógeno (por ejemplo, monohaloalquilo, dihaloalquilo, trihaloalquilo y polihaloalquilo). Tales grupos incluyen, entre otros, clorometilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 1-cloro-2-fluorometilo, 2-fluoroisobutilo y pentafluoroetilo. Un haloalquilo puede estar sustituido o no sustituido.

60 Como se usa en la presente, "haloalcoxi" se refiere a un grupo alcoxi en el que uno o más de los átomos de hidrógeno se sustituyen por un halógeno (por ejemplo, monohaloalcoxi, dihaloalcoxi y trihaloalcoxi). Tales grupos incluyen, entre otros, clorometoxi, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, 1-cloro-2-fluorometoxi y 2-fluoroisobutoxi. Un haloalcoxi puede estar sustituido o no sustituido.

65 Los términos "amino" y "amino no sustituido" como se usan en la presente se refieren a un grupo -NH₂.

65 Un grupo "amina monosustituida" se refiere a un grupo "-NHR_A" en el que R_A puede ser un alquilo, un

5 alquenilo, un alquinilo, un cicloalquilo, un cicloalquenilo, arilo, heteroarilo, heterociclico, cicloalquilo(alquilo), arilo(alquilo), heteroarilo(alquilo) o heterociclico(alquilo), como se definen en la presente. El R_A puede estar sustituido o no sustituido. Un grupo amina monosustituido puede incluir, por ejemplo, un grupo monoalquilamina, un grupo mono-alkilamina C_1-C_6 , un grupo monoarilamina, un grupo mono-arylamina C_6-C_{10} y similares. Los ejemplos de grupos amina monosustituidos incluyen, pero no se limitan a, -NH(metilo), -NH(fenilo) y similares.

10 10 Un grupo "amina disustituida" se refiere a un grupo "-NR_AR_B" en el que R_A y R_B pueden ser independientemente un alquilo, un alquenilo, un alquinilo, un cicloalquilo, un cicloalquenilo, arilo, heteroarilo, heterociclico, cicloalquilo(alquilo), arilo(alquilo), heteroarilo(alquilo) o heterociclico(alquilo), como se definen en la presente. R_A y R_B pueden estar independientemente sustituidos o no sustituidos. Un grupo amina disustituido puede incluir, por ejemplo, un grupo di-alkilamina, un grupo di-alkilamina C_1-C_6 , un grupo di-arylamina, un grupo di-arylamina C_6-C_{10} y similares. Los ejemplos de grupos amina disustituidos incluyen, pero no se limitan a, -N(metilo)₂, -N(fenilo)(metilo), -N(etilo)(metilo) y similares.

15 15 Como se usa en la presente, el grupo "amina(alquilo) monosustituida" se refiere a una amina monosustituida como se proporciona en la presente conectada, como sustituyente, a través de un grupo alquíleno inferior. Una amina(alquilo) monosustituida puede estar sustituida o no sustituida. Un grupo amina(alquilo) monosustituida puede incluir, por ejemplo, un grupo monoalquilamina(alquilo), un grupo mono-alkilamina C_1-C_6 (alquilo C_1-C_6), un grupo monoarilamina(alquilo), un grupo mono-arylamina C_6-C_{10} (alquilo C_1-C_6) y similares. Los ejemplos de grupos amina(alquilo) monosustituida incluyen, pero no se limitan a, -CH₂NH(metilo), -CH₂NH(fenilo), -CH₂CH₂NH(metilo), -CH₂CH₂NH(fenilo) y similares.

20 20 Como se usa en la presente, el grupo "amina(alquilo) disustituida" se refiere a una amina disustituida como se proporciona en la presente conectada, como sustituyente, a través de un grupo alquíleno inferior. Una amina(alquilo) disustituida puede estar sustituida o no sustituida. Un grupo amina(alquilo) disustituida puede incluir, por ejemplo, un grupo dialquilamina(alquilo), un grupo di-alkilamina C_1-C_6 (alquilo C_1-C_6), un grupo di-arylamina(alquilo), un grupo di-arylamina C_6-C_{10} (alquilo C_1-C_6) y similares. Los ejemplos de grupos amina(alquilo) disustituida incluyen, pero no se limitan a, -CH₂N(metilo)₂, -CH₂N(fenilo)(metilo), -NCH₂(etilo)(metilo), -CH₂CH₂N(metilo)₂, -CH₂CH₂N(fenilo)(metilo), -NCH₂CH₂(etilo)(metilo) y similares.

25 30 Cuando no se especifica el número de sustituyentes (por ejemplo, haloalquilo), puede haber uno o más sustituyentes presentes. Por ejemplo, "haloalquilo" puede incluir uno o más halógenos iguales o diferentes. Como otro ejemplo, "alcoxifenilo C_1-C_3 " puede incluir uno o más de los mismos grupos alcoxi o unos diferentes que contengan uno, dos o tres átomos.

35 35 Como se usa en la presente, un radical indica una especie con un único electrón no emparejado, de tal manera que la especie que contiene el radical puede unirse covalentemente a otra especie. Por lo tanto, en este contexto, un radical no es necesariamente un radical libre. Más bien, un radical indica una porción específica de una molécula más grande. El término "radical" puede usarse indistintamente con el término "grupo".

40 40 El término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal de un compuesto que no provoca irritación significativa a un organismo al que se administra y no suprime la actividad biológica y las propiedades del compuesto. En algunas realizaciones, la sal es una sal de adición de ácido del compuesto. Las sales farmacéuticas pueden obtenerse haciendo reaccionar un compuesto con ácidos inorgánicos como ácido hidrohídrico (por ejemplo, ácido clorhídrico o ácido bromhídrico), ácido sulfúrico, ácido nítrico y ácido fosfórico (como dihidrogenofosfato de 2,3-dihidroxipropilo). Las sales farmacéuticas también pueden obtenerse haciendo reaccionar un compuesto con un ácido orgánico como los ácidos alifáticos o aromáticos carboxílicos o sulfónicos, por ejemplo ácido fórmico, acético, succínico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, nicotínico, metanosulfónico, etanosulfónico, p-toluensulfónico, trifluoroacético, benzoico, salicílico, 2-oxopentanodioico o naftalenosulfónico. Las sales farmacéuticas también pueden obtenerse haciendo reaccionar un compuesto con una base para formar una sal, como una sal de amonio, una sal de metal alcalino, como una sal de sodio, de potasio o de litio, una sal de metal alcalinotérreo, como una sal de calcio o de magnesio, una sal de un carbonato una sal de bicarbonato, una sal de bases orgánicas como diciclohexilamina, N-metil-D-glucamina, tris(hidroximetil)metilamina, alquilamina C_1-C_7 , ciclohexilamina, trietanolamina, etilendiamina y sales con aminoácidos como arginina y lisina. Para compuestos de Fórmula (I), los expertos en la técnica entienden que cuando se forma una sal por protonación de un grupo basado en nitrógeno (por ejemplo, NH₂), el grupo basado en nitrógeno puede asociarse con una carga positiva (por ejemplo, NH₂ puede convertirse en NH₃⁺) y la carga positiva puede equilibrarse mediante un contraión cargado negativamente (tal como C1⁻).

50 60 Las células del VIH infectadas de manera latente albergan virus transcripcionalmente silenciosos que aún pueden replicarse para producir VIH activo. El término "agente de reversión de la latencia del VIH" se refiere a un agente (incluyendo moléculas pequeñas y proteínas) que estimula la transcripción del VIH, convirtiendo las células del VIH infectadas de manera latente en células que expresan el VIH en replicación. Los agentes de reversión de la latencia del VIH incluyen, entre otros, agonistas de la proteína quinasa C (como prostratina, briostatina-1 e ingenol), inhibidores de PD-1 (como nivolumab, pembrolizumab, BGB-A317, pidilizumab, AMP-224, AMP-514, PDR001, REGN2810 y MED10680), inhibidores de PD-L1 (como atezolizumab, durvalumab, avelumab y BMS-936559),

5 inhibidores de HDAC (como vorinostat, panobinostat, romidepsina y ácido valproico), ésteres de forbol (como 12-miristato-13-acetato de forbol y (S)-terc-butil-2-(4-(4-clorofenil)-2,3,9-trimetil-6H-tieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-6-il)acetato) e inhibidores del bromodomínio (como JQ1, I-BET762, OTX015, I-BET151, CPI203, PFI-1, MS436, CPI-0610, RVX2135, FT-1101, BAY1238097, INCB054329, TEN-010, GSK2820151, ZEN003694, BAY-299, BMS-986158, ABBV-075 y GS-5829).

10 El término "inhibidor de la proteína Bcl" se refiere a un agente (incluyendo moléculas pequeñas y proteínas) que inhibe la unión de una proteína Bcl antiapoptótica (como Bcl-2, Bcl-X_L, Bcl-W, Mcl-1 y Bcl-2A1) a una proteína Bcl proapoptótica (como Bak, Bax, Bim, Bid, tBid, Bad, Bik, PUMA, Bnip-1, Hrk, Bmf y Noxa). Los inhibidores de la proteína Bcl incluyen, entre otros, venetoclax, navitoclax, obatoclax, S55746, APG-2575, ABT-737, AMG176, AZD5991 y APG-1252. Los inhibidores adicionales de la proteína Bcl incluyen, entre otros, los compuestos divulgados en las Publicaciones de Solicitud de PCT Nº WO2017/132474, WO 2014/113413 y WO 2013/110890, la Publicación de Solicitud de Patente de Estados Unidos Nº 2015/0051189 y la Solicitud de Patente China Nº CN 106565607, cada una de las cuales se incorpora en la presente por referencia con el propósito limitado de divulgar inhibidores adicionales de la proteína Bcl. Como comprenderán los expertos en la técnica, existen numerosos métodos para evaluar las interacciones de unión de proteínas, incluyendo, entre otros, la coinmunoprecipitación, la transferencia de energía por resonancia de fluorescencia (FRET), la resonancia de plasmón superficial (SPR) y la polarización/anisotropía de fluorescencia.

15 20 Se entiende que, en cualquier compuesto descrito en la presente que tenga uno o más centros quirales, si no se indica expresamente una estereoquímica absoluta, cada centro puede ser independientemente de configuración R o de configuración S o una mezcla de las mismas. Por tanto, los compuestos proporcionados en la presente pueden ser enantioméricamente puros, enantioméricamente enriquecidos, mezcla racémica, diastereoméricamente puros, diastereoméricamente enriquecidos o una mezcla estereoisomérica. Además, se entiende que, en cualquier compuesto descrito en la presente que tenga uno o más enlaces dobles que generen isómeros geométricos que puedan definirse como E o Z, cada enlace doble puede ser independientemente E o Z una mezcla de los mismos. De igual manera, se entiende que, en cualquier compuesto descrito, se pretende que estén incluidas también todas las formas tautoméricas.

25 30 Debe entenderse que cuando los compuestos divulgados en la presente tienen valencias sin llenar, entonces las valencias deben llenarse con hidrógenos o isótopos de los mismos, por ejemplo, hidrógeno-1 (protio) e hidrógeno-2 (deuterio).

35 40 Se entiende que los compuestos descritos en la presente pueden marcarse isotópicamente. La sustitución con isótopos como el deuterio puede ofrecer ciertas ventajas terapéuticas derivadas de una mayor estabilidad metabólica como, por ejemplo, un aumento de la semivida in vivo o unos requisitos de dosificación reducidos. Cada elemento químico representado en una estructura compuesta puede incluir cualquier isótopo de dicho elemento. Por ejemplo, en la estructura de un compuesto, un átomo de hidrógeno puede divulgarse explícitamente o entenderse que está presente en el compuesto. En cualquier posición del compuesto en la que pueda estar presente un átomo de hidrógeno, el átomo de hidrógeno puede ser cualquier isótopo del hidrógeno, incluyendo pero no limitados a, hidrógeno-1 (protio) e hidrógeno-2 (deuterio). Así, la referencia en la presente a un compuesto abarca todas las formas isotópicas potenciales, a menos que el contexto indique claramente lo contrario.

45 50 55 Se entiende que los métodos y combinaciones descritos en la presente incluyen formas cristalinas (también conocidas como polimorfos, que incluyen las diferentes disposiciones de empaquetamiento cristalino de la misma composición elemental de un compuesto), fases amorfas, sales, solvatos e hidratos. En algunas realizaciones, los compuestos descritos en la presente existen en formas solvatadas con solventes farmacéuticamente aceptables, como agua, etanol o similares. En otras realizaciones, los compuestos descritos en la presente existen en forma no solvatada. Los solvatos contienen cantidades estequiométricas o no estequiométricas de un solvente, y pueden formarse durante el proceso de cristalización con solventes farmacéuticamente aceptables como agua, etanol o similares. Los hidratos se forman cuando el solvente es agua o los alcoholatos cuando el solvente es alcohol. Además, los compuestos proporcionados en la presente pueden existir en formas no solvatadas así como solvatadas. En general, las formas solvatadas se consideran equivalentes a las formas no solvatadas a los efectos de los compuestos y métodos proporcionados en la presente.

55 60 Cuando se proporciona un intervalo de valores, se entiende que el límite superior e inferior, y cada valor intermedio entre el límite superior e inferior del intervalo está abarcado dentro de las realizaciones.

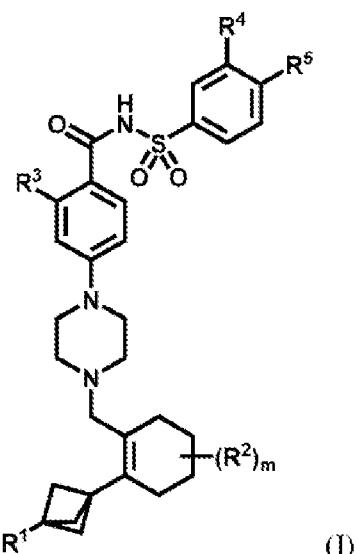
65 Los términos y frases usados en esta solicitud, y las variaciones de los mismos, especialmente en las reivindicaciones adjuntas, a menos que se indique expresamente lo contrario, deben interpretarse como abiertos y no como limitativos. Como ejemplos de lo anterior, el término "que incluye" debe interpretarse como "que incluye, sin limitación", "que incluye pero no se limita a", o similares; el término "que comprende", como se usa en la presente, es sinónimo de "que incluye", "que contiene" o "caracterizado por", y es inclusivo o abierto y no excluye elementos o pasos de método adicionales no mencionados; el término "que tiene" debe interpretarse como "que tiene por lo menos"; el término "incluye" debe interpretarse como "incluye pero no se limita a"; el término "ejemplo" se usa para

proporcionar casos ejemplares del elemento en análisis, no una lista exhaustiva o limitativa de los mismos; y no debe entenderse que el uso de términos como "preferiblemente", "preferido", "deseado" o "deseable" y palabras de significado similar implica que ciertas características sean críticas, esenciales o incluso importantes para la estructura o función, sino como una mera intención de resaltar características alternativas o adicionales que pueden o no utilizarse en una realización particular. Además, el término "que comprende" debe interpretarse como sinónimo de las frases "que tiene por lo menos" o "que incluye por lo menos". Cuando se usa en el contexto de un compuesto, composición o dispositivo, el término "que comprende" significa que el compuesto, composición o dispositivo incluye por lo menos las características o componentes mencionados, pero también puede incluir características o componentes adicionales.

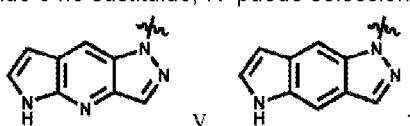
Con respecto al uso de sustancialmente cualquier término en plural y/o singular en la presente, los expertos en la técnica pueden traducir del plural al singular y/o del singular al plural según sea apropiado en cada contexto y/o aplicación. En la presente pueden exponerse expresamente las varias permutaciones singular/plural en aras de la claridad. El artículo indefinido "un" o "uno" no excluye una pluralidad. El mero hecho de que ciertas medidas se recojan en reivindicaciones dependientes mutuamente diferentes no indica que no pueda usarse ventajosamente una combinación de dichas medidas. Cualquier signo de referencia en las reivindicaciones no debe interpretarse como una limitación del alcance.

Compuestos

Algunas realizaciones divulgadas en la presente se refieren a un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene la estructura:



en donde: R¹ puede seleccionarse entre hidrógeno, halógeno, un alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, un haloalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, un cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o no sustituido, un alcoxi C₁-C₆ sustituido o no sustituido, una mono-alkilamina C₁-C₆ no sustituida y una di-alkilamina C₁-C₆ no sustituida; cada R² puede seleccionarse independientemente entre halógeno, un alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, un haloalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido y un cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o no sustituido; R³ puede seleccionarse entre, X-R^{3A},



R^{3A} puede ser un heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido o no sustituido; R⁴ puede seleccionarse entre NO₂, S(O)R⁶, SO₂R⁶, halógeno, ciano y un haloalquilo C₁-C₆ no sustituido; R⁵ es -X¹-(Alk¹)_n-R⁷; Alk¹ se selecciona entre un alquileno C₁-C₄ no sustituido y un alquileno C₁-C₄ sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre flúor, cloro, un alquilo C₁-C₃ no sustituido y un haloalquilo C₁-C₃ no sustituido; R⁶ puede seleccionarse entre un alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, un haloalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido y un cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o no sustituido; R⁷ puede seleccionarse entre un cicloalquilo C₃-C₁₀ sustituido o no sustituido y un heterociclico de 3 a 10 miembros sustituido o no sustituido; m puede ser 0, 1, 2 y 3; n puede seleccionarse entre 0 y 1; X, puede seleccionarse entre -O-, -S- y -NH-; X¹ es -NH-; y en donde cuando m es 2 o 3, dos grupos R² pueden tomarse junto con el átomo o átomos a los que están unidos para formar un cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o no sustituido o un heterociclico de 3 a 6 miembros sustituido o no sustituido.

En algunas realizaciones, R¹ puede ser halógeno, por ejemplo, flúor, cloro, bromo o yodo. En algunas realizaciones, R¹ puede ser flúor. En algunas realizaciones, R¹ puede ser cloro. En algunas realizaciones, R¹ puede ser hidrógeno.

5 En algunas realizaciones, R¹ puede ser un alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido. Por ejemplo, en algunas realizaciones, R¹ puede ser un alquilo C₁-C₆ sustituido. En otras realizaciones, R¹ puede ser un alquilo C₁-C₆ no sustituido. Los ejemplos de grupos alquilo C₁-C₆ adecuados incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, pentilo (ramificado y de cadena lineal) y hexilo (ramificado y de cadena lineal).

10 En algunas realizaciones, R¹ puede ser un metilo no sustituido o un etilo no sustituido.

15 En algunas realizaciones, R¹ puede ser un haloalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, por ejemplo, un monohalo alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, un dihalo alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, un trihalo alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, un tetrahalo alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido o un pentahalo alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido. En algunas realizaciones, R¹ puede ser un -CHF₂, -CF₃, -CH₂CF₃ o -CF₂CH₃ no sustituido.

20 En algunas realizaciones, R¹ puede ser un cicloalquilo C₃-C₆ monocíclico o bicíclico sustituido o no sustituido. Por ejemplo, en algunas realizaciones, R¹ puede ser un cicloalquilo C₃-C₆ monocíclico sustituido. En otras realizaciones, R¹ puede ser un cicloalquilo C₃-C₆ monocíclico no sustituido. Ejemplos de grupos cicloalquilo C₃-C₆ monocíclicos o bicíclicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, [1.1.1]ciclopentilo y ciclohexilo.

25 En algunas realizaciones, R¹ puede ser un alcoxi C₁-C₆ sustituido o no sustituido. Por ejemplo, en algunas realizaciones, R¹ puede ser un alcoxi C₁-C₆ sustituido. En otras realizaciones, R¹ puede ser un alcoxi C₁-C₆ no sustituido. Los ejemplos de grupos alcoxi C₁-C₆ adecuados incluyen, pero no se limitan a metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, terc-butoxi, pentoxi (ramificado y de cadena lineal) y hexoxi (ramificado y de cadena lineal). En algunas realizaciones, R¹ puede ser un metoxi no sustituido o un etoxi no sustituido.

30 En algunas realizaciones, R¹ puede ser una mono-alquilamina C₁-C₆ no sustituida, por ejemplo, metilamina, etilamina, n-propilamina, isopropilamina, n-butilamina, isobutilamina, terc-butilamina, pentilamina (ramificada y de cadena lineal) y hexilamina (ramificada y de cadena lineal). En algunas realizaciones, R¹ puede ser metilamina o etilamina.

35 En algunas realizaciones, R¹ puede ser una di-alquilamina C₁-C₆ no sustituida. En algunas realizaciones, cada alquilo C₁-C₆ en la di-alquilamina C₁-C₆ es el mismo. En otras realizaciones, cada alquilo C₁-C₆ en la di-alquilamina C₁-C₆ es diferente. Ejemplos de grupos di-alquilamina C₁-C₆ adecuados incluyen, pero no se limitan a, di-metilamina, di-etilamina, (metil)(etil)amina, (metil)(isopropil)amina y (etil)(isopropil)amina.

40 En algunas realizaciones, m puede ser 0. Cuando m es 0, los expertos en la técnica entienden que el anillo al que está unido R² no está sustituido. En algunas realizaciones, m puede ser 1. En algunas realizaciones, m puede ser 2. En algunas realizaciones, m puede ser 3.

45 En algunas realizaciones, un R² puede ser un alquilo C₁-C₆ no sustituido (por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, pentilo (ramificado y de cadena lineal) y hexilo (ramificado y de cadena lineal)) y cualquier otro R², si lo hay, puede seleccionarse independientemente de halógeno (por ejemplo, flúor o cloro), un alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido (como los descritos en la presente), un haloalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido (como los descritos en la presente) y un cicloalquilo C₃-C₆ monocíclico o bicíclico sustituido o no sustituido (como los descritos en la presente). En algunas realizaciones, cada R² puede seleccionarse independientemente de un alquilo C₁-C₆ no sustituido, como los descritos en la presente.

50 En algunas realizaciones, m puede ser 2; y cada R² puede ser geminal. En algunas realizaciones, m puede ser 2; y cada R² puede ser vicinal. En algunas realizaciones, m puede ser 2; y cada R² puede ser un metilo no sustituido. En algunas realizaciones, m puede ser 2; y cada R² puede ser un metilo geminal no sustituido.

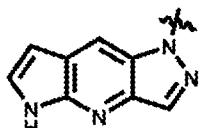
55 En algunas realizaciones, dos grupos R² pueden tomarse junto con el átomo o átomos a los que están unidos para formar un cicloalquilo C₃-C₆ monocíclico sustituido o no sustituido. Por ejemplo, en algunas realizaciones, dos grupos R² pueden tomarse junto con el átomo o átomos a los que están unidos para formar un cicloalquilo C₃-C₆ monocíclico sustituido, como los descritos en la presente. En otras realizaciones, dos grupos R² pueden tomarse junto con el átomo o átomos a los que están unidos para formar un cicloalquilo C₃-C₆ monocíclico no sustituido, como los descritos en la presente. En algunas realizaciones, dos grupos R² pueden tomarse junto con el átomo al que están unidos para formar un ciclopropilo no sustituido.

60 En algunas realizaciones, dos grupos R² pueden combinarse con el átomo o átomos a los que están unidos para formar un heterociclico monocíclico de 3 a 6 miembros sustituido o no sustituido. Por ejemplo, en algunas realizaciones, dos grupos R² pueden combinarse con el átomo o átomos a los que están unidos para formar un

heterociclo monocíclico de 3 a 6 miembros sustituido. En otras realizaciones, dos grupos R² pueden tomarse junto con el átomo o átomos a los que están unidos para formar un heterociclo monocíclico de 3 a 6 miembros no sustituido. En algunas realizaciones, el heterociclo monocíclico de 3 a 6 miembros sustituido puede estar sustituido en uno o más átomos de nitrógeno. Ejemplos de grupos heterociclico monocíclicos de 3 a 6 miembros sustituidos o no sustituidos adecuados incluyen, entre otros, azidirina, oxirano, azetidina, oxetano, pirrolidina, tetrahidrofurano, imidazolina, pirazolidina, piperidina, tetrahidropirano, piperazina, morfolina, tiomorfolina y dioxano.

En algunas realizaciones, R³ puede ser

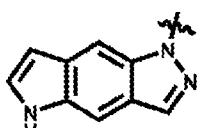
10



15

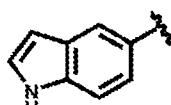
En algunas realizaciones, R³ puede ser

20



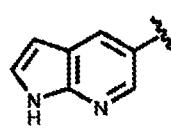
En algunas realizaciones, R³ puede ser X-R^{3A}. En algunas realizaciones, X puede ser -O-. En algunas realizaciones, X puede ser -S-. En algunas realizaciones, X puede ser -NH-. En algunas realizaciones, R^{3A} puede ser

30



En algunas realizaciones, R^{3A} puede ser

35



En algunas realizaciones, R^{3A} puede ser un heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido o no sustituido. En algunas realizaciones, R^{3A} puede ser un heteroarilo monocíclico de 5 a 10 miembros sustituido. En otras realizaciones, R^{3A} puede ser un heteroarilo bicíclico de 5 a 10 miembros sustituido. En algunas realizaciones, R^{3A} puede ser un heteroarilo monocíclico de 5 a 10 miembros no sustituido. En otras realizaciones, R^{3A} puede ser un heteroarilo bicíclico de 5 a 10 miembros no sustituido. Ejemplos de grupos heteroarilo de 5 a 10 miembros monocíclicos o bicíclicos sustituidos o no sustituidos adecuados incluyen, pero no se limitan a, pirrol, furano, tiofeno, imidazol, pirazol, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, triazol, piridina, piridazina, pirimidina, pirazina, pirrolo-pirroles, pirrolo-furanos, pirrolo-tiofenos, indol, isoindol, indolizina, indazol, bencimidazol, azaindoles, azaindazoles, purina, benzofurano, isobenzofurano, benzotiofeno, isobenzotiofeno, quinolina, isoquinolina, quinolalina, ftalazina, quinazolina, cinolina, 1,8-naftiridina, pirido-pirimidinas y pteridina.

En algunas realizaciones, R³ puede ser hidrógeno. En algunas realizaciones, R³ puede ser halógeno. En algunas realizaciones, R³ puede ser flúor o cloro.

En algunas realizaciones, R⁴ puede ser NO₂. En algunas realizaciones, R⁴ puede ser ciano. En algunas realizaciones, R⁴ puede ser halógeno.

55

En algunas realizaciones, R⁴ puede ser un haloalquilo C₁-C₆ no sustituido, como los descritos en la presente. En algunas realizaciones, R⁴ puede ser -CF₃.

En algunas realizaciones, R⁴ puede ser S(O)R⁶. En algunas realizaciones, R⁴ puede ser SO₂R⁶. En algunas realizaciones, R⁴ puede ser SO₂CF₃.

En algunas realizaciones, R⁶ puede ser un alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido. Por ejemplo, en algunas realizaciones, R⁶ puede ser un alquilo C₁-C₆ sustituido, como los descritos en la presente. En otras realizaciones, R⁶ puede ser un alquilo C₁-C₆ no sustituido, como los descritos en la presente.

65

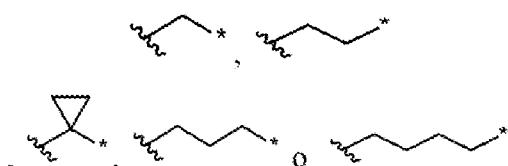
5 En algunas realizaciones, R^6 puede ser un cicloalquilo C_3 - C_6 monocíclico o bicíclico sustituido o no sustituido. Por ejemplo, en algunas realizaciones, R^6 puede ser un cicloalquilo C_3 - C_6 monocíclico o bicíclico sustituido. En otras realizaciones, R^6 puede ser un cicloalquilo C_3 - C_6 monocíclico o bicíclico no sustituido. Ejemplos de grupos cicloalquilo C_3 - C_6 monocíclicos o bicíclicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, [1.1.1]ciclopentilo y ciclohexilo.

En algunas realizaciones, R^6 puede ser un haloalquilo C_1 - C_6 sustituido o no sustituido, como los descritos en la presente. En algunas realizaciones, R^6 puede ser $-CF_3$.

10 En algunas realizaciones, R^5 puede ser $-X^1-(Alk^1)_n-R^7$. En algunas realizaciones, X^1 puede ser $-NH-$.

En algunas realizaciones, $Alk^{(1)}$ puede ser $-(CH_2)_{1-4}*$ no sustituido, para lo cual "*" representa el punto de unión a R^7 . En algunas realizaciones, Alk^1 puede ser

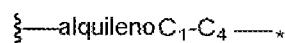
15



20

En algunas realizaciones, Alk^1 puede ser un

25



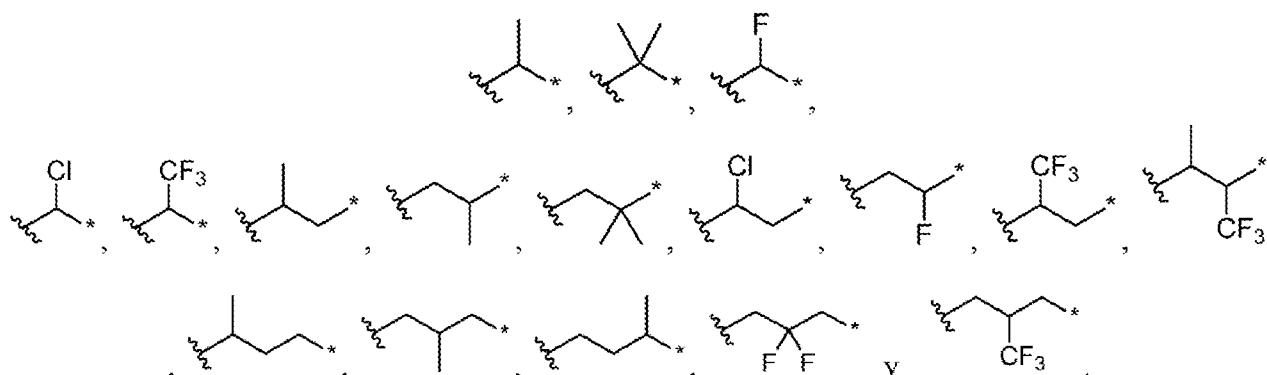
sustituido para el que "*" representa el punto de unión a R^7 . Por ejemplo, en algunas realizaciones, el Alk^1 puede ser un metileno sustituido, un etileno sustituido, un propileno sustituido o un butileno sustituido. En algunas realizaciones, el Alk^1 puede estar monosustituido, disustituido o trisustituido. En algunas realizaciones, el Alk^1 puede estar monosustituido con un halógeno (como flúor o cloro) o alquilo C_1 - C_3 no sustituido, como los descritos en la presente.

30 En otras realizaciones, el Alk^1 puede ser un haloalquilo C_1 - C_3 monosustituido no sustituido, como los descritos en la presente. En algunas realizaciones, Alk^1 puede estar monosustituido con flúor o metilo no sustituido. En algunas realizaciones, el Alk^1 puede estar disustituido con un flúor y un alquilo C_1 - C_3 no sustituido, como los descritos en la presente. En otras realizaciones, el Alk^1 puede estar disustituido con un haloalquilo C_1 - C_3 no sustituido, como los descritos en la presente, y un alquilo C_1 - C_3 no sustituido, como los descritos en la presente. En algunas realizaciones, el Alk^1 puede estar disustituido con un flúor y un metilo no sustituido. En algunas realizaciones, el Alk^1 puede estar disustituido con dos grupos alquilo C_1 - C_3 no sustituidos seleccionados independientemente, como los descritos en la presente. En algunas realizaciones, Alk^1 puede estar disustituido con metilo no sustituido.

40

En algunas realizaciones, Alk^1 puede seleccionarse entre:

45



50

En algunas realizaciones, n puede ser 0. Cuando n es 0, los expertos en la técnica entienden que X^1 está conectado directamente a R^7 . En algunas realizaciones, n puede ser 1.

60 En algunas realizaciones, R^7 puede ser un cicloalquilo C_3 - C_{10} sustituido o no sustituido. En algunas realizaciones, R^7 puede ser un cicloalquilo C_3 - C_{10} monocíclico sustituido o no sustituido. En otras realizaciones, R^7 puede ser un cicloalquilo C_3 - C_{10} bicíclico sustituido o no sustituido, por ejemplo, un cicloalquilo C_3 - C_{10} con puente, fusionado o espiro. Los grupos cicloalquilo C_3 - C_{10} monocíclicos o bicíclicos sustituidos o no sustituidos adecuados incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclononilo, ciclodecilo, espiro[3.3]heptilo, espiro[2.3]hexilo, espiro[3.4]octilo, espiro[3.5]nonilo, espiro[3.6]decilo, espiro[2.4]heptilo,

espiro[4.4]nonilo, espiro[4.5]decilo, espiro[2.5]octilo, espiro[3.5]nonilo, biciclo[1.1.1]pentilo, biciclo[2.1.1]hexilo, biciclo[2.2.1]heptilo, decahidronaftalenilo, octahidro-1H-indenilo, octahidropentalenilo, biciclo[4.2.0]octilo, biciclo[2.1.0]pentilo y biciclo[3.2.0]heptilo.

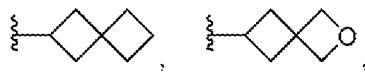
5 En algunas realizaciones, R⁷ puede ser un espirocicloalquilo C₆-C₁₀ sustituido o no sustituido. En algunas realizaciones, R⁷ puede ser un espirocicloalquilo C₆-C₁₀ sustituido. En otras realizaciones, R⁷ puede ser un espirocicloalquilo C₆-C₁₀ no sustituido. En algunas realizaciones, R⁷ puede ser un -ciclopropil-ciclobutilo-espiroalquilo sustituido o no sustituido, -ciclopropil-ciclopentilo-espiroalquilo, -ciclopropil-ciclohexil-espiroalquilo, -ciclopropil-cicloheptilo espiroalquilo, -ciclopropil-ciclooctilo espiroalquilo, -ciclobutil-ciclopropilo espiroalquilo, -ciclobutil-ciclobutilo espiroalquilo, -ciclobutil-ciclopentilo espiroalquilo, -ciclobutil-ciclohexilo espiroalquilo, -ciclobutil-cicloheptilo espiroalquilo, -ciclopentil-ciclopropilo espiroalquilo, -ciclopentil-ciclobutilo espiroalquilo, -ciclopentil-ciclopentilo espiroalquilo, ciclopentil-ciclohexilo espiroalquilo, -ciclohexil-ciclopropilo espiroalquilo, -ciclohexil-ciclobutilo espiroalquilo, -ciclohexil-ciclopentilo espiroalquilo, -cicloheptil-ciclopropilo espiroalquilo, -cicloheptil-ciclobutilo espiroalquilo o -ciclooctil-ciclopropilo espiroalquilo.

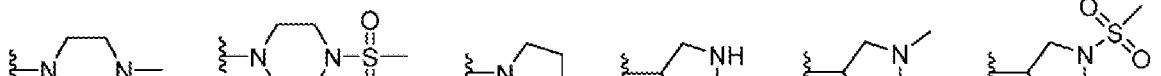
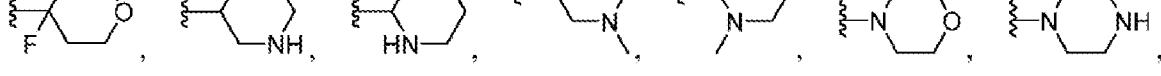
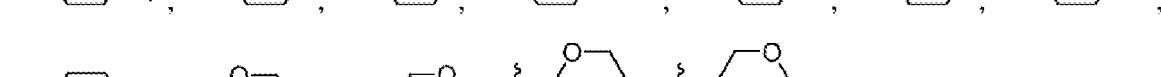
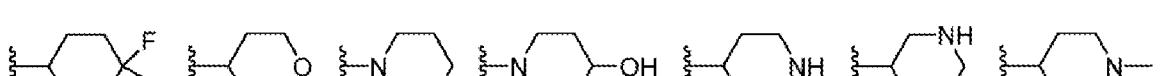
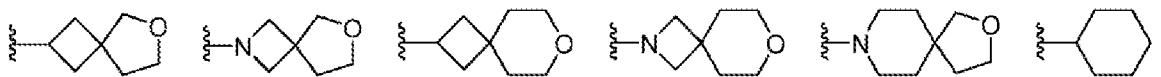
10 15 En algunas realizaciones, R⁷ puede ser un heterociclo de 3 a 10 miembros sustituido o no sustituido. En algunas realizaciones, R⁷ puede ser un heterociclico de 3 a 10 miembros sustituido. En otras realizaciones, R⁷ puede ser un heterociclico de 3 a 10 miembros monocíclico sustituido o no sustituido. En otras realizaciones, R⁷ puede ser un heterociclico de 5 a 10 miembros bicíclico sustituido o no sustituido, por ejemplo, un heterociclico de 5 a 10 miembros fusionado, con puente o espiro. Los grupos heterociclico de 3 a 10 miembros sustituidos o no sustituidos adecuados incluyen, pero no se limitan a, azidirina, oxirano, azetidina, oxetano, pirrolidina, tetrahidrofurano, imidazolina, pirazolidina, piperidina, tetrahidropirano, piperazina, morfolina, tiomorfolina, dioxano, 2-azaspiro[3.3]heptano, 2-oxaspiro[3.3]heptano, 2,6-diazaspiro[3.3]heptano, 2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptano, 2-azaspiro[3.4]octano, 6-oxaspiro[3.4]octano, 6-oxa-2-azaspiro[3.4]octano, 7-oxa-2-azaspiro[3.5]nonano, 7-oxaspiro[3.5]nonano y 2-oxa-8-azaspiro[4.5]decano. En algunas realizaciones, el heterociclo de 3 a 10 miembros monocíclico o bicíclico, sustituido o no sustituido, puede conectarse al resto de la molécula a través de un átomo de nitrógeno. En otras realizaciones, el heterociclico de 3 a 10 miembros monocíclico o bicíclico, sustituido o no sustituido, puede conectarse al resto de la molécula a través de un átomo de carbono. En algunas realizaciones, el heterociclico de 3 a 10 miembros monocíclico o bicíclico sustituido puede estar sustituido en uno o más átomos de nitrógeno.

20 25 30 En algunas realizaciones, R⁷ puede ser un espiroheterociclico de 6 a 10 miembros sustituido o no sustituido. En algunas realizaciones, R⁷ puede ser un espiroheterociclico de 6 a 10 miembros sustituido. En otras realizaciones, R⁷ puede ser un azaspirohexano, azaspiroheptano, azaspirooctano, oxaspirohexano, oxaspiroheptano, oxaspirooctano, diazaspirohexano, diazaspiroheptano, diazaspirooctano, dioxaspirohexano, dioxaspiroheptano, dioxaspirooctano, oxa-azaspirohexano, oxa-azaspiroheptano u oxa-azaspirooctano sustituido o no sustituido. Los grupos heterociclico de 3 a 10 miembros sustituidos o no sustituidos adecuados incluyen, entre otros, 2-azaspiro[3.3]heptano, 2-oxaspiro[3.3]heptano, 2,6-diazaspiro[3.3]heptano, 2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptano, 2-azaspiro[3.4]octano, 6-oxaspiro[3.4]octano, 6-oxa-2-azaspiro[3.4]octano, 7-oxa-2-azaspiro[3.5]nonano, 7-oxaspiro[3.5]nonano y 2-oxa-8-azaspiro[4.5]decano. En algunas realizaciones, el espiroheterociclo de 6 a 10 miembros sustituido o no sustituido puede conectarse al resto de la molécula a través de un átomo de nitrógeno. En otras realizaciones, el espiroheterociclico de 6 a 10 miembros sustituido o no sustituido puede conectarse al resto de la molécula a través de un átomo de carbono. En algunas realizaciones, el espiroheterociclo de 6 a 10 miembros sustituido puede estar sustituido en uno o más átomos de nitrógeno.

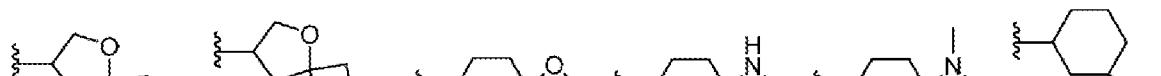
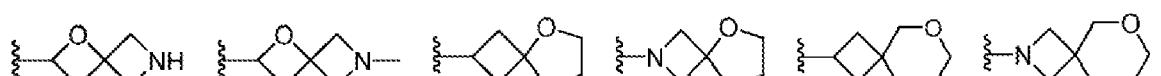
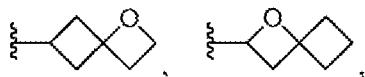
40 45 En algunas realizaciones, R⁷ puede estar sin sustituir. En otras realizaciones, R⁷ puede estar sustituido. En algunas realizaciones, R⁷ puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de un alquilo C₁-C₆ no sustituido (como los descritos en la presente), un alcoxi C₁-C₆ no sustituido (como los descritos en la presente), flúor, cloro, hidroxi y -SO₂-(alquilo C₁-C₆ no sustituido). Por ejemplo, los grupos C₁-C₆ alcoxi, cicloalquilo C₃-C₁₀, heterociclico de 3 a 10 miembros, grupo amina monosustituido, grupo amina disustituido, N-carbamilo, C-amido y N-amido de R⁷ pueden sustituirse con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de cualquiera de los sustituyentes mencionados anteriormente.

50 55 60 En algunas realizaciones, R⁷ puede ser

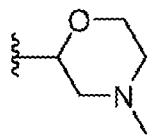




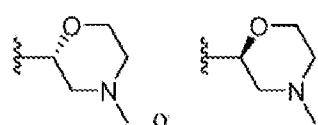
30 En algunas realizaciones, R⁷ puede ser



50 En algunas realizaciones, R⁷ puede ser

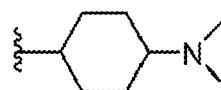


60 Por ejemplo, en algunas realizaciones R⁷ puede ser



En algunas realizaciones R^7 puede ser

5



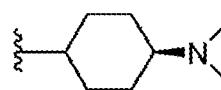
Por ejemplo, en algunas realizaciones R^7 puede ser

10



15 o

20



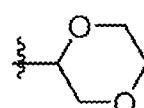
En algunas realizaciones R^7 puede ser

25



En algunas realizaciones R^7 puede ser

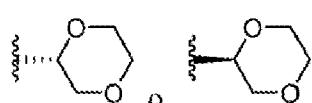
30



35

Por ejemplo, en algunas realizaciones R^7 puede ser

40



En algunas realizaciones R^7 puede ser

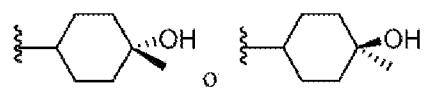
45



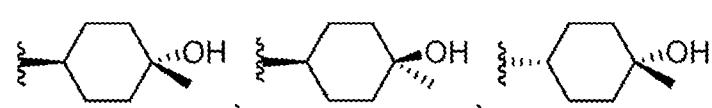
Por ejemplo, en algunas realizaciones R^7 puede ser

55

como



60



65



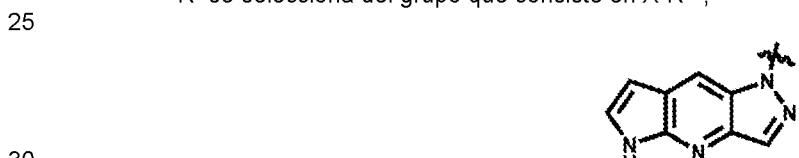
5 En algunas realizaciones, R³ se selecciona del grupo que consiste en X-R^{3A},



10 y X¹ es -NH-. Por ejemplo, una realización proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

15 R¹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, un alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, un haloalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, un cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o no sustituido, un alcoxi C₁-C₆ sustituido o no sustituido, una mono-alquilamina C₁-C₆ no sustituida y una di-alquilamina C₁-C₆ no sustituida; cada R² se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno, un alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, un haloalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido y un cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o no sustituido; o

20 cuando m es 2 o 3, cada R² se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno, un alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, un haloalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido y un cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o no sustituido, o dos grupos R² tomados junto con el átomo o átomos a los que están unidos forman un cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o no sustituido o un heterociclico de 3 a 6 miembros sustituido o no sustituido; R³ se selecciona del grupo que consiste en X-R^{3A},



35 R^{3A} es un heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido o no sustituido; R⁴ se selecciona del grupo que consiste en NO₂, S(O)R⁶, SO₂R⁶, halógeno, ciano y un haloalquilo C₁-C₆ no sustituido; R⁵ es -X¹-(Alk¹)_n-R⁷; Alk¹ se selecciona entre un alqueno C₁-C₄ no sustituido y un alqueno C₁-C₄ sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre flúor, cloro, un alquilo C₁-C₃ no sustituido y un haloalquilo C₁-C₃ no sustituido; R⁶ se selecciona del grupo que consiste en un alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, un haloalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido y un cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o no sustituido; R⁷ se selecciona entre un cicloalquilo C₃-C₁₀ sustituido o no sustituido y un heterociclico de 3 a 10 miembros sustituido o no sustituido; m es 0, 1, 2 o 3; n se selecciona entre 0 y 1; X¹ es -NH-; y X se selecciona del grupo que consiste en -O-, -S- y -NH-. En algunas realizaciones, R¹ es como se ha descrito anteriormente con la salvedad de que no es -CH₂F, -CHF₂ o -CF₃; R³ se selecciona del grupo que consiste en X-R^{3A},



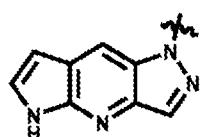
5 y X^1 es $-\text{NH}-$. Por ejemplo, una realización proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

10 R^1 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, un alquilo $C_1\text{-}C_6$ sustituido o no sustituido, un haloalquilo $C_1\text{-}C_6$ sustituido o no sustituido, un cicloalquilo $C_3\text{-}C_6$ sustituido o no sustituido, un alcoxi $C_1\text{-}C_6$ sustituido o no sustituido, una mono-alquilamina $C_1\text{-}C_6$ no sustituida y una di-alquilamina $C_1\text{-}C_6$ no sustituida; con la condición de que R^1 no sea $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CH}_2\text{F}_2$ o $-\text{CF}_3$

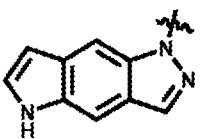
15 cada R^2 se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno, un alquilo $C_1\text{-}C_6$ sustituido o no sustituido, un haloalquilo $C_1\text{-}C_6$ sustituido o no sustituido y un cicloalquilo $C_3\text{-}C_6$ sustituido o no sustituido; o

20 cuando m es 2 o 3, cada $R^{(2)}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno, un alquilo $C_1\text{-}C_6$ sustituido o no sustituido, un haloalquilo $C_1\text{-}C_6$ sustituido o no sustituido y un cicloalquilo $C_3\text{-}C_6$ sustituido o no sustituido, o dos grupos R^2 tomados conjuntamente con el átomo o átomos a los que están unidos forman un cicloalquilo $C_3\text{-}C_6$ sustituido o no sustituido o un heterociclico de 3 a 6 miembros sustituido o no sustituido;

25 R^3 se selecciona del grupo que consiste en $X\text{-}R^{3A}$,



30 y



35 R^{3A} es un heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido o no sustituido;

36 R^4 se selecciona del grupo que consiste en NO_2 , $\text{S}(\text{O})\text{R}^6$, SO_2R^6 , halógeno, ciano y un haloalquilo $C_1\text{-}C_6$ no sustituido;

37 R^5 es $-\text{X}^1\text{-}(\text{Alk}^1)_n\text{-R}^7$;

38 Alk^1 se selecciona entre un alquíleno $C_1\text{-}C_4$ no sustituido y un alquíleno $C_1\text{-}C_4$ sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre flúor, cloro, un alquilo $C_1\text{-}C_3$ no sustituido y un haloalquilo $C_1\text{-}C_3$ no sustituido;

40 R^6 se selecciona del grupo que consiste en un alquilo $C_1\text{-}C_6$ sustituido o no sustituido, un haloalquilo $C_1\text{-}C_6$ sustituido o no sustituido y un cicloalquilo $C_3\text{-}C_6$ sustituido o no sustituido;

41 R^7 se selecciona entre un cicloalquilo $C_3\text{-}C_{10}$ sustituido o no sustituido y un heterociclico de 3 a 10 miembros sustituido o no sustituido;

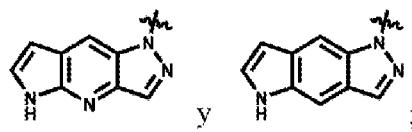
42 m es 0, 1, 2 o 3;

43 n se selecciona entre 0 y 1;

44 X^1 es $-\text{NH}-$; y

45 X se selecciona del grupo que consiste en $-\text{O}-$, $-\text{S}-$ y $-\text{NH}-$.

50 En algunas realizaciones, R^1 es $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CH}_2\text{F}_2$ o $-\text{CF}_3$; R^3 se selecciona del grupo que consiste en $X\text{-}R^{3A}$,



55 y

60 y X^1 es $-\text{NH}-$. Por ejemplo, una realización proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

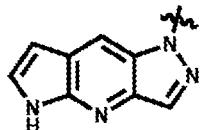
61 R^1 es $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CH}_2\text{F}_2$ o $-\text{CF}_3$;

62 cada R^2 se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno, un alquilo $C_1\text{-}C_6$ sustituido o no sustituido, un haloalquilo $C_1\text{-}C_6$ sustituido o no sustituido y un cicloalquilo $C_3\text{-}C_6$ sustituido o no sustituido; o

63 cuando m es 2 o 3, cada R^2 se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno, un alquilo $C_1\text{-}C_6$ sustituido o no sustituido, un haloalquilo $C_1\text{-}C_6$ sustituido o no sustituido y un cicloalquilo $C_3\text{-}C_6$ sustituido

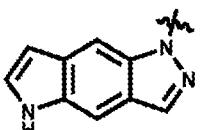
o no sustituido, o dos grupos R² tomados conjuntamente con el átomo o átomos a los que están unidos forman un cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o no sustituido o un heterociclo de 3 a 6 miembros sustituido o no sustituido; R³ se selecciona del grupo que consiste en X-R^{3A},

5



10

y



15

R^{3A} es un heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido o no sustituido;

R⁴ se selecciona del grupo que consiste en NO₂, S(O)R⁶, SO₂R⁶, halógeno, ciano y un haloalquilo C₁-C₆ no sustituido;

R⁵ es -X¹-(Alk¹)_n-R⁷;

Alk¹ se selecciona entre un alqueno C₁-C₄ no sustituido y un alqueno C₁-C₄ sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre flúor, cloro, un alquilo C₁-C₃ no sustituido y un haloalquilo C₁-C₃ no sustituido;

R⁶ se selecciona del grupo que consiste en un alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, un haloalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido y un cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o no sustituido;

R⁷ se selecciona entre un cicloalquilo C₃-C₁₀ sustituido o no sustituido y un heterociclo de 3 a 10 miembros sustituido o no sustituido;

m es 0, 1, 2 o 3;

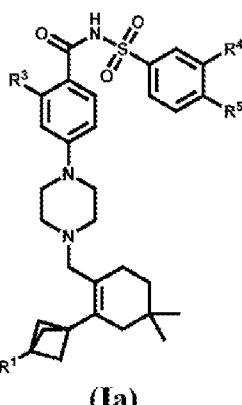
n se selecciona entre 0 y 1;

X¹ es -NH-; y

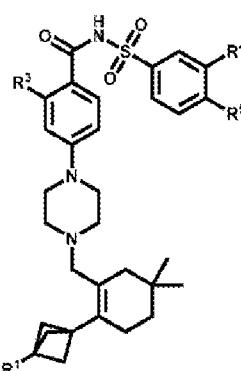
X se selecciona del grupo que consiste en -O-, -S- y -NH-.

En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede seleccionarse entre un compuesto de Fórmula (Ia), Fórmula (Ib), Fórmula (Ic) y Fórmula (Id):

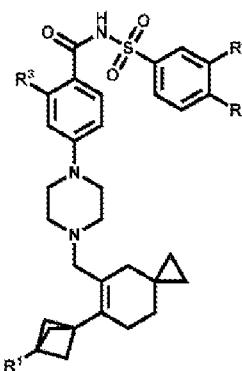
40



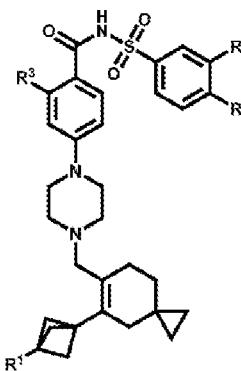
(Ia)



(Ib)



(Ic)



(Id)

45

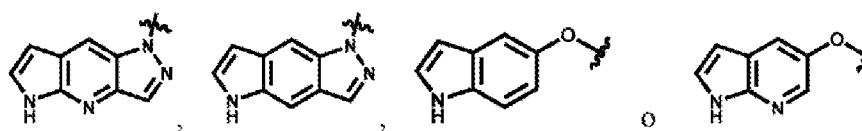
50

o sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores.

55

En algunas realizaciones de las Fórmulas (Ia), (Ib), (Ic) y/o (Id), R³ puede ser hidrógeno,

60

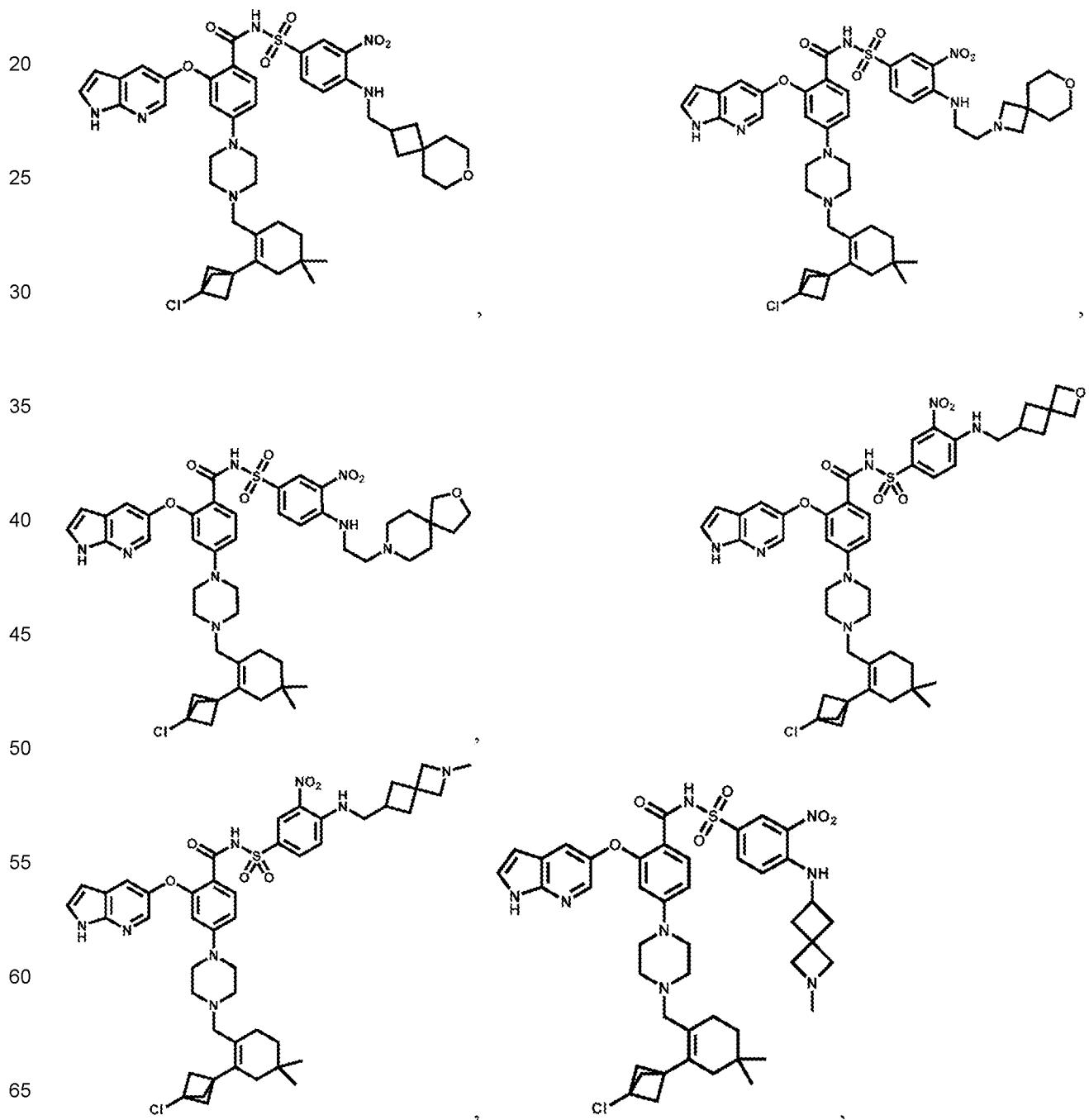


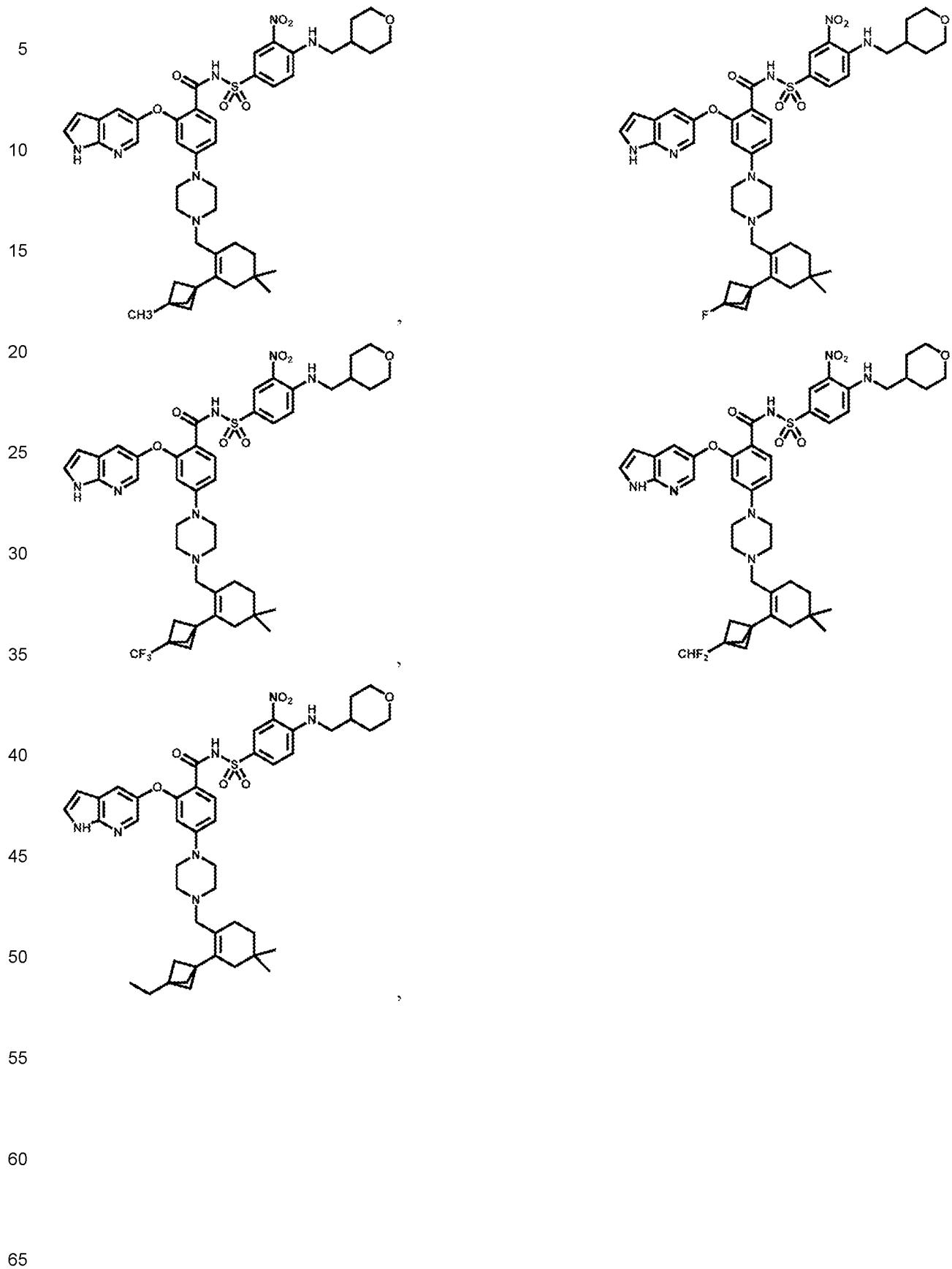
En algunas realizaciones de las Fórmulas (Ia), (Ib), (Ic) y/o (Id), R⁴ puede ser nitró o -SO₂CF₃. En algunas realizaciones de las Fórmulas (Ia), (Ib), (Ic) y/o (Id), R¹ puede ser flúor, cloro, -CH₃, -CH₂CH₃, -CHF₂, -CF₃, -CH₂CF₃, -CF₂CH₃, -

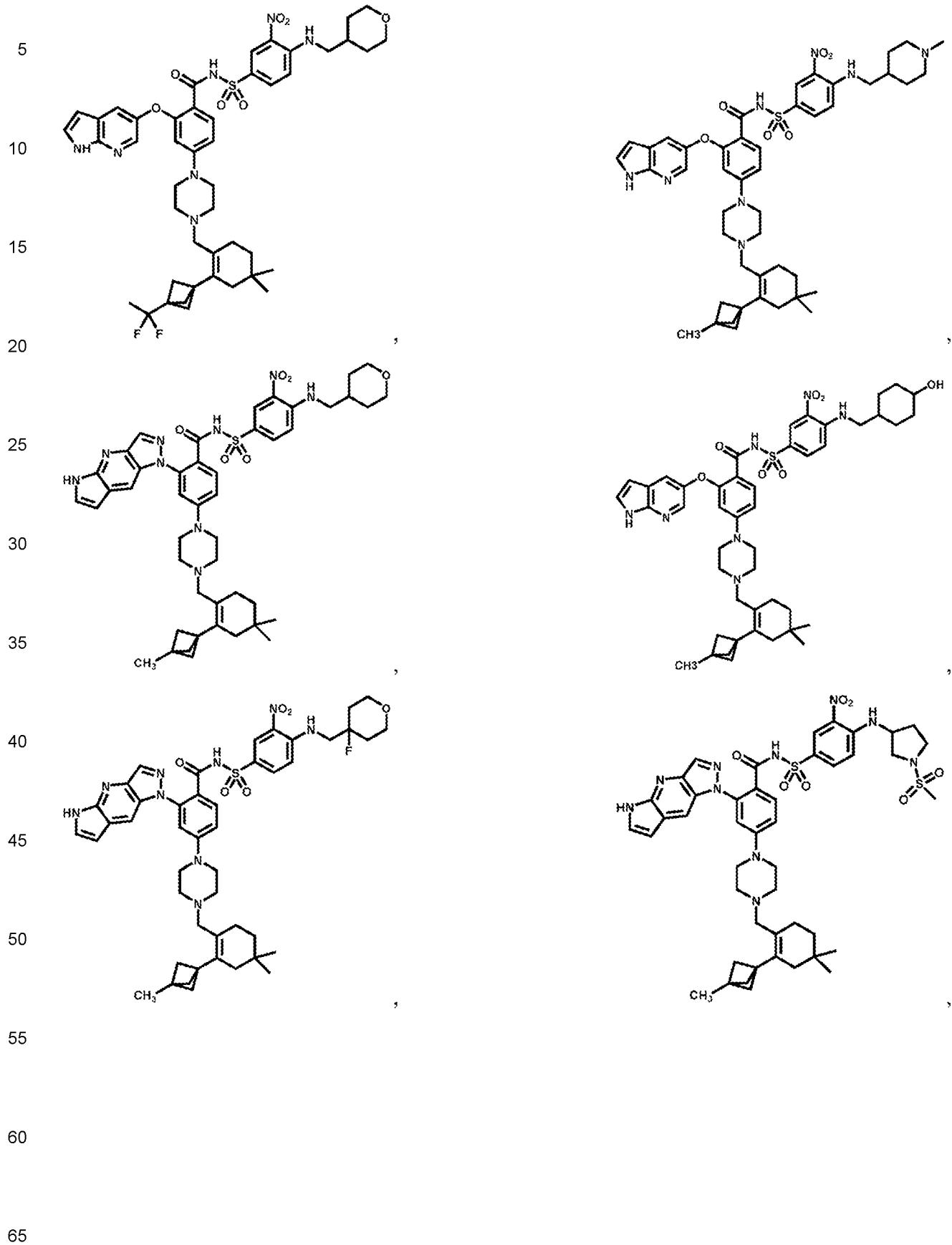
OCH₃, -OCH₂CH₃, -NHCH₃, -NHCH₂CH₃, -N(CH₃)₂ o -N(CH₂CH₃)₂. En algunas realizaciones de las Fórmulas (Ia), (Ib), (Ic) y/o (Id), R⁵ puede ser o -NH-R⁷. En algunas realizaciones de las Fórmulas (Ia), (Ib), (Ic) y/o (Id), R⁵ puede ser -NH-Alk¹-R⁷. En algunas realizaciones de las Fórmulas (Ia), (Ib), (Ic) y/o (Id), Alk¹ puede ser un metileno no sustituido, un etileno no sustituido o un etileno monosustituido con -CH₃. En algunas realizaciones de las Fórmulas (Ia), (Ib), (Ic) y/o (Id), R⁷ puede ser un ciclohexanilo no sustituido o un ciclohexanilo sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxi, amino, flúor y alquilo C₁-C₃ no sustituido (como los descritos en la presente). En algunas realizaciones de este párrafo, R⁷ puede ser un heterociclico de 5 o 6 miembros monocíclico sustituido o no sustituido, por ejemplo, pirrolidina, piperidina, morfolina, piperazina o tetrahidropirano; en donde cada uno de los grupos sustituidos mencionados anteriormente puede sustituirse con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxi, amino, flúor, un alquilo C₁-C₃ no sustituido (como los descritos en la presente), un alcoxi C₁-C₃ no sustituido (como los descritos en la presente), o -SO₂CH₃. En algunas realizaciones de las Fórmulas (Ia), (Ib), (Ic) y/o (Id), R⁷ puede estar conectado a Alk¹ mediante un átomo de nitrógeno. En algunas realizaciones de las Fórmulas (Ia), (Ib), (Ic) y/o (Id), R⁷ puede estar conectado a Alk¹ mediante un átomo de carbono. En algunas realizaciones de las fórmulas (Ia), (Ib), (Ic) y/o (Id), R⁷ puede estar sustituido en uno o más átomos de nitrógeno.

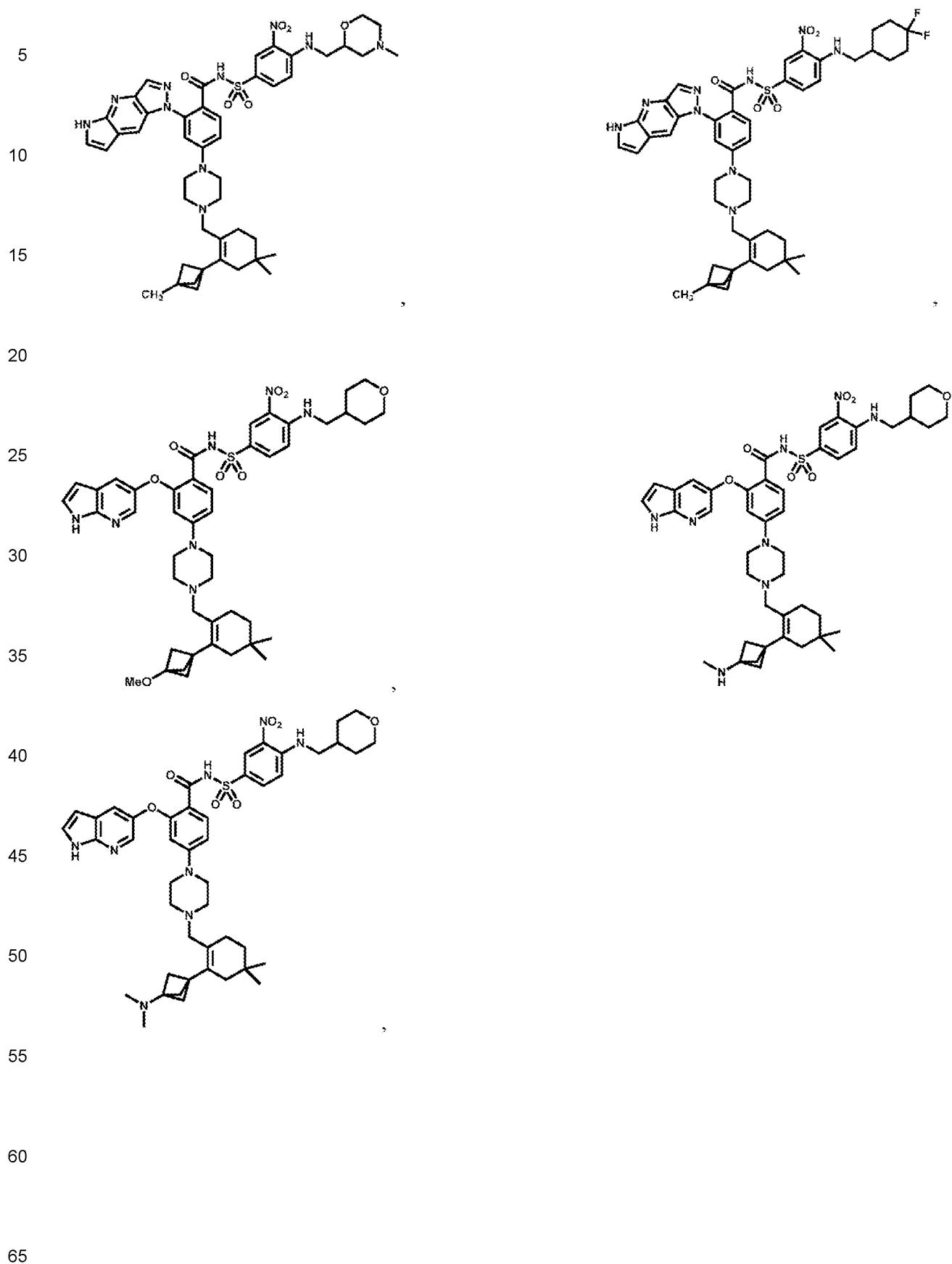
15

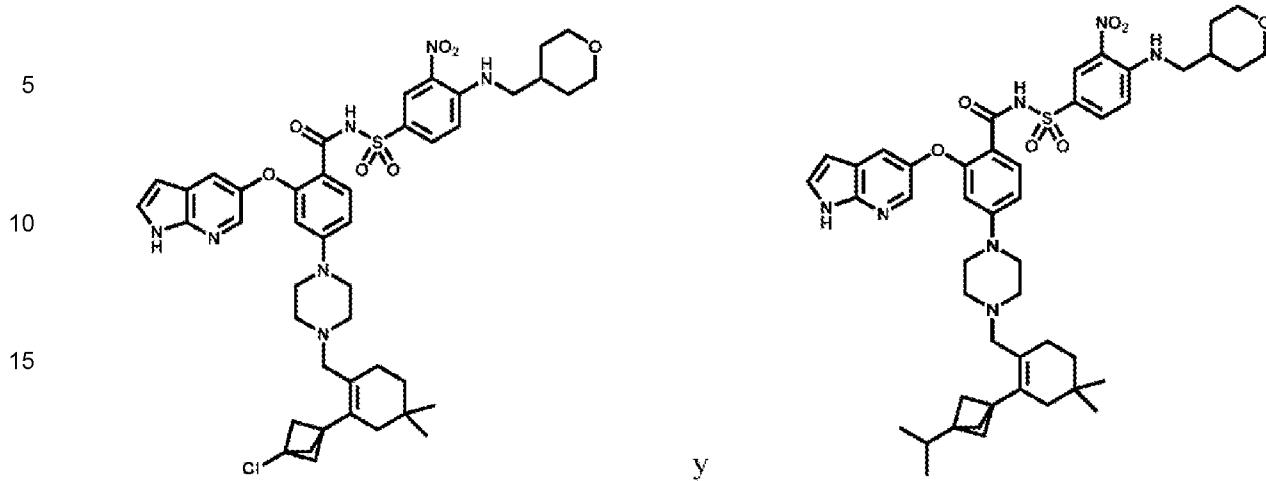
Ejemplos de un compuesto de Fórmula (I) incluyen:











o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores.

La Figura 3 proporciona los nombres químicos y las estructuras de ejemplos de los compuestos de Fórmula (I) enumerados anteriormente en los que R^3 es hidrógeno o halógeno, junto con otros ejemplos de dichos compuestos (los compuestos en la FIG. 3 que no se reivindican están marcados como ejemplos de referencia). En una realización, el compuesto de Fórmula (I) es un compuesto no de referencia seleccionado de la FIG. 3, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los compuestos enumerados en la FIG. 3. Las FIGS. 4A, 4B y 4C proporcionan los nombres químicos y las estructuras de ejemplos de los compuestos de Fórmula (I) enumerados anteriormente en los que R^3 es $X-R^{3A}$,

o

,

junto con otros ejemplos de tales compuestos, incluyendo aquellos en los que R^1 es cualquiera de las opciones mencionadas anteriormente para R^1 excepto que R^1 no es $-CH_2F$, $-CHF_2$ o $-CF_3$, y X^1 y X^2 son $-NH-$ (FIG. 4A); aquellos en los que R^1 es cualquiera de las opciones mencionadas para R^1 , y X^1 y X^2 son $-O-$ (FIG. 4B); y aquellos en los que R^1 es $-CH_2F$, $-CHF_2$ o $-CF_3$, y X^1 y X^2 son $-NH-$ (FIG. 4C). En una realización, el compuesto de Fórmula (I) es un compuesto no de referencia seleccionado de las FIGS. 3, 4A, 4B, y/o 4C, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los compuestos no de referencia enumerados en las FIGS. 3, 4A, 4B y/o 4C. En una realización, el compuesto de Fórmula (I) es un compuesto seleccionado de la FIG. 3, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los compuestos no de referencia enumerados en la FIG. 3. En una realización, el compuesto de Fórmula (I) es un compuesto no de referencia seleccionado de la FIG. 4A, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los compuestos no de referencia enumerados en la FIG. 4A. En una realización, el compuesto no de referencia de Fórmula (I) es un compuesto seleccionado de la FIG. 4B, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los compuestos no de referencia enumerados en la FIG. 4B. En una realización, el compuesto no de referencia de Fórmula (I) es un compuesto seleccionado de la FIG. 4C, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los compuestos no de referencia enumerados en la FIG. 4C.

En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede tener una mayor estabilidad metabólica y/o plasmática. En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede ser más resistente a la hidrólisis y/o más resistente a las transformaciones enzimáticas. En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede tener propiedades mejoradas. Una lista no limitativa de propiedades de ejemplo incluye, pero no se limita a, una semivida biológica aumentada, una biodisponibilidad aumentada, un aumento de la potencia, una respuesta *in vivo* sostenida, intervalos de dosificación aumentados, cantidades de dosificación disminuidas,

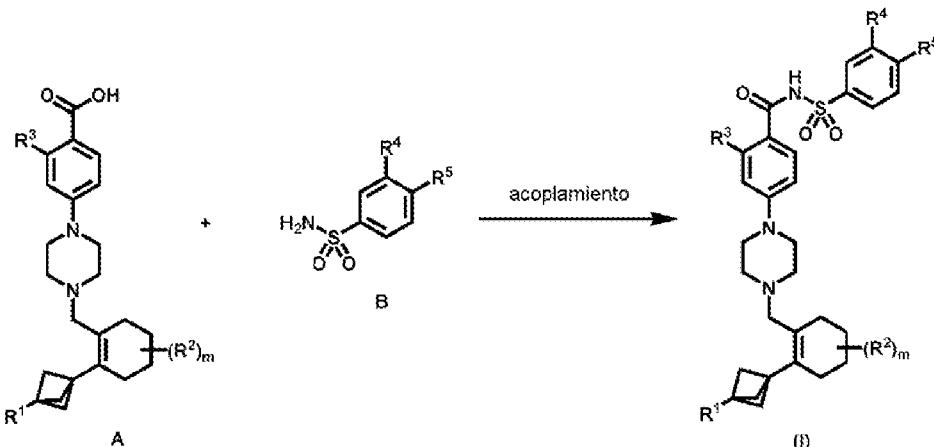
citotoxicidad disminuida, una reducción de las cantidades necesarias para tratar enfermedades, una reducción de la morbilidad o la mortalidad en los resultados clínicos, una disminución o prevención de infecciones oportunistas, un cumplimiento por parte del sujeto aumentado y una mayor compatibilidad con otros medicamentos. En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede tener una actividad anticancerígena más potente (por ejemplo, una EC₅₀ menor en un ensayo de replicación celular) en comparación con el tratamiento estándar actual (como venetoclax). En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede tener una actividad antivírica más potente (por ejemplo, una EC₅₀ más baja en un ensayo de replicación del VIH) en comparación con el tratamiento estándar actual (como dolutegravir).

10 Síntesis

Los compuestos de la Fórmula (I), o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, pueden elaborarse de varias maneras por los expertos usando técnicas conocidas guiados por las enseñanzas detalladas proporcionadas en la presente. Por ejemplo, en una realización, los compuestos de la Fórmula (I) se preparan de acuerdo con el Esquema General 1 como se muestra en la presente.

En general, las reacciones de reacción de acoplamiento entre compuestos de las Fórmulas generales A y B para formar compuestos de la Fórmula (I), como se ilustra en el Esquema General 1, pueden llevarse a cabo de manera similar a las reacciones descritas en la presente en los Ejemplos, mediante el ajuste adecuado de los reactivos y las condiciones descritas en los Ejemplos. Los expertos en la técnica pueden llevar a cabo cualquier paso de reacción preliminar necesario para formar compuestos de partida de la Fórmula general A y B, u otros precursores. En el Esquema general 1, R¹, R², R³ R⁴, R⁵ y m pueden ser como se describe en la presente.

25 Esquema General 1



45 Composiciones farmacéuticas

Algunas realizaciones descritas en la presente se refieren a una composición farmacéutica, que puede incluir una cantidad eficaz de uno o más compuestos descritos en la presente (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) y un portador, diluyente, excipiente o combinación de los mismos farmacéuticamente aceptable.

El término "composición farmacéutica" se refiere a una mezcla de uno o más compuestos y/o sales divulgados en la presente con otros componentes químicos, como diluyentes o portadores. La composición farmacéutica facilita la administración del compuesto a un organismo. Las composiciones farmacéuticas también pueden obtenerse haciendo reaccionar compuestos con ácidos inorgánicos u orgánicos como el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido nítrico, el ácido fosfórico, el ácido metanosulfónico, el ácido etanosulfónico, el ácido p-toluenosulfónico y el ácido salicílico. Por lo general, las composiciones farmacéuticas se adaptarán a la vía de administración específica prevista.

El término "fisiológicamente aceptable" define un portador, diluyente o excipiente que no anula la actividad biológica ni las propiedades del compuesto ni provoca daños o lesiones apreciables a un animal al que se destina la administración de la composición.

Como se usa en la presente, un "portador" se refiere a un compuesto que facilita la incorporación de un compuesto en células o tejidos. Por ejemplo, sin limitación, el dimetilsulfóxido (DMSO) es un portador comúnmente utilizado que facilita la absorción de muchos compuestos orgánicos en células o tejidos de un sujeto.

5 Como se usa en la presente, un "diluyente" se refiere a un ingrediente de una composición farmacéutica que carece de actividad farmacológica apreciable, pero que puede ser farmacéuticamente necesario o deseable. Por ejemplo, un diluyente puede usarse para aumentar el volumen de un fármaco potente cuya masa es demasiado pequeña para su fabricación y/o administración. También puede ser un líquido para la solución de un fármaco que se va a administrar por inyección, ingestión o inhalación. Una forma común de diluyente en la técnica es una solución acuosa tamponada como, sin limitación, la solución salina tamponada con fosfato que imita el pH y la isotonicidad de la sangre humana.

10 Como se usa en la presente, un "excipiente" se refiere a una sustancia esencialmente inerte que se añade a una composición farmacéutica para proporcionar, sin limitación, volumen, consistencia, estabilidad, capacidad de unión, lubricación, capacidad de disgregación, etc., a la composición. Por ejemplo, los estabilizantes como los 15 antioxidantes y los agentes quelantes de metales son excipientes. En una realización, la composición farmacéutica comprende un antioxidante y/o un agente quelante de metales. Un "diluyente" es un tipo de excipiente.

15 Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente pueden administrarse a un paciente humano por 20 se, o en composiciones farmacéuticas en las que se mezclan con otros principios activos, como en la terapia combinada, o portadores, diluyentes, excipientes o combinaciones de los mismos. La formulación adecuada depende de la vía de administración elegida. Las técnicas de formulación y administración de los compuestos descritos en la 25 presente son conocidas por los expertos en la técnica.

25 Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente pueden fabricarse de una manera ya conocida, por ejemplo, mediante procesos convencionales de mezclado, solución, granulación, elaboración de grageas, levigación, emulsión, encapsulación, atrapamiento o formación de comprimidos. Además, los principios activos están contenidos en una cantidad eficaz para lograr su finalidad pretendida. Muchos de los compuestos usados en las combinaciones farmacéuticas divulgadas en la presente pueden proporcionarse como sales con contraiones farmacéuticamente compatibles.

30 En la técnica existen múltiples técnicas de administración de un compuesto, sal y/o composición, que incluyen, entre otras, la administración oral, rectal, pulmonar, tópica, en aerosol, inyección, infusión y parenteral, incluyendo las inyecciones intramusculares, subcutáneas, intravenosas, intramedulares, intratecales, 35 intraventriculares directas, intraperitoneales, intranasales e intraoculares. En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede administrarse por vía oral.

35 El compuesto, la sal y/o la composición también puede administrarse de manera local en lugar de sistémica, por ejemplo, mediante inyección o implantación del compuesto directamente en el área afectada, a menudo en una formulación de depósito o de liberación sostenida. Además, el compuesto puede administrarse en un sistema de administración de fármacos dirigido, por ejemplo, en un liposoma recubierto con un anticuerpo específico del tejido. Los liposomas se dirigirán y serán absorbidos selectivamente por el órgano. Por ejemplo, puede ser deseable la 40 administración intranasal o pulmonar para tratar una enfermedad o afección respiratoria.

45 Si se desea, las composiciones pueden presentarse en un envase o dispositivo dispensador que puede 50 contener una o más formas de dosificación unitarias que contengan el principio activo. El envase puede comprender, por ejemplo, una lámina de metal o de plástico, como un blister. El envase o dispositivo dispensador puede ir acompañado de instrucciones de administración. El envase o dispositivo dispensador también puede ir acompañado de un aviso asociado al envase en la forma prescrita por una agencia gubernamental que regule la fabricación, uso o venta de productos farmacéuticos, aviso que refleja la aprobación por parte de la agencia de la forma del fármaco para administración humana o veterinaria. Dicho aviso, por ejemplo, puede ser el etiquetado aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos para los fármacos con receta, o el prospecto aprobado del producto. 55 Las composiciones que pueden incluir un compuesto y/o sal descritos en la presente formulados en un portador farmacéutico compatible también pueden prepararse, colocarse en un recipiente apropiado y etiquetarse para el tratamiento de una afección indicada.

Compuestos para usos y métodos de tratamiento

55 Las referencias a métodos de tratamiento en los párrafos posteriores de esta descripción deben interpretarse como referencias a los compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos de la presente invención para su uso en un método para el tratamiento del cuerpo humano (o animal) mediante terapia (o para diagnóstico).

60 Algunas realizaciones descritas en la presente se refieren a una cantidad eficaz de un compuesto descrito en la presente (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) o una composición farmacéutica que incluye un compuesto descrito en la presente (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) para tratar un cáncer o un tumor descrito en la presente.

65 Algunas realizaciones descritas en la presente se refieren a una cantidad eficaz de un compuesto descrito en

la presente (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) para inhibir la replicación de un crecimiento maligno o un tumor descrito en la presente.

5 Algunas realizaciones descritas en la presente se refieren a una cantidad eficaz de un compuesto descrito en la presente (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) para ponerlo en contacto con un crecimiento maligno o un tumor descrito en la presente, en donde el crecimiento maligno o tumor se debe a un cáncer descrito en la presente.

10 Ejemplos de crecimientos malignos, cánceres y tumores adecuados incluyen, pero no se limitan a: cánceres de vejiga, cánceres cerebrales, cánceres de mama, cánceres de médula ósea, cánceres de cuello uterino, cánceres colorrectales, cánceres esofágicos, cánceres hepatocelulares, leucemias linfoblásticas, linfomas foliculares, enfermedades malignas linfoides originarias de células T o células B, melanomas, leucemias mielógenas, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, cánceres de cabeza y cuello (incluyendo los cánceres orales), cánceres de ovario, cáncer de pulmón de células no pequeñas, leucemias linfocíticas crónicas, mielomas (incluyendo mielomas múltiples), 15 cáncer de próstata, cáncer de pulmón de células pequeñas, cánceres de bazo, policitemia vera, cánceres de tiroides, cáncer de endometrio, cánceres de estómago, cáncer de vesícula biliar, cánceres de vías biliares, cánceres de testículo, neuroblastomas, osteosarcomas, tumor de Ewings y tumor de Wilm.

20 Como se describe en la presente, un crecimiento maligno, cáncer o tumor, puede volverse resistente a uno o más agentes antiproliferativos. En algunas realizaciones, un compuesto descrito en la presente (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) o una composición farmacéutica que incluye un compuesto descrito en la presente (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) puede usarse para tratar y/o mejorar un crecimiento maligno, cáncer o tumor, que se ha vuelto resistente a uno o más agentes antiproliferativos (tales como uno o más inhibidores de Bcl-2). Los ejemplos de agentes antiproliferativos a los que un sujeto puede haber desarrollado resistencia incluyen, entre otros, inhibidores de Bcl-2 25 (como venetoclax, navitoclax, obatoclax, S55746, APG-1252, APG-2575 y ABT-737). En algunas realizaciones, el crecimiento maligno, cáncer o tumor que se ha vuelto resistente a uno o más agentes antiproliferativos puede ser un crecimiento maligno, cáncer o tumor descrito en la presente.

30 Algunas realizaciones descritas, pero no reivindicadas, en la presente se refieren a un método para inhibir la actividad de Bcl-2 que puede incluir administrar una cantidad eficaz de un compuesto descrito en la presente (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) o una composición farmacéutica que incluye un compuesto descrito en la presente (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) a un sujeto y también puede incluir poner en contacto una célula que expresa 35 Bcl-2 con una cantidad eficaz de un compuesto descrito en la presente (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) o una composición farmacéutica que incluye un compuesto descrito en la presente (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo). Otras realizaciones descritas, pero no reivindicadas, en la presente se refieren al uso de una cantidad eficaz de un compuesto descrito en la presente (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable 40 del mismo) en la fabricación de un medicamento para inhibir la actividad de Bcl-2 en un sujeto o, en la fabricación de un medicamento para inhibir la actividad de Bcl-2, en donde el uso comprende el contacto con una célula que expresa Bcl-2. Otras realizaciones descritas, pero no reivindicadas, en la presente se refieren a una cantidad eficaz de un compuesto descrito en la presente (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable 45 del mismo) para inhibir la actividad de Bcl-2 en un sujeto; o para inhibir la actividad de Bcl-2 mediante el contacto con una célula que expresa Bcl-2.

50 Algunas realizaciones descritas en la presente se refieren a una cantidad eficaz de un compuesto descrito en la presente (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) y una cantidad eficaz de un agente de reversión de la latencia del VIH, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para tratar una infección por VIH en un sujeto que padece la infección por VIH; o tratar una infección por VIH mediante el contacto con una célula infectada por VIH. En algunas realizaciones, las células pueden estar en un sujeto. En algunas realizaciones, las células pueden ser células CD4+T. En algunas realizaciones, las células CD4+T pueden estar en un sujeto.

55 Algunas realizaciones descritas en la presente se refieren a una cantidad eficaz de un compuesto descrito en la presente (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) y una cantidad eficaz de un agente de reversión de la latencia del VIH, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para reducir la población de células infectadas por el VIH en un sujeto que padece la infección por el VIH; o para reducir la población de células infectadas por el VIH mediante el contacto con una célula infectada por el VIH. En algunas realizaciones, las células pueden estar en un sujeto. En algunas realizaciones, las células pueden ser células CD4+T. En algunas realizaciones, las células CD4+T pueden estar en un sujeto.

60 Algunas realizaciones descritas en la presente se refieren a una cantidad eficaz de un compuesto descrito en la presente (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) y una cantidad eficaz de un agente de reversión de la latencia del VIH, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

para reducir la reaparición de una infección por el VIH en un sujeto que padece la infección por el VIH; o para reducir la reaparición de una infección por el VIH mediante el contacto con una célula infectada por el VIH. En algunas realizaciones, las células pueden estar en un sujeto. En algunas realizaciones, las células pueden ser células CD4+T. En algunas realizaciones, las células CD4+T pueden estar en un sujeto.

5 Algunas realizaciones descritas en la presente se refieren a una cantidad eficaz de un inhibidor de la proteína Bcl, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y una cantidad eficaz de un agente de reversión de la latencia del VIH, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para tratar una infección por VIH en un sujeto que padece la infección por VIH; o para tratar una infección por VIH mediante el contacto con una célula infectada por VIH. En algunas realizaciones, las células pueden estar en un sujeto. En algunas realizaciones, las células pueden ser células CD4+T. En algunas realizaciones, las células CD4+T pueden estar en un sujeto.

10 15 Algunas realizaciones descritas en la presente se refieren a una cantidad eficaz de un inhibidor de la proteína Bcl, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y una cantidad eficaz de un agente de reversión de la latencia del VIH, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para reducir la población de células infectadas por el VIH en un sujeto que padece la infección por el VIH; o para reducir la población de células infectadas por el VIH mediante el contacto con una célula infectada por el VIH. En algunas realizaciones, las células pueden estar en un sujeto. En algunas realizaciones, las células pueden ser células CD4+T. En algunas realizaciones, las células CD4+T pueden estar en un sujeto.

20 25 30 Algunas realizaciones descritas en la presente se refieren a una cantidad eficaz de un inhibidor de la proteína Bcl, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y una cantidad eficaz de un agente de reversión de la latencia del VIH, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para reducir la reaparición de una infección por VIH en un sujeto que padece la infección por VIH; o para reducir la reaparición de una infección por VIH mediante el contacto con una célula infectada por VIH. En algunas realizaciones, las células pueden estar en un sujeto. En algunas realizaciones, las células pueden ser células CD4+T. En algunas realizaciones, las células CD4+T pueden estar en un sujeto.

35 40 45 En algunas realizaciones, el agente de reversión de la latencia del VIH puede ser un agonista de la proteína quinasa C, un inhibidor de PD-1, un inhibidor de PD-L1, un inhibidor de HDAC, un éster de forbol o un inhibidor del bromodominio. En algunas realizaciones, el agente de reversión de la latencia del VIH puede ser un agonista de la proteína quinasa C, que incluye, entre otros, prostratina, briostatina-1 e ingenol. En algunas realizaciones, el agente de reversión de la latencia del VIH puede ser un inhibidor de PD-1, que incluye, entre otros, nivolumab, pembrolizumab, BGB-A317, pidilizumab, AMP-224, AMP-514, PDR001, REGN2810 y MEDI0680. En algunas realizaciones, el agente de reversión de la latencia del VIH puede ser un inhibidor de PD-L1, que incluye, entre otros, atezolizumab, durvalumab, avelumab y BMS-936559. En algunas realizaciones, el agente de reversión de la latencia del VIH puede ser un inhibidor de la HDAC, que incluye, entre otros, vorinostat, panobinostat, romidepsina y ácido valproico. En algunas realizaciones, el agente de reversión de la latencia del VIH puede ser un éster de forbol, que incluye, entre otros, 12-miristato-13-acetato de forbol y (S)-terc-butil-2-(4-(4-clorofenil)-2,3,9-trimetil-6H-tieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-6-il)acetato. En algunas realizaciones, el agente de reversión de la latencia del VIH puede ser un inhibidor de bromodominio, que incluye, entre otros, JQ1, I-BET762, OTX015, I-BET151, CPI203, PFI-1, MS436, CPI-0610, RVX2135, FT-1101, BAY1238097, INCB054329, TEN-010, GSK2820151, ZEN003694, BAY-299, BMS-986158, ABBV-075 y GS-5829. En algunas realizaciones, puede usarse una combinación de dos o más agentes inversores de la latencia del VIH.

50 55 En algunas realizaciones, el inhibidor de la proteína Bcl de Fórmula (I) puede ser un inhibidor selectivo de Bcl-2, un inhibidor selectivo de Bcl-X_L, un inhibidor selectivo de Bcl-W, un inhibidor selectivo de Mcl-1 o un inhibidor selectivo de Bcl-2A1. En algunas realizaciones, el inhibidor de la proteína Bcl de Fórmula (I) puede inhibir más de una proteína Bcl. En algunas realizaciones, el inhibidor de la proteína Bcl puede ser un inhibidor de la actividad de Bcl-2 y uno de Bcl-X_L, Bcl-W, Mcl-1 y Bcl-2A1. En algunas realizaciones, el inhibidor de la proteína Bcl puede ser un inhibidor de la actividad de Bcl-X_L y uno de Bcl-W, Mcl-1 y Bcl-2A1. En algunas realizaciones, el inhibidor de la proteína Bcl de Fórmula (I) puede inhibir tanto Bcl-2 como Bcl-X_L. En algunas realizaciones, el inhibidor de la proteína Bcl puede ser venetoclax, navitoclax, obatoclax, ABT-737, S55746, AT-101, APG-1252, APG-2575, AMG176 o AZD5991, o una combinación de cualquiera de los anteriores.

60 65 En algunas realizaciones, los métodos para mejorar o tratar una infección por VIH también pueden incluir el uso de uno o más agentes seleccionados entre un inhibidor no nucleosídico de la transcriptasa inversa (NNRTI), un inhibidor nucleosídico de la transcriptasa inversa (NRTI), un inhibidor de la proteasa (PI), un inhibidor de la fusión/entrada, un inhibidor de la transferencia de la cadena de la integrasa (INSTI), una vacuna contra el VIH, un compuesto de otra terapia antirretroviral contra el VIH y combinaciones de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los mencionados anteriormente. En algunas realizaciones, el sujeto que padece la infección por VIH no está usando un agente seleccionado entre un inhibidor no nucleosídico de la transcriptasa inversa (INNTI), un inhibidor nucleosídico de la transcriptasa inversa (INTR), un inhibidor de la proteasa (IP), un inhibidor de la fusión/entrada, un inhibidor de la transferencia de la cadena integrasa (INSTI), una vacuna contra el VIH, un compuesto de terapia antirretroviral contra el VIH y combinaciones de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable de

cualquiera de los mencionados anteriormente.

Los ejemplos de NNRTI adecuados incluyen, entre otros, delavirdina (criptor®), efavirenz (Sustiva®), etravirina (Intelence®), nevirapina (Viramune®), rilpivirina (Edurant®), doravirina y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, y/o una combinación de los mismos. Ejemplos de NRTI adecuados incluyen, entre otros, abacavir (Ziagen®), adefovir (Hepsra), amdoxovir, apricitabina, censavudina, didanosina (Videx®), elvucitabina, emtricitabina (Emtriva®), entecavir (Baraclude®), lamivudina (Epivir®), racivir, estampidina, estavudina (Zerit®), tenofovir disoproxilo (incluyendo Viread®), tenofovir alafenamida, zalcitabina (Hivid®), zidovudina (Retrovir®), y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, y/o una combinación de los mismos. Ejemplos de vacunas incluyen, pero no se limitan a Hepisla®, ABX-203, INO-1800, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, y/o combinaciones de los mismos. Los ejemplos de inhibidores de la proteasa adecuados incluyen, entre otros, atazanavir (Reyataz®), darunavir (Prezista®), fosamprenavir (Lexiva®), indinavir (Crixivan®), lopinavir/ritonavir (Kaletra), nelfinavir (Viracept®), ritonavir (Norvir®) y saquinavir (Invirase®). Los ejemplos de inhibidores de fusión/entrada adecuados incluyen, entre otros, enfuvirtida (Fuzeon®), maraviroc (Selzentry®), virciviroc, apliviroc, ibalizumab, fostemsavir y PRO-140. Los ejemplos de INSTI adecuados incluyen, entre otros, raltegravir (Isentress®), dolutegravir (Tivicay®) y elvitegravir (Viteka®).

Se han caracterizado dos tipos de VIH, el VIH-1 y el VIH-2. El VIH-1 es la cepa más virulenta e infecciosa, y tiene una prevalencia mundial. El VIH-2 se considera menos virulento y está confinado geográficamente. En algunas realizaciones, una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica que incluya una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede ser eficaz para tratar el VIH-1. En algunas realizaciones, una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica que incluya una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede ser eficaz para tratar el VIH-2. En algunas realizaciones, un compuesto descrito en la presente (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) puede ser eficaz para tratar ambos genotipos del VIH (VIH-1 y VIH-2).

Los expertos en la técnica conocen varios indicadores para determinar la eficacia de un método para tratar una infección por VIH. Los ejemplos de indicadores adecuados incluyen, entre otros, una reducción de la carga vírica, una reducción de la carga vírica plasmática, una reducción de la replicación viral, una reducción del tiempo hasta la seroconversión (virus indetectable en el suero del paciente), un aumento del recuento de linfocitos CD4+T, una reducción de la población de células infectadas por el VIH, una reducción de la morbilidad o mortalidad en los resultados clínicos y/o una reducción de la tasa de infecciones oportunistas. De manera similar, una terapia con éxito con una cantidad eficaz de un compuesto o una composición farmacéutica descrita en la presente (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) y una cantidad eficaz de un agente de reversión de la latencia del VIH, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede reducir la incidencia de infecciones oportunistas en sujetos infectados por el VIH.

En algunas realizaciones, una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es una cantidad eficaz para reducir la población de linfocitos CD4+T que albergan el VIH a niveles indetectables.

En algunas realizaciones, una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es una cantidad eficaz para aumentar los recuentos de linfocitos T CD4+ de menos de aproximadamente 200 células/ml a más de aproximadamente 1.200 células/ml. En algunas realizaciones, una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es una cantidad eficaz para aumentar los recuentos de linfocitos T CD4+ de menos de aproximadamente 200 células/ml a más de aproximadamente 500 células/ml.

Después de un periodo de tiempo, los agentes infecciosos pueden desarrollar resistencia a uno o más agentes terapéuticos. El término "resistencia", como se usa en la presente, se refiere a una cepa vírica que muestra una respuesta retardada, disminuida y/o nula a un agente o agentes terapéuticos. En algunos casos, el virus a veces muta o produce variaciones que son resistentes o parcialmente resistentes a ciertos fármacos. Por ejemplo, después del tratamiento con un agente antivírico, la carga vírica de un sujeto infectado con un virus resistente puede reducirse en menor grado en comparación con la cantidad de reducción de la carga vírica mostrada por un sujeto infectado con una cepa no resistente. En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede proporcionarse a un sujeto infectado con una cepa de VIH que es resistente a uno o más agentes anti-VIH diferentes (por ejemplo, un agente usado en un estándar convencional de atención). Los ejemplos de agentes contra el VIH incluyen, entre otros, los inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa (NNRTI), los inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa (NRTI), los inhibidores de la proteasa (PI), los inhibidores de la fusión/entrada, los inhibidores de la transferencia de la cadena integrasa (INSTI), las vacunas contra el VIH y sus combinaciones, o sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los mencionados anteriormente.

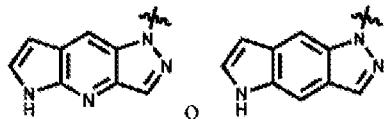
Varios inhibidores de Bcl-2 conocidos pueden provocar uno o más efectos secundarios indeseables en el

5 sujeto tratado. Los ejemplos de efectos secundarios indeseables incluyen, entre otros, trombocitopenia, neutropenia, anemia, diarrea, náuseas e infección de las vías respiratorias superiores. En algunas realizaciones, un compuesto descrito en la presente (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) puede disminuir el número y/o la gravedad de uno o más efectos secundarios asociados con un inhibidor de Bcl-2 conocido. En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede dar como resultado una gravedad de un efecto secundario (como uno de los descritos en la presente) que es un 25% menor en comparación con la gravedad del mismo efecto secundario experimentado por un sujeto que recibe un inhibidor de Bcl-2 conocido (como venetoclax, navitoclax, obatoclax, ABT-737, S55746, AT-101, APG-1252 y APG-2575). En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, da como resultado un número de efectos secundarios que es un 25% menor en comparación con el número de efectos secundarios experimentados por un sujeto que recibe un inhibidor de Bcl-2 conocido (por ejemplo, venetoclax, navitoclax, obatoclax, ABT-737, S55746, AT-101, APG-1252 y APG-2575). En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, da como resultado una gravedad de un efecto secundario (como uno de los descritos en la presente) que es menor en el intervalo de aproximadamente el 10% a 10

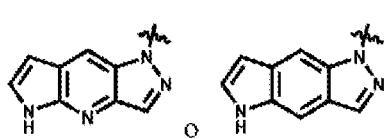
15 aproximadamente el 30% en comparación con la gravedad del mismo efecto secundario experimentado por un sujeto que recibe un inhibidor de Bcl-2 conocido (por ejemplo, venetoclax, navitoclax, obatoclax, ABT-737, S55746, AT-101, APG-1252 y APG-2575). En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, da como resultado un número de efectos secundarios que está en el intervalo de 20 aproximadamente el 10% a aproximadamente el 30% menor en comparación con el número de efectos secundarios experimentados por un sujeto que recibe un inhibidor de Bcl-2 conocido (por ejemplo, venetoclax, navitoclax, obatoclax, ABT-737, S55746, APG-1252 y APG-2575).

25 El uno o más compuestos de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, que pueden usarse para tratar o inhibir la replicación de un cáncer, crecimiento maligno o tumor en donde la inhibición de la actividad de Bcl-2 es beneficiosa se proporciona en cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente bajo el encabezamiento titulado "Compuestos".

30 En algunas realizaciones, los métodos y usos descritos anteriormente en la sección Usos y Métodos de Tratamiento se llevan a cabo de la manera descrita (generalmente implicando cáncer, crecimiento maligno, y/o tumor) usando un compuesto de Fórmula (I) en el que R³ es X-R^{3A},

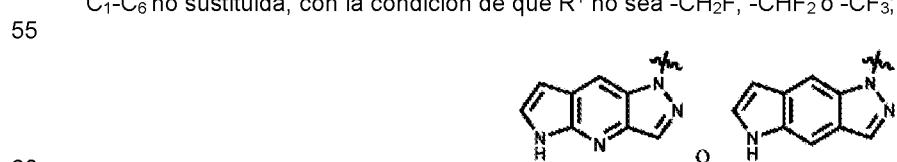


40 En otras realizaciones, los métodos y usos descritos anteriormente en la sección Usos y Métodos de Tratamiento de esta divulgación se llevan a cabo de la manera descrita (generalmente implicando cáncer, crecimiento maligno y/o tumor) usando un compuesto de Fórmula (I) en el que R³ es X-R^{3A},



y en el que X¹ es -NH-.

50 En otras realizaciones, los métodos y usos descritos anteriormente en la sección Usos y Métodos de Tratamiento se llevan a cabo de la manera descrita (generalmente implicando cáncer, crecimiento maligno, y/o tumor) usando un compuesto de Fórmula (I) en el que R¹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, un alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, un haloalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, un cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o no sustituido, un alcoxi C₁-C₆ sustituido o no sustituido, una mono-alquilamina C₁-C₆ no sustituida y una di-alquilamina C₁-C₆ no sustituida, con la condición de que R¹ no sea -CH₂F, -CHF₂ o -CF₃; R³ es X-R^{3A},

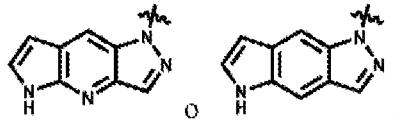


60 y X¹ es -NH-.

65 En otras realizaciones, los métodos y usos descritos anteriormente en la sección Usos y Métodos de Tratamiento se llevan a cabo de la manera descrita (generalmente implicando cáncer, crecimiento maligno y/o tumor)

usando un compuesto de Fórmula (I) en el que R¹ es -CH₂F, -CHF₂ o -CF₃; R³ es X-R^{3A},

5

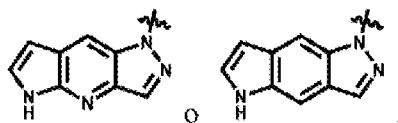


y X¹ es -NH-.

10 Los uno o más compuestos de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, que pueden usarse para tratar y/o mejorar una infección por VIH y/o reducir la reaparición de una infección por VIH y/o reducir la población de células infectadas por VIH, en donde la inhibición de la actividad de Bcl-2 es beneficiosa, se proporciona en cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente bajo el título "Compuestos".

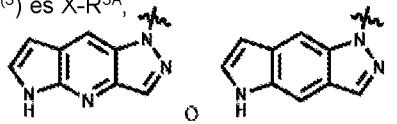
15 En algunas realizaciones, los métodos y usos descritos anteriormente en la sección Usos y Métodos de Tratamiento se llevan a cabo de la manera descrita (generalmente implicando al VIH) usando un compuesto de Fórmula (I) en el que R⁽³⁾ es X-R^{3A},

20



25 En otras realizaciones, los métodos y usos descritos anteriormente en la sección Usos y métodos de tratamiento de la presente divulgación se llevan a cabo de la manera descrita (generalmente implicando al VIH) usando un compuesto de Fórmula (I) en el que R⁽³⁾ es X-R^{3A},

30



y en el que X¹ es -NH-.

35 En otras realizaciones, los métodos y usos descritos anteriormente en la sección Usos y Métodos de Tratamiento se llevan a cabo de la manera descrita (generalmente implicando VIH) usando un compuesto de Fórmula (I) en el que R¹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, un alquilo C₁-C₆sustituido o no sustituido, un haloalquilo C₁-C₆sustituido o no sustituido, un cicloalquilo C₃-C₆sustituido o no sustituido, un alcoxi C₁-C₆sustituido o no sustituido, una mono-alquilamina C₁-C₆no sustituida y una di-alquilamina C₁-C₆no sustituida, con la condición de que R¹ no sea -CH₂F, -CHF₂ o -CF₃; R³ es X-R^{3A},

40

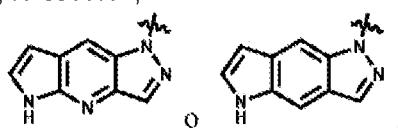


45

y X¹ es -NH-.

50 En otras realizaciones, los métodos y usos descritos anteriormente en la sección Usos y Métodos de Tratamiento se llevan a cabo de la manera descrita (generalmente implicando VIH) usando un compuesto de Fórmula (I) en el que R¹ es -CH₂F, -CHF₂ o -CF₃; R³ es X-R^{3A},

55



y X¹ es -NH-.

60 Como se usa en la presente, un "sujeto" se refiere a un animal que es objeto de tratamiento, observación o experimento. "Animal" incluye vertebrados e invertebrados de sangre fría y caliente, como peces, crustáceos, reptiles y, en particular, mamíferos. "Mamífero" incluye, sin limitación, ratones, ratas, conejos, cobayas, perros, gatos, ovejas, cabras, vacas, caballos, primates, como monos, chimpancés y simios, y, en particular, humanos. En algunas realizaciones, el sujeto puede ser humano. En algunas realizaciones, el sujeto puede ser un niño y/o un lactante, por ejemplo, un niño o un lactante con fiebre. En otras realizaciones, el sujeto puede ser un adulto.

Como se usa en la presente, los términos "tratar", "que trata", "tratamiento", "terapéutico" y "terapia" no significan necesariamente la curación total o la supresión de la enfermedad o afección. Cualquier alivio de los signos o síntomas no deseados de la enfermedad o afección, en cualquier medida, puede considerarse tratamiento y/o terapia. Además, el tratamiento puede incluir actos que puedan empeorar la sensación general de bienestar o el aspecto del sujeto.

Los términos "cantidad terapéuticamente eficaz" y "cantidad eficaz" se usan para indicar una cantidad de un compuesto activo, o agente farmacéutico, que provoca la respuesta biológica o medicinal indicada. Por ejemplo, una cantidad terapéuticamente eficaz de compuesto, sal o composición puede ser la cantidad necesaria para prevenir, aliviar o mejorar los síntomas de la enfermedad o afección, o prolongar la supervivencia del sujeto que se está tratando. Esta respuesta puede producirse en un tejido, sistema, animal o ser humano e incluye el alivio de los signos o síntomas de la enfermedad o afección que se está tratando. La determinación de una cantidad eficaz está dentro de la capacidad de los expertos en la técnica, en vista de la divulgación proporcionada en la presente. La cantidad terapéuticamente eficaz de los compuestos divulgados en la presente requerida como dosis dependerá de la vía de administración, el tipo de animal, incluyendo humanos, que se esté tratando y las características físicas del animal específico considerado. La dosis puede adaptarse para lograr el efecto deseado, pero dependerá de factores como el peso, la dieta, medicación concurrente y otros factores que reconocerán los expertos en las técnicas médicas.

Por ejemplo, una cantidad eficaz de un compuesto es la cantidad que da como resultado: (a) la reducción, el alivio o la desaparición de uno o más síntomas provocados por el cáncer, (b) la reducción del tamaño del tumor, (c) la eliminación del tumor, y/o (d) la estabilización a largo plazo de la enfermedad (detención del crecimiento) del tumor. En el tratamiento del cáncer de pulmón (como el cáncer de pulmón de células no pequeñas), una cantidad terapéuticamente eficaz es aquella cantidad que alivia o elimina la tos, la dificultad para respirar y/o el dolor. Como otro ejemplo, una cantidad eficaz, o una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de Bcl-2 es la cantidad que da como resultado la reducción de la actividad de Bcl-2 y/o un aumento de la apoptosis. La reducción de la actividad de Bcl-2 es conocida por los expertos en la técnica y puede determinarse mediante el análisis de los niveles de unión de Bcl-2 y relativos de células sometidas a apoptosis.

La cantidad del compuesto de Fórmula (I), o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, necesaria para su uso en el tratamiento variará no sólo con el compuesto o la sal en particular seleccionados, sino también con la vía de administración, la naturaleza y/o los síntomas de la enfermedad o afección que se esté tratando y la edad y el estado del paciente, y quedará en última instancia a discreción del médico o practicante clínico que lo atienda. En los casos de administración de una sal farmacéuticamente aceptable, las dosificaciones pueden calcularse como la base libre. Como comprenderán los expertos en la técnica, en ciertas situaciones puede ser necesario administrar los compuestos divulgados en la presente en cantidades que superen, o incluso superen con creces, los intervalos de dosificación descritos en la presente para tratar de manera eficaz y agresiva enfermedades o afecciones particularmente agresivas.

En general, sin embargo, una dosis adecuada estará a menudo en el intervalo de aproximadamente 0,05 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg. Por ejemplo, una dosis adecuada puede estar en el intervalo de aproximadamente 0,10 mg/kg a aproximadamente 7,5 mg/kg de peso corporal al día, como de aproximadamente 0,15 mg/kg a aproximadamente 5,0 mg/kg de peso corporal del receptor al día, de aproximadamente 0,2 mg/kg a 4,0 mg/kg de peso corporal del receptor al día, o cualquier cantidad intermedia. El compuesto puede administrarse en forma de dosificación unitaria; por ejemplo, que contenga de 1 a 500 mg, de 10 a 100 mg, de 5 a 50 mg o cualquier cantidad intermedia, de principio activo por forma de dosificación unitaria.

La dosis deseada puede presentarse convenientemente en una dosis individual o como dosis divididas administradas a intervalos apropiados, por ejemplo, como dos, tres, cuatro o más subdosis al día. La propia subdosis puede dividirse, por ejemplo, en varias administraciones discretas poco espaciadas.

Como será evidente para un experto en la técnica, la dosis útil in vivo que debe administrarse y el modo particular de administración variarán dependiendo de la edad, el peso, la gravedad de la afección, la especie de mamífero tratada, los compuestos particulares empleados y el uso específico para el que se emplean dichos compuestos. La determinación de los niveles de dosificación eficaces, es decir, los niveles de dosificación necesarios para lograr el resultado deseado, puede llevarse a cabo por un experto en la técnica usando métodos rutinarios, por ejemplo, ensayos clínicos en humanos, estudios in vivo y estudios in vitro. Por ejemplo, las dosificaciones útiles de un compuesto de Fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, pueden determinarse comparando su actividad in vitro y su actividad in vivo en modelos animales. Dicha comparación puede realizarse por comparación frente a un fármaco establecido, como cisplatino y/o gemcitabina.

La cantidad y el intervalo de dosificación pueden ajustarse individualmente para proporcionar niveles plasmáticos de la fracción activa que sean suficientes para mantener los efectos moduladores, o concentración mínima eficaz (MEC). La MEC variará para cada compuesto, pero puede estimarse a partir de datos in vivo y/o in vitro. Las dosificaciones necesarias para alcanzar la MEC dependerán de las características individuales y de la vía de

5 administración. Sin embargo, pueden usarse ensayos de HPLC o bioensayos para determinar las concentraciones plasmáticas. Los intervalos de dosificación también pueden determinarse usando el valor MEC. Las composiciones deben administrarse usando un régimen que mantenga los niveles plasmáticos por encima de la MEC durante el 10-90% del tiempo, preferiblemente entre el 30-90% y lo más preferible entre el 50-90%. En casos de administración local o captación selectiva, la concentración local eficaz del fármaco puede no estar relacionada con la concentración plasmática.

10 Debe tenerse en cuenta que el médico tratante debería saber cómo y cuándo terminar, interrumpir o ajustar la administración debido a toxicidad o disfunciones orgánicas. A la inversa, el médico tratante también debería saber cómo ajustar el tratamiento a niveles más altos si la respuesta clínica no fuera adecuada (excluyendo la toxicidad). La magnitud de una dosis administrada en el tratamiento del trastorno de interés variará en función de la gravedad de la enfermedad o afección a tratar y de la vía de administración. La gravedad de la enfermedad o afección puede, por ejemplo, evaluarse, en parte, mediante métodos estándar de evaluación pronóstica. Además, la dosis y quizás la frecuencia de la dosis, también variarán de acuerdo con la edad, el peso corporal y la respuesta del paciente individual.

15 En la medicina veterinaria puede usarse un programa comparable al analizado anteriormente.

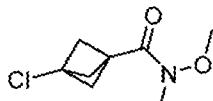
20 La eficacia y toxicidad de los compuestos, sales y composiciones divulgados en la presente pueden evaluarse usando métodos conocidos. Por ejemplo, la toxicología de un compuesto particular, o de un subconjunto de compuestos que comparten ciertas fracciones químicas, puede establecerse determinando la toxicidad *in vitro* frente a una línea celular, como una línea celular de mamífero, preferiblemente humana. Los resultados de tales estudios son a menudo predictivos de la toxicidad en animales, como mamíferos, o más específicamente, humanos. Alternativamente, la toxicidad de compuestos particulares en un modelo animal, como ratones, ratas, conejos, perros o monos, puede determinarse usando métodos conocidos. La eficacia de un compuesto particular puede establecerse usando varios métodos reconocidos, como métodos *in vitro*, modelos animales o ensayos clínicos en humanos. Al seleccionar un modelo para determinar la eficacia, el experto en la técnica puede guiarse por el estado de la técnica para elegir un modelo, dosis, vía de administración y/o régimen adecuados.

EJEMPLOS

30 En los siguientes ejemplos se divulan con más detalle realizaciones adicionales, que no se pretende en modo alguno que limiten el alcance de las reivindicaciones.

Producto Intermedio 1

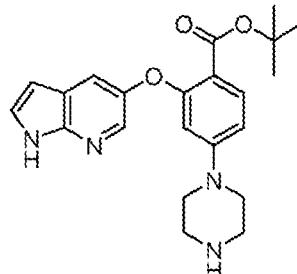
35 3-cloro-N-metoxi-N-metilbiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida



45 A una solución agitada de 3-clorobiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxilato (10,0 g, 62,3 mmol) y clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (12,15 g, 124,5 mmol) en THF anhídrico (200 ml) a -78°C se le añadió i-PrMgCl (2 M en THF, 124,5 ml, 249 mmol). Luego la temperatura se elevó a -50°C y se agitó durante 2 h. La reacción se inactivó con NH4Cl sat. ac. y se extrajo con EtOAc (3×150 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre Na2SO4, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (SiO2, EtOAc/éter de pet.) para proporcionar el Producto Intermedio 1 (7,30 g, 62%) como un aceite. 1H NMR (300 MHz, CDCl3) δ 3,67 (s, 3H), 3,18 (s, 3H), 2,47 (s, 6H).

50 Producto Intermedio 2

(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxy)-4-(piperazin-1-il)benzoato de terc-butilo

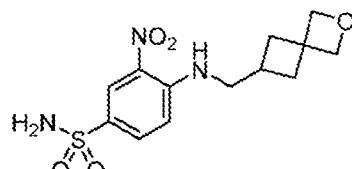


65

5 Se trató una solución de 2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)-4-fluorobenzoato de terc-butilo (3,5 g, 10,67 mmol) en DMSO (35 ml) con piperazina (2,33 ml, 32,0 mmol) a ta y se agitó a 100°C durante 4 h. La reacción se enfrió a ta y se añadió agua (50 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (3x50 ml) y las capas orgánicas se concentraron y se trituraron con n-pentano para proporcionar el Producto Intermedio 2 (3,0 g, 71%) como un sólido blanco. LC/MS (ESI) m/z 395.5 [M+H]⁺.

10 Producto Intermedio 3

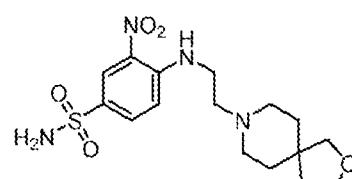
10 4-(2-oxaspiro[3.3]heptan-6-ilmetilamino)-3-nitrobencenosulfonamida



20 Se trató una solución de 4-cloro-3-nitrobencenosulfonamida (200 mg, 0,85 mmol) en CH₃CN (8 ml) con (2-oxaspiro[3.3]heptan-6-il)metanamina (129 mg, 1,01 mmol) y DIPEA (0,5 ml 2,95 mmol). La mezcla se calentó a 90°C y se agitó durante 16 h. La reacción se enfrió a ta, se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc/hexanos) para obtener el Producto Intermedio 3 (120 mg, 43%) como un sólido amarillo. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.47-8.43 (m, 2H), 7.83-7.80 (m, 1H), 7.30 (br s, 2H), 7.22 (d, J=9.6 Hz, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 3.42-3.38 (m, 2H), 2.45-2.39 (m, 1H), 2.33-2.27 (m, 2H), 1.99-1.94 (m, 2H).

30 Producto Intermedio 4

30 4-(2-(2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-il)etilamino)-3-nitrobencenosulfonamida



40 Paso 1: Se trató una solución de clorhidrato de 2-oxa-8-azaspiro[4.5]decano (500 mg, 2,81 mmol) en CH₃CN (20 ml) con 2-bromoethylcarbamato de terc-butilo (700 mg, 3,12 mmol) y K₂CO₃ (1,55 g, 11,24 mmol) y se calentó a 80°C durante 16 h. La reacción se concentró, se diluyó en agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3x20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc/éter de pet.) para proporcionar terc-butil-2-(2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-il)ethylcarbamato (Producto Intermedio 4-1) (500 mg, 62%) en forma de aceite. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 6.62 (br s, 1H), 3.70 (t, J=6.9 Hz, 2H), 3.40 (s, 2H), 3.04-2.98 (m, 2H), 2.40-2.25 (m, 4H), 1.64 (t, J=7.5 Hz, 2H), 1.56-1.40 (m, 4H), 1.37 (s, 9H), 1.24 (s, 2H).

50 Paso 2: A una solución agitada del Producto Intermedio 4-1 (500 mg, 1,76 mmol) en DCM (20 ml) se le añadió HCl (4 M en dioxano, 10 ml) a 0°C. La reacción se calentó a ta, se agitó durante 2 h, se concentró y se trituró con Et₂O para proporcionar diclorhidrato de 2-(2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-il)etanamina (Producto Intermedio 4-2) (300 mg, 66%) como sólido blanquecino que se usó para el paso siguiente sin purificación adicional. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10.84 (br s, 1H), 8.38 (br s, 3H), 3.85-3.70 (m, 2H), 3.59-3.40 (m, 8H), 3.12-2.90 (m, 2H), 2.05-1.60 (m, 6H).

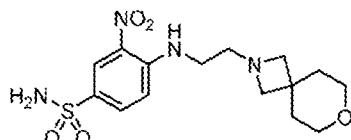
55 Paso 3: Se trató una solución del Producto Intermedio 4-2 (300 mg, 1,17 mmol) en CH₃CN (15 ml) con 4-cloro-3-nitrobencenosulfonamida (276 mg, 1,17 mmol) seguido de DIPEA (0,82 ml, 4,68 mmol) y se calentó a 80°C. Después de 16 h, la reacción se enfrió a ta y se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, MeOH (0,1% trietilamina)/DCM) para proporcionar el Producto Intermedio 4 (300 mg, 66%) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) m/z 385.3 [M+H]⁺.

60 Producto Intermedio 5

60 Diclorhidrato de 2-(7-oxa-2-azaspiro[3.5]nonan-2-il)etanamina

65

5



10

Paso 1: Se preparó 2-(7-oxa-2-azaspiro[3.5]nonan-2-il)etilcarbamato de terc-butilo (Producto Intermedio 5-1) siguiendo el procedimiento descrito en el Paso 1 para el Producto Intermedio 4 usando ácido 7-oxa-2-azaspiro[3.5]nonano hemioxálico en lugar de clorhidrato de 2-oxa-8-azaspiro[4.5] decano ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 6.94 (br s, 1H), 3.74 (br s, 4H), 3.51-3.42 (m, 4H), 3.10 (br s, 4H), 1.76 (br s, 4H), 1.39 (s, 9H).

15

Paso 2: Se preparó diclorhidrato de 2-(7-oxa-2-azaspiro[3.5]nonan-2-il)etanamina (Producto Intermedio 5-2) siguiendo el procedimiento descrito en el Paso 2 para el Producto Intermedio 4 usando el Producto Intermedio 5-1 en lugar del Producto Intermedio 4-1. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11.42 (br s, 1H), 8.3 (br s, 3H), 4.05-3.99 (m, 2H), 3.92-3.86 (m, 2H), 3.57-3.54 (m, 4H), 3.49-3.40 (m, 4H), 3.10-3.05 (m, 2H), 1.88 (br s, 2H), 1.72 (br s, 2H).

20

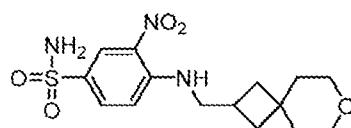
Paso 3: Se trató una solución del Producto Intermedio 5-2 (250 mg, 1,03 mmol) en CH₃CN (13 ml) con 4-fluoro-3-nitrobencenosulfonamida (226,8 mg, 1,03 mmol) seguida de trietilamina (0,58 ml, 4,12 mmol) a ta. Después de 16 h, la reacción se concentró para obtener el producto bruto, que se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, MeOH (conteniendo 7N NH₃)/DCM) para obtener el Producto Intermedio 5 (200 mg, 52%) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) m/z 371.3 [M+H]⁺.

25

Producto Intermedio 6

4-(7-Oxaspiro[3.5]nonan-2-il-metilamino)-3-nitrobencenosulfonamida

30



35

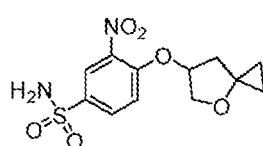
Se trató una solución de 7-oxaspiro[3.5]nonan-2-ilmetanamina (100 mg, 0,64 mmol) en THF (2 ml) con 4-fluoro-3-nitrobencenosulfonamida (157,6 mg, 0,72 mmol) y Et₃N (0,18 ml, 1,29 mmol) y la mezcla se agitó a ta. Después de 16 h, la reacción se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, MeOH/DCM) para proporcionar el Producto Intermedio 6 (126 mg, 55%) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) m/z 356.1 [M+H]⁺.

40

Producto Intermedio 7

4-((4-oxaspiro[2.4]heptan-6-il)oxi)-3-nitrobencenosulfonamida

45



50

Paso 1: A una solución agitada de 1-(3-hidroxi-2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)propil)ciclopropanol (preparada de acuerdo con el documento CN106565706) y trifenilfosfina (9,10 g, 34,7 mmol) en THF (50 ml), se le añadió azodicarboxilato de dietilo (DEAD) (5,44 ml, 34,7 mmol) gota a gota a ta. Después de 16 h, la mezcla de la reacción se inactivó con H₂O (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3x50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (50 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc/éter de pet.) para obtener 6-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)-4-oxaspiro[2.4]heptano (Producto Intermedio 7-1) (3,2 g, 69% de rendimiento) como un aceite amarillo transparente. ^1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.65-4.63 (m, 1H), 4.59-4.56 (m, 1H), 4.02-3.85 (m, 3H), 3.53-3.48 (m, 1H), 2.25-1.95 (m, 2H), 1.89-1.76 (m, 1H), 1.72-1.68 (m, 1H), 1.62-1.49 (m, 4H), 0.92-0.89 (m, 1H), 0.81-0.75 (m, 1H), 0.65-0.53 (m, 1H), 0.48-0.39 (m, 1H).

55

Paso 2: A una solución agitada del Producto Intermedio 7-1 (3,2 g, 16,1 mmol) en MeOH (32 ml) se le añadió p-toluenosulfonato de piridinio (811 mg, 3,23 mmol) y se agitó a 40° C durante 5 h. La mezcla de la reacción se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc/éter de pet.) para obtener 4-oxaspiro[2.4]heptan-6-ol (Producto Intermedio 7-2) (1,0 g, 54% de rendimiento) como un aceite incoloro. GC/MS m/z

60

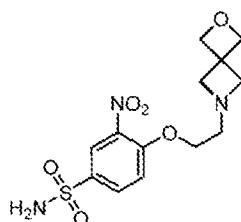
65

114.1 [M]⁺.

5 Paso 3: A una solución agitada del Producto Intermedio 7-2 se le añadió hidruro sódico (63% de dispersión en aceite, 1,05 g, 26,3 mmol) a 0°C. Después de 30 min, se añadió gota a gota una solución de 4-fluoro-3-nitrobencenosulfonamida (1,92 g, 8,76 mmol) en THF (5 ml) a 0°C. La reacción se calentó hasta ta y se agitó durante 6 h. La reacción se enfrió a 0°C y se inactivó con NH₄Cl sat. ac. y se extrajo con EtOAc (3x50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo se trituró con Et₂O y n-pentano para proporcionar el Producto Intermedio 7 (700 mg, rendimiento del 25%) como un sólido blanco. LC/MS (ESI) m/z 313.0 [M-H]⁻.

10 Producto Intermedio de Referencia 8

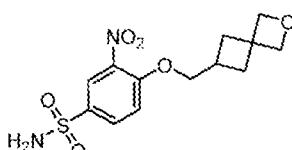
4-(2-(2-Oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-il)etoxi)-3-nitrobencenosulfonamida



25 El Producto Intermedio 8 se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Paso 3 para el Producto Intermedio 7 usando 2-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-il)etanol en lugar del Producto Intermedio 7-2. LC/MS (ESI) m/z 344.2 [M+H]⁺.

30 Producto Intermedio de Referencia 9

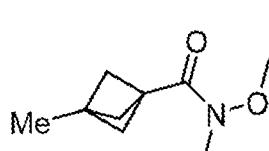
35 4-(2-oxaspiro[3.3]heptan-6-ilmetoxi)-3-nitrobencenosulfonamida



40 El Producto Intermedio 9 se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el paso 3 para la síntesis del Producto Intermedio 7 usando 2-oxaspiro[3.3]heptan-6-ilmetanol en lugar del Producto Intermedio 7-2. LC/MS (ESI) m/z 327.4 [M-H]⁻.

45 Producto Intermedio 10

50 N-metoxi-N,3-dimetilbiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida

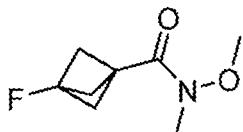


55 A una solución agitada de ácido 3-metilbiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico (3 g, 23,8 mmol) en DCM (100 ml) se le añadió clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (3,48 g, 35,7 mmol) y Et₃N (11,6 ml, 83,2 mmol) a ta. La mezcla se enfrió a 0°C y se añadió gota a gota T₃P (50 % en peso en EtOAc, 6,43 g, 40,4 mmol) y la reacción se calentó a ta. Después de 16 h, la reacción se inactivó con agua (100 ml) y se extrajo con DCM (3x100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía (SiO₂, EtOAc/éter de pet.) para proporcionar el Producto Intermedio 10 como un aceite (2,5 g, 62% de rendimiento). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.65 (s, 3H), 3.17 (s, 3H), 1.98 (s, 6H), 1.18 (s, 3H).

60 Producto Intermedio 11

65 3-Fluoro-N-metoxi-N-metilbiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida

5

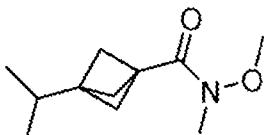


El Producto Intermedio 11 se preparó siguiendo el procedimiento descrito para la síntesis del Producto Intermedio 10, usando ácido 3-fluorobiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico en lugar de ácido 3-metilbiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico. LC/MS (ESI) m/z 174.3 [M+H]⁺.

Producto Intermedio 12

15 3-isopropil-N-metoxi-N-metilbiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida

20



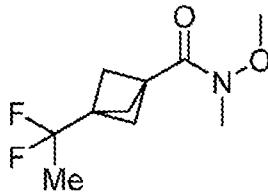
El Producto Intermedio 12 se preparó siguiendo el procedimiento descrito para la síntesis del Producto Intermedio 10, usando ácido 3-isopropilbiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico en lugar de ácido 3-metilbiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico. LC/MS (ESI) m/z 198.4 [M+H]⁺.

25

Producto Intermedio 13

30 3-(1,1-Difluoroethyl)-N-metoxi-N-metilbiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida

35



40 Paso 1: A una solución agitada de ácido 3-(metoxicarbonil)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico (10 g, 58,8 mmol), clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (6,88 g, 42,4 mmol) y trietilamina (12,3 ml, 176,4 mmol) en DCM (200 ml) a 0° C se le añadió T₃P (solución al 50% en EtOAc, 18,8 g, 58,8 mmol). La mezcla de la reacción resultante se calentó hasta ta y se agitó durante 16 h. La mezcla de la reacción se inactivó con agua (250 ml) y se extrajo con DCM (3x250 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc/éter de pet.) para proporcionar metil-3-(metoxicarbonil)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxilato (Producto Intermedio 13-1) (9,5 g, 76% de rendimiento) como un aceite incoloro. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.69 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 2.38 (s, 6H).

45 Paso 2: A una solución agitada del Producto Intermedio 13-1 (5 g, 23,5 mmol) en THF (100 ml) a -78°C se le añadió MeMgBr (3M en Et₂O, 31,3 ml, 93,8 mmol). Después de agitar durante 2 h a -78°C, la reacción se inactivó con NH₄Cl sat. ac. (100 ml) y se extrajo con EtOAc (3x100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc/éter de pet.) para proporcionar metil-3-acetilbiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxilato (Producto Intermedio 13-2) (2 g, 51% de rendimiento) como sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.70 (s, 3H), 2.29 (s, 6H), 2.14 (s, 3H).

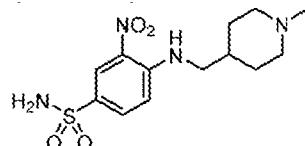
50 Paso 3: Se trató gota a gota una solución del Producto Intermedio 13-2 (2,3 g, 13,6 mmol) en DCM (50 ml) a -78°C con DAST (6,62 g, 41,0 mmol). Después de la adición, la temperatura se elevó a ta. Después de 16 h, la mezcla de la reacción se enfrió a -78°C y se inactivó cuidadosamente con NaHCO₃ sat. ac. (100 ml). La mezcla se extrajo con DCM (3x100 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó por cromatografía (SiO₂, EtOAc/éter de pet.) para proporcionar metil-3-(1,1-difluoroethyl)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxilato (Producto Intermedio 13-3) (1,8 g, 69% de rendimiento) como un aceite transparente. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.70 (s, 3H), 2.12 (s, 6H), 1.55 (t, J=18.0 Hz, 3H).

55 Paso 4: A una solución agitada del Producto Intermedio 13-3 (1,8 g, 9,46 mmol) y clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (0,923 g, 9,46 mmol) en THF anhidro (40 ml) a -78°C se le añadió i-PrMgCl (2M en THF, 18,9 ml, 37,8 mmol). La mezcla de la reacción se calentó a -50°C y se agitó durante 2 h. La mezcla de la reacción se inactivó con NH₄Cl sat. ac. (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3x75 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre

Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc/éter de pet.) para proporcionar el Producto Intermedio 13 (1,7 g, 82% de rendimiento) como un aceite transparente. LC/MS (ESI) m/z 220.4 [M+H]⁺.

5 Producto Intermedio 14

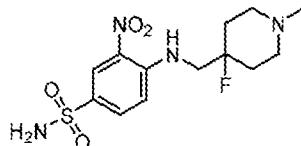
4-[[(1-metil-4-piperidinil)metil]amino]-3-nitrobencenosulfonamida



15 A una solución de (1-metilpiperidin-4-il)metanamina (1 g, 7,80 mmol) en THF (75 ml), se le añadió 4-fluoro-3-nitrobencenosulfonamida (1,71 g, 7,80 mmol) seguida de trietilamina (3,15 g, 31,2 mmol) y la reacción se agitó a ta. Despues de 16 h, la reacción se concentró, se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con MeOH al 10% en DCM (3x50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (C18, 0,1% de HCO₂H(ac)/MeCN) para obtener 650 mg de 4-((1-metilpiperidin-4-il)metilamino)-3-nitrobencenosulfonamida como sal de formiato. El compuesto se disolvió en MeOH al 10% en DCM (50 ml) y se lavó con NaHCO₃ sat.ac. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el Producto Intermedio 14 como un sólido amarillo (510 mg, 20% de rendimiento). LC/MS (ESI) m/z 329.2 [M+H]⁺.

25 Producto Intermedio 15

4-(((4-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)metil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida



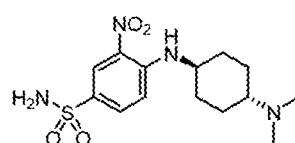
35 Paso 1: A una solución agitada de 4-(aminometil)-4-fluoropiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (2,00 g, 8,61 mmol) en THF (30 ml), se le añadió 4-fluoro-3-nitrobencenosulfonamida (2,08 g, 9,47 mmol) seguido de trietilamina (4,8 ml, 34,45 mmol). La mezcla de la reacción resultante se agitó a ta durante 16 h. A continuación, la reacción se concentró y el residuo resultante se diluyó con MeOH-DCM al 10% (50 ml) y se lavó con agua helada (5x50 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó por trituración con Et₂O para proporcionar 4-fluoro-4-(((2-nitro-4-sulfamoylfenil)amino)metil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (Producto Intermedio 15-1) (1,6 g, 43% de rendimiento). LC/MS (ESI) m/z 333.10 [M-C₅H₉O₄S+H]⁺.

45 Paso 2: A una solución agitada del Producto Intermedio 15-1 (1,6 g, 3,70 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) a 0°C se le añadió HCl (4M HCl en 1,4-dioxano, 20 ml). La reacción se calentó hasta ta y se agitó durante 6 h. La reacción se concentró y se trituró con Et₂O para proporcionar clorhidrato de 4-(((4-fluoropiperidin-4-il)metil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida (Producto Intermedio 15-2) (1,3 g, 96%) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) m/z 333.1 [C₁₂H₁₇FN₄O₄S+H]⁺.

50 Paso 3: A una solución agitada del Producto Intermedio 15-2 (430 mg, 1,35 mmol) en MeOH (15 ml) se le añadió paraformaldehído (81 mg, 2,71 mmol) a 0°C. Despues de 15 min, se añadió NaCNBH₃ (128 mg, 2,03 mmol) y la reacción se calentó a ta. Despues de 18h, la reacción se inactivó con NaHCO₃ sat. ac. (15 ml) y se extrajo con DCM (3x100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se trituró con Et₂O seguido de 1:1 EtOAc/Hexano para proporcionar el Producto Intermedio 15 (340 mg, rendimiento del 25%) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) m/z 347.1 [M+H]⁺.

55 Producto Intermedio 16

4-(((1r,4r)-4-(dimetilamino)ciclohexil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida

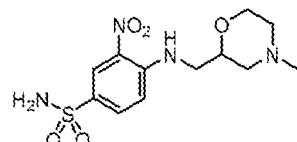


65

5 A una solución agitada de diclorhidrato de trans-N',N'-dimetilciclohexano-1,4-diamina (350 mg, 1,39 mmol) en THF (10 ml) se le añadió 4-fluoro-3-nitrobencenosulfonamida (322 mg, 1,39 mmol) seguido de trietilamina (844 mg, 8,34 mmol). Después de agitar durante 16 h a t a, la reacción se concentró y se trituró con EtOAc y Et₂O para proporcionar el producto bruto. El producto se purificó adicionalmente por HPLC (75:25 a 1:99 10 mM de NH₄OAc(ac):CH₃CN) para proporcionar el Producto Intermedio 16 como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) m/z 343.1 [M+H]⁺.

10 Producto Intermedio 17

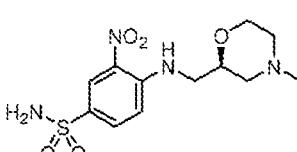
10 4-((4-metilmorfolin-2-il)metilamino)-3-nitrobencenosulfonamida



20 A una solución agitada de (4-metilmorfolin-2-il)metanamina (400 mg, 3,07 mmol) en THF (25 ml) se le añadió 4-fluoro-3-nitrobencenosulfonamida (609 mg, 2,76 mmol) seguido de trietilamina (1,24 g, 12,28 mmol). Después de agitar a t a durante 16 h, la reacción se concentró y el producto bruto resultante se diluyó con MeOH-DCM al 10% (50 ml), y se lavó con agua enfriada con hielo (3x50 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto bruto se trituró con Et₂O/pentano para proporcionar el Producto Intermedio 17 (600 mg, 65% de rendimiento) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) m/z 331.2 [M+H]⁺.

25 Producto Intermedio 17A

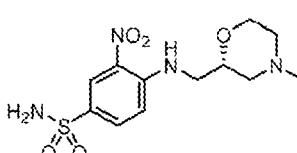
30 (R)-4-((4-metilmorfolin-2-il)metil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida



40 La 4-((4-metilmorfolin-2-il)metilamino)-3-nitrobencenosulfonamida racémica (400 mg) se sometió a separación SFC quiral (Chiralpak AD-H (250x30 mm), 5μ, 30% de MeOH) para proporcionar ((4-metilmorfolin-2-il)metilamino)-3-nitrobencenosulfonamida (160 mg) como primer pico eluido (RT=3,06 min) con 99,6% de ee. LC/MS (ESI) m/z 331.2 [M+H]⁺. La estereoquímica absoluta se asignó arbitrariamente para el Producto Intermedio 17A.

45 Producto Intermedio 17B

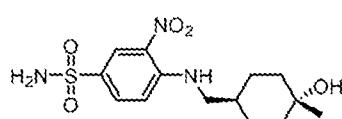
50 (S)-4-((4-metilmorfolin-2-il)metil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida



55 La 4-((4-metilmorfolin-2-il)metilamino)-3-nitrobencenosulfonamida racémica (400 mg) se sometió a separación SFC quiral (Chiralpak AD-H (250x30 mm), 5μ, 30% de MeOH) para proporcionar ((4-metilmorfolin-2-il)metilamino)-3-nitrobencenosulfonamida (150 mg) como segundo pico eluido (RT=3,64 min) con 99,8% de ee. LC/MS (ESI) m/z 331.2 [M+H]⁺. La estereoquímica absoluta se asignó arbitrariamente para el Producto Intermedio 17B.

60 Producto Intermedio 18

65 4-(((1r,4r)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)metil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida



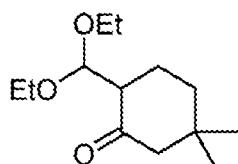
El Producto Intermedio 18 se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el documento WO2014/165044A1. LC/MS (ESI) m/z 344.1 [M+H]⁺.

5

Producto Intermedio 19

2-(Dietoximetil)-5,5-dimetilciclohexan-1-ona

10



15

A una solución de ortoformiato de trietilo (1,32 L, 7,923 mol) en DCM (8,0 L) a -30°C se le añadió $\text{BF}_3\text{-OEt}_2$ (1,244 L, 9,9 mmol) gota a gota durante 30 min. La mezcla de la reacción se calentó a 0°C y se agitó durante 30 min. A continuación, la mezcla de la reacción se enfrió a -78°C y se añadieron gota a gota 3,3-dimetilciclohexanona (500 g, 3,96 mol) y N,N-diisopropiletilamina (2,08 L, 11,9 mol), y la reacción se agitó durante 2 h a la misma temperatura. A continuación, la reacción se vertió cuidadosamente en una mezcla de NaHCO_3 sat. ac. (25 L) y DCM (10 L). La mezcla resultante se agitó durante 15 min a ta y se separó la capa orgánica. La capa acuosa se extrajo con DCM (2x10 L) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl (ac.) al 10% (5 L), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 , EtOAc/éter de pet.) para proporcionar el Producto Intermedio 19 (750 g, 83% de rendimiento) como un aceite amarillo pálido. ¹H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.83 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 3.73-3.57 (m, 4H), 2.56-2.53 (m, 1H), 2.20-2.14 (m, 2H), 2.11-2.10 (m, 1H), 1.81 (m, 1H), 1.62-1.56 (m, 2H), 1.21-1.17 (m, 6H), 1.01 (s, 3H), 0.91 (s, 3H).

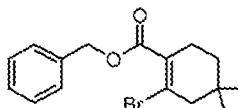
20

Producto Intermedio 20

30

2-bromo-4,4-dimetilciclohex-1-eno-1-carboxilato de bencilo

35



40

Paso 1: Se añadió gota a gota una solución de NaClO_2 (11,08 g, 122,5 mmol) en agua (100 ml) a una mezcla agitada de 2-bromo-4,4-dimetilciclohex-1-ene-1-carbaldehído (19 g, 87,5 mmol), CH_3CN (100 ml), NaH_2PO_4 (2,72 g, 22,75 mmol), agua (40 ml) y H_2O_2 (ac.) al 30% (15 ml) a 10°C. Una vez se hubo completado la reacción, se vertió en Na_2CO_3 sat. ac. (200 ml) y se lavó con Et_2O (200 ml). La fase acuosa se vertió en solución de HCl 1N (500 ml) y se extrajo con Et_2O (3x200 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. El compuesto bruto se lavó con agua y se secó para obtener ácido 2-bromo-4,4-dimetilciclohex-1-eno-1-carboxílico (Producto Intermedio 20-1) (15 g, 73% de rendimiento) como sólido blanco. LC/MS (ESI) m/z 231.0 [M-H]⁻.

45

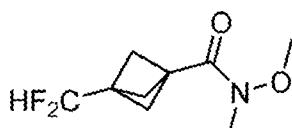
Paso 2: A una solución agitada del Producto Intermedio 20-1 (10 g, 42,9 mmol) en DMF (100 ml) se le añadió K_2CO_3 (17,79 g, 128,7 mmol) seguido de bromuro de bencilo (14,67 g, 85,8 mmol) a 0°C. y la reacción se calentó a ta. Despues de 16 h, se añadió agua (200 ml) y la reacción se extrajo con EtOAc (3x200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3x200 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna (SiO_2 , EtOAc/éter de pet.) para proporcionar el Producto Intermedio 20 (11 g, 79% de rendimiento) como un aceite incoloro. ¹H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.43-7.32 (m, 5H), 5.22 (s, 2H), 2.45-2.38 (m, 4H), 1.44 (t, $J=5.6$ Hz, 2H), 0.97 (s, 6H); GC/MS m/z 322.1 [M]⁺.

55

Producto Intermedio 21

3-(difluorometil)-N-metoxi-N-metilbiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida

60



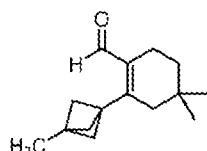
65

5 Paso 1: Se enfrió una solución agitada de 3-formilbiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxilato de metilo (7,5 g, 48,7 mmol) en DCM (100 ml) a -78° C, se trató con DAST (19,3 ml, 146,1 mmol) gota a gota y se calentó a ta. Después de 6 h, la mezcla de la reacción se enfrió a -78° C, se inactivó con NaHCO₃ sat. ac. (100 ml) y se extrajo con DCM (3x100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para proporcionar 3-(difluorometil) biciclo[1.1.1] pentano-1-carboxilato de metilo (Producto Intermedio 21-1) (7 g) como un aceite viscoso. Esto se usó en el paso siguiente sin purificación adicional. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.71 (t, J=56.1 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.15 (s, 6H).

10 Paso 2: A una solución agitada del Producto Intermedio 21-1 (7 g, 39,74 mmol) en THF anhidro (70 ml) se le añadió clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (3,89 g, 39,74 mmol) a -78° C, seguido de i-PrMgCl (2M en THF, 79,5 ml, 159 mmol). La reacción se calentó a -50° C y se agitó durante 2 h. A continuación, la mezcla de la reacción se inactivó con solución de NH₄Cl sat. ac. (100 ml) y se extrajo con EtOAc (3x100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc/éter de pet.) para proporcionar el Producto Intermedio 21 (4 g, 40% de rendimiento en dos pasos). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.72 (t, J=56.4 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 2.20 (s, 6H); LC/MS (ESI) m/z 206.1 [M+H]⁺.

20 Producto Intermedio 22

25 4,4-dimetil-2-(3-metilbiciclo[1.1.1]pentan-1-il)ciclohex-1-eno-1-carbaldehído

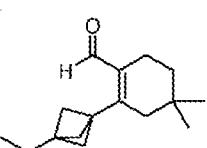


30 Paso 1: Una solución de 1-yodo-3-metilbiciclo[1.1.1]pentano (30 g, 144,20 mmol) en THF (225 ml) se enfrió a -78° C y se le añadió sec-butilitio (1,4M en ciclohexano, 154,50 ml, 216,30 mmol) gota a gota durante 1 h. La suspensión amarilla pálida resultante se agitó a -78° C durante 10 min y después se calentó a 0° C y se agitó durante 80 min. A continuación, la mezcla de la reacción se enfrió a -78° C y se añadió gota a gota durante 20 min una solución del Producto Intermedio 19 (24,67 g, 108,15 mmol) en THF (75 ml). Después de 10 min, la reacción se calentó a 0° C durante 1 h. A continuación, la mezcla de la reacción se inactivó con NH₄Cl sat. ac. (300 ml) y se extrajo con Et₂O (2x450 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para proporcionar 2-(dietetoximetil)-5,5-dimetil-1-(3-metilbiciclo[1.1.1]pentan-1-il)ciclohexan-1-ol (Producto Intermedio 22-1) (31 g, bruto) como un aceite amarillo pálido. Esto se usó en el paso siguiente sin purificación adicional.

40 Paso 2: Se trató una solución del Producto Intermedio 22-1 (62 g, 199,69 mmol) en 1,4-dioxano (1,24 L), con HCl (ac.) 2N (299,5 ml, 599,2 mmol) a ta y después se calentó a 70° C. Después de 16 h, la reacción se enfrió a ta, se vertió en agua (1,24 L) y se extrajo con Et₂O (2x750 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc/éter de pet.) para proporcionar el Producto Intermedio 22 (23 g, 36% de rendimiento en 2 pasos) como un aceite amarillo. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10.28 (s, 1H), 2.25-2.22 (m, 2H), 1.94 (s, 6H), 1.92 (br s, 2H), 1.35-1.32 (m, 2H), 1.19 (s, 3H), 0.90 (s, 6H).

45 Producto Intermedio 23

50 2-(3-etilbiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-4,4-dimetilciclohex-1-eno-1-carbaldehído



55 Paso 1: A una solución agitada de [1.1.1]propelano (0,19 M en Et₂O/pentano), 128,6 mmol) a -78° C se le añadió EtI (18,7 g, 257,38 mmol). La reacción se calentó a ta y se agitó durante 3 días en la oscuridad. A continuación, la reacción se concentró a 0° C para proporcionar 1-etil-3-yodobiciclo[1.1.1]pentano (Producto Intermedio 23-1) (21,2 g, 74% de rendimiento) como un aceite amarillo. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.17 (s, 6H), 1.52 (q, J=8.0 Hz, 2H), 0.84 (t, J=7.2 Hz, 3H).

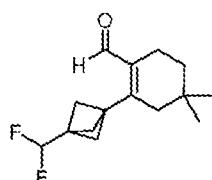
60 Paso 2: A una solución agitada del Producto Intermedio 23-1 (10,90 g, 49,1 mmol) en Et₂O (75 ml) a -78° C se añadió sec-BuLi (1,4 M en ciclohexano, 50 ml, 70,0 mmol). Después de 10 min, la reacción se calentó a ta y se agitó durante 1 h. A continuación, la mezcla de la reacción se enfrió a -78° C y se trató con una solución de 2-

(dietoximetil)-5,5-dimetilciclohexan-1-ona (8 g, 35,0 mmol) en Et₂O (25 ml). Después de 1 h, la reacción se calentó a 0° C y se agitó durante 2 h. La reacción se inactivó con NH₄Cl sat. ac. (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3x70 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para proporcionar 8,5 g de 2-(dietoximetil)-1-(3-ethylbiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-5,5-dimetilciclohexan-1-ol (Producto Intermedio 23-2) bruto. Esto se usó en el paso siguiente sin purificación adicional.

5 Paso 3: Se trató una solución del Producto Intermedio 23-2 (8,5 g, bruto) en acetona (80 ml), con HCl (ac.) 2N (20 ml) a ta y después se calentó a 75° C. Después de 24 h, la reacción se concentró y después se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con Et₂O (3x250 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ sat. ac., se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, Et₂O/éter de pet.) para proporcionar el Producto Intermedio 23 (3,9 g, 48% de rendimiento en 2 pasos) como un aceite marrón. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.30 (s, 1H), 2.26-2.22 (m, 2H), 1.93-1.92 (m, 2H), 1.89 (s, 6H), 1.49 (q, J=7.2 Hz, 2H), 1.33 (t, J=6.4 Hz, 2H), 0.89 (s, 6H), 0.87 (t, J=7.6 Hz, 3H).

10 15 Producto Intermedio 24

20 25 2-(3-(difluorometil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-4,4-dimetilciclohex-1-eno-1-carbaldehído



30 35 Paso 1: Preparación de CF₂HI (basado en un procedimiento de Cao, P. et. al. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1994, 737-738): realizado en dos lotes paralelos: Se calentó una mezcla de KI (94 g, 568 mol), MeCN (228 ml) y agua (18 ml) a 45° C y se trató con ácido 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonil)acético (50 g, 284 mmol) en MeCN (50 ml) gota a gota durante 4 h. A continuación, la mezcla de la reacción se enfrió a 0° C y se diluyó con pentano (150 ml) y agua (125 ml). La capa acuosa se lavó con pentano (150 ml), y las capas orgánicas combinadas de ambas reacciones se lavaron con NaHCO₃ sat. ac. (200 ml), y se secaron sobre Na₂SO₄ para proporcionar 500 ml de solución de yoduro de difluorometilo. La solución se lavó con agua adicional (2x200 ml) para eliminar el acetonitrilo residual, y se secó sobre Na₂SO₄ para obtener difluoriodometano (Producto Intermedio 24-1) (0,15 M en pentano, 400 ml, 11% de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.67 (t, J=56.0 Hz, 1H).

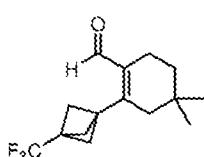
40 45 50 Paso 2: A una solución agitada de [1.1.1]propelano (0,53 M en Et₂O, 52 ml, 27,56 mmol) a -40° C se le añadió el Producto Intermedio 24-1 (0,15 M en pentano, 200 ml, 30 mmol). La mezcla de la reacción se calentó a ta, se protegió de la luz y se agitó durante 2 días. A continuación, la reacción se concentró a 0-10° C para obtener 1-(difluorometil)-3-yodobiciclo[1.1.1]pentano (Producto Intermedio 24-2) (5 g, 20,5 mmol, 74% de rendimiento) como sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.65 (t, J=56.0 Hz, 1H), 2.40 (s, 6H).

55 60 65 Paso 3: Se enfrió una solución del Producto Intermedio 24-2 (30 g, 122,94 mmol) en THF (225 ml) a -78° C y se añadió gota a gota sec-butilito (1,4M en ciclohexano, 219 ml, 306,7 mmol) durante 1 h. La suspensión amarilla pálida resultante se agitó a -78° C durante 10 min y la temperatura se elevó a 0° C y se agitó durante 80 min. A continuación, la mezcla de la reacción se enfrió a -78° C, y a la reacción se la añadió gota a gota durante 20 min una solución del Producto Intermedio 19 (21 g, 92,20 mmol) en THF (75 ml). Después de 10 min, la reacción se calentó a 0° C durante 1 h. La mezcla de la reacción se inactivó con NH₄Cl sat. ac. (450 ml) y se extrajo con Et₂O (2x300 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para proporcionar 2-(dietoximetil)-1-(3-(difluorometil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-5,5-dimetilciclohexan-1-ol (Producto Intermedio 24-3) (31 g, bruto) como un aceite amarillo pálido. El producto bruto se usó en el paso siguiente sin purificación adicional.

70 75 80 Paso 4: El Producto Intermedio 24 se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Paso 2 para el Producto Intermedio 22 usando el Producto Intermedio 24-3 en lugar del Producto Intermedio 22-1 (38% en 2 pasos). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10.26 (s, 1H), 5.73 (t, J=56.0 Hz, 1H), 2.29-2.25 (m, 2H), 2.18 (s, 6H), 1.94-1.93 (m, 2H), 1.37 (t, J=6.8 Hz, 2H), 0.91 (s, 6H).

85 Producto Intermedio 25

90 95 100 4,4-dimetil-2-(3-(trifluorometil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)ciclohex-1-eno-1-carbaldehído

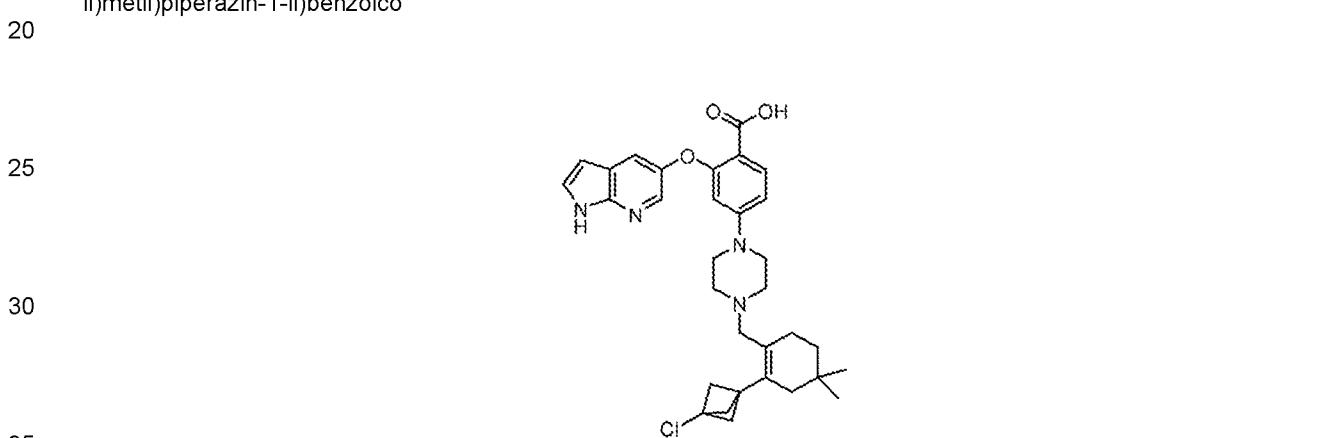


5 Paso 1: A una solución agitada de 1-yodo-3-(trifluorometil)biciclo[1.1.1]pentano (5,00 g, 19,1 mmol) en Et₂O (100 ml) a -78° C se le añadió sec-BuLi (1,4 M en ciclohexano, 13,63 ml, 19,08 mmol). Después de 10 minutos a -78° C, la reacción se calentó a 0° C y se agitó durante 1 h. A continuación, la mezcla de la reacción se enfrió a -78° C y luego se añadió una solución del Producto Intermedio 19 (3,63 g, 15,90 mmol) en Et₂O (50 ml). Después de 1 h, la reacción se calentó a 0° C y se agitó durante 2 h y después se calentó a ta durante 1h. La mezcla de la reacción se inactivó con NH₄Cl sat. ac. (100 ml) y se extrajo con Et₂O (3x150 ml). A continuación, las capas orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para proporcionar 2-(dietoximetil)-5,5-dimetil-1-(3-(trifluorometil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)ciclohexanol (Producto Intermedio 25-1) (7 g, bruto) como un aceite marrón. El producto bruto se usó en el paso siguiente sin purificación adicional.

10 10 Paso 2: El Producto Intermedio 25 se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Paso 3 para el Producto Intermedio 23, usando el Producto Intermedio 25-1 en lugar del Producto Intermedio 23-2. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.23 (s, 1H), 2.29 (s, 6H), 2.28-2.26 (m, 2H), 1.92 (t, J=2.0 Hz, 2H), 1.36 (t, J=6.8 Hz, 2H), 0.91 (s, 6H).

15 Producto Intermedio 26

20 Ácido 2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)oxi)-4-(4-((2-(3-clorobiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoico



40 Paso 1: Se trató una solución de 5-yodo-4,4-dimetilpent-1-eno (9,85 g, 44,0 mmol) en pentano (100 ml) con t-BuLi (64,6 ml, 1,7 M en n-pentano, 109,9 mmol) a -78° C bajo atmósfera inerte. Después de 1 h, se añadió una solución del Producto Intermedio 1 (5 g, 26,4 mmol) en THF (20 ml) y la mezcla se agitó a -78° C durante 1 h. A continuación, la reacción se calentó a -30° C durante 30 min y se agitó durante 1 h. La reacción se inactivó con NH₄Cl sat. ac. a -30° C, se calentó hasta ta y se extrajo con EtOAc (3x200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El producto se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc/éter de pet.) para proporcionar 1-(3-clorobiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-3,3-dimetilhex-5-en-1-ona (Producto Intermedio 26-1) (7 g, 70%) como un aceite. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.83-5.69 (m, 1H), 5.05-4.96 (m, 2H), 2.36 (s, 6H), 2.30 (s, 2H), 2.09 (d, J=7.5 Hz, 2H), 0.98 (s, 6H).

45 Paso 2: Se trató gota a gota durante 2 h una solución del Producto Intermedio 26-1 (3,1 g, 13,7 mmol) y acrilonitrilo (2,18 g, 41,0 mmol) en DCM desgasificado (120 ml) con una solución de Hoveyda-Grubbs Catalyst™ 2^a Generación (343 mg, 0,55 mmol) en DCM (5 ml) a 45° C. La reacción se agitó a 45° C durante 48 h, se enfrió a ta, se concentró y se absorbió sobre Celite. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc/éter de pet.) para proporcionar 7-(3-clorobiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-5,5-dimetil-7-oxohept-2-enenitrilo (Producto Intermedio 26-2) como una mezcla de isómeros E/Z (1,3 g, 38%) como un aceite incoloro transparente. LC/MS (ESI) m/z 252.1 [M+H]⁺.

50 Paso 3: Se trató una solución del Producto Intermedio 26-2 (700 mg, 2,78 mmol) en MeOH (20 ml) con Pd/C (10 % en peso, 170 mg) y se agitó bajo una atmósfera de H₂ (1 atm) durante 2 h. La reacción se purgó con N₂ y la mezcla de la reacción se filtró sobre Celite y se concentró para proporcionar 7-(3-clorobiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-5,5-dimetil-7-oxoheptanenitrilo (Producto Intermedio 26-3) (550 mg, 77%) como aceite incoloro claro. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.37 (s, 6H), 2.35-2.30 (m, 4H), 1.66-1.55 (m, 2H), 1.52-1.44 (m, 2H), 0.98 (s, 6H).

55 Paso 4: Se trató una solución del Producto Intermedio 26-3 (1,1 g, 4,34 mmol, 1 eq) en THF (20 ml) con tamices moleculares de 4 Å (100 mg) y 15-Crown-5 (956 mg, 4,34 mmol) y se colocó en un baño de aceite precalentado a 70° C. Despues de 2 min, la reacción se trató con t-BuONa (2,09 g, 21,7 mmol) en una única porción. Despues de 5 h, la reacción se enfrió a ta y se vertió en una solución agitada de NH₄Cl sat. ac.. La fase acuosa se lavó con DCM (3x25 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc/éter de pet.) para proporcionar 2-(3-

clorobiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-4,4-dimetilciclohex-1-enecarbonitrilo (Producto Intermedio 26-4) (800 mg, 39%) como un aceite incoloro claro. LCMS (ESI) m/z 236.3 [M+H]⁺.

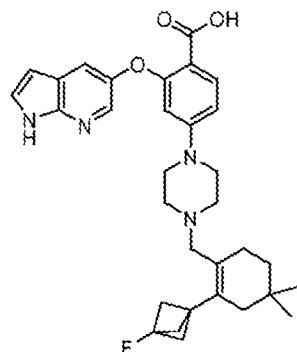
5 Paso 5: A una solución agitada del Producto Intermedio 26-4 (400 mg, 1,70 mmol) en DCM anhídrico (20 ml) a -78º C se le añadió DIBAL-H (2,55 ml, 1M en tolueno, 2,55 mmol). La reacción se calentó a ta. Después de 4 h, la reacción se enfrió a 0º C, se inactivó con HCl (ac.) 2M (40 ml) y se calentó a ta. La mezcla de la reacción se diluyó con agua, se extrajo con DCM (2x40 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para proporcionar 2-(3-clorobiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-4,4-dimetil ciclohex-1-enecarbaldehído (Producto Intermedio 26-5) (400 mg, cuantitativo). Este compuesto se usó directamente en el paso siguiente sin purificación adicional. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 10.19 (s, 1H), 2.44 (s, 6H), 2.30-2.22 (m, 2H), 1.90 (s, 2H), 1.35 (t, J=6 Hz, 2H), 0.90 (s, 6H).

10 Paso 6: A una solución agitada del Producto Intermedio 26-5 (300 mg, 1,26 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió el Producto Intermedio 2 (544 mg, 1,38 mmol) y NaBH(OAc)₃ (347 mg, 1,64 mmol) a ta. Después de 16 h, se añadió NaBH(OAc)₃ adicional (347 mg, 1,64 mmol). Después de 48 h, la reacción se inactivó con MeOH (0,2 ml) a 0º C, se calentó hasta ta y se concentró. El residuo se diluyó con DCM y se lavó con NaHCO₃ sat. ac.. La capa acuosa se lavó con DCM (3x25 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc/éter de pet.) para obtener 2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il-oxi)-4-(4-((2-(3-clorobiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-4,4-dimetilciclohex-1-en-il)methyl)piperazin-1-il)benzoato (Producto Intermedio 26-6) (220 mg, 44,6 mmol; 28%) como un sólido blanco. LC/MS (ESI) m/z 617.3 [M+H]⁺.

15 Paso 7: A una solución del Producto Intermedio 26-6 (125 mg, 0,20 mmol) en DCM (2 ml) a 0º C se le añadió TFA (139 mg, 1,22 mmol). La mezcla se calentó a ta y se agitó durante 3 h y se concentró para proporcionar la sal de TFA de 2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il-oxi)-4-(4-((2-(3-clorobiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-4,4-dimetilciclohex-1-en-il)methyl)piperazin-1-il)benzoico (140 mg, cuantitativo) como un sólido blanco LC/MS (ESI) m/z 561,3 [C₃₂H₃₇CIN₄O₃+H]⁺.

Producto Intermedio 27

30 Ácido 2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)oxi)-4-(4-((2-(3-fluorobiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)methyl)piperazin-1-il)benzoico



50 Paso 1: Se preparó 1-(3-fluorobiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-3,3-dimetilhex-5-en-1-ona (Producto Intermedio 27-1) siguiendo el procedimiento descrito en el Paso 1 para el Producto Intermedio 26 usando el Producto Intermedio 11 en lugar del Producto Intermedio 1. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.84-5.69 (m, 1H), 5.06-4.96 (m, 2H), 2.34 (s, 2H), 2.29 (d, J=2.4 Hz, 6H), 2.10 (d, J=7.2 Hz, 2H), 0.99 (s, 6H).

55 Paso 2: Se preparó E/Z-7-(3-fluorobiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-5,5-dimetil-7-oxohept-2-enenitrilo (Producto Intermedio 27-2) siguiendo el procedimiento descrito en el Paso 2 para el Producto Intermedio 26 usando el Producto Intermedio 27-1 en lugar del Producto Intermedio 26-1. LC/MS (ESI) m/z 236.3 [M+H]⁺.

60 Paso 3: Se preparó 7-(3-fluorobiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-5,5-dimetil-7-oxoheptanenitrilo (Producto Intermedio 27-3) siguiendo el procedimiento descrito en el Paso 3 para el Producto Intermedio 26 usando el Producto Intermedio 27-2 en lugar del Producto Intermedio 26-2. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.36 (s, 2H), 2.32 (t, J=6.8 Hz, 2H), 2.31 (d, J=2.8 Hz, 6H), 1.64-1.58 (m, 2H), 1.51-1.47 (m, 2H), 0.99 (s, 6H).

65 Paso 4: Se preparó 2-(3-fluorobiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-4,4-dimetilciclohex-1-enecarbonitrilo (Producto Intermedio 27-4) siguiendo el procedimiento descrito en el Paso 4 para el Producto Intermedio 26 usando el Producto Intermedio 27-3 en lugar del Producto Intermedio 26-3. LC/MS (ESI) m/z 220.4 [M+H]⁺.

65 Paso 5: Se preparó 2-(3-fluorobiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-4,4-dimetilciclohex-1-enecarbaldehído (Producto

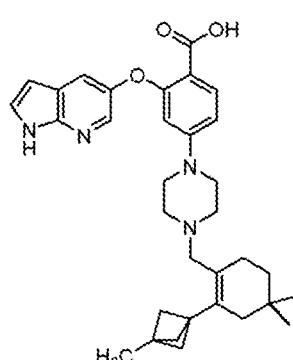
Intermedio 27-5) siguiendo el procedimiento descrito en el Paso 5 para el Producto Intermedio 26 usando el Producto Intermedio 27-4 en lugar del Producto Intermedio 26-4. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 10.19 (s, 1H), 2.37-2.34 (m, 6H), 2.30-2.25 (m, 2H), 1.93 (br s, 2H), 1.40-1.35 (m, 2H), 0.91 (s, 6H).

5 Paso 6: A una solución agitada del Producto Intermedio 27-5 (100 mg, 0,45 mmol) en EtOH (4 ml) se añadió el Producto Intermedio 2 (195 mg, 0,49 mmol) y AcOH (cat.) a ta y se agitó durante 15 min. La mezcla de la reacción resultante se enfrió a 0º C y se añadió NaCNBH₃ (42 mg, 0,675 mmol) y la reacción se calentó a ta. Después de 16 h, la reacción se concentró y el residuo se diluyó con NaHCO₃ sat. ac. (10 ml) y se extrajo con DCM (3x10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El compuesto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc/éter de pet.) para obtener 2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il-oxi)-4-(4-((2-(3-fluorobiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-4,4-dimetilciclohex-1-en-il)metil)piperazin-1-il)benzoato de terc-butilo (Producto Intermedio 27-6) como un sólido blanco (40 mg, rendimiento del 15%). LC/MS (ESI) m/z 601.7 [M+H]⁺.

10 15 Paso 7: Se preparó ácido 2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il-oxi)-4-(4-((2-(3-fluorobiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-4,4-dimetilciclohex-1-en-il)metil)piperazin-1-il)benzoico como sal TFA siguiendo el procedimiento descrito en el Paso 7 para el Producto Intermedio 26 haciendo reaccionar el Producto Intermedio 27-6 en lugar del Producto Intermedio 26-6. LC/MS (ESI) m/z 545.4 [C₃₂H₃₇FN₄O₃+H]⁺.

20 Producto Intermedio 28

20 Ácido 2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)oxi)-4-(4-((4,4-dimetil-2-(3-metilbiciclo[1.1.1]pentan-1-il)ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoico



40 Ruta A:

40 Paso 1: Se preparó 3,3-dimetil-1-(3-metilbiciclo[1.1.1]pentan-1-il)hex-5-en-1-ona (Producto Intermedio 28-1) siguiendo el procedimiento descrito en el Paso 1 para el Producto Intermedio 26 usando el Producto Intermedio 10 en lugar del Producto Intermedio 1. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 5.86-5.71 (m, 1H), 5.04-4.97 (m, 2H), 2.28 (s, 2H), 2.09 (d, J=7.8 Hz, 2H), 1.85 (s, 6H), 1.12 (s, 3H), 0.97 (s, 6H).

45 Paso 2: Se preparó E/Z-5,5-dimetil-7-(3-metilbiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-7-oxohept-2-enenitrilo (Producto Intermedio 28-2) siguiendo el procedimiento descrito en el Paso 2 para el Producto Intermedio 26 usando el Producto Intermedio 28-1 en lugar del Producto Intermedio 26-1. LC/MS (ESI) m/z 232.3 [M+H]⁺.

50 Paso 3: Se preparó 5,5-dimetil-7-(3-metilbiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-7-oxoheptanenitrilo (Producto Intermedio 28-3) siguiendo el procedimiento descrito en el Paso 3 para el Producto Intermedio 26 usando el Producto Intermedio 28-2 en lugar del Producto Intermedio 26-2. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2.33-2.29 (m, 4H), 1.86 (s, 6H), 1.64-1.56 (m, 2H), 1.50-1.45 (m, 2H), 1.18 (s, 3H), 0.98 (s, 6H).

55 Paso 4: Se preparó 4,4-dimetil-2-(3-metilbiciclo[1.1.1]pentan-1-il)ciclohex-1-enecarbonitrilo (Producto Intermedio 28-4) siguiendo el procedimiento descrito en el Paso 4 para el Producto Intermedio 26 usando el Producto Intermedio 28-3 en lugar del Producto Intermedio 26-3. LC/MS (ESI) m/z 216.4 [M+H]⁺.

60 Paso 5: El Producto Intermedio 22 se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Paso 5 para el Producto Intermedio 26 usando el Producto Intermedio 28-4 en lugar del Producto Intermedio 26-4. LC/MS (ESI) m/z 219.3 [M+H]⁺.

65 Paso 6: A una solución agitada del Producto Intermedio 22 (70 mg, 0,32 mmol) en EtOH (4 ml) se le añadió el Producto Intermedio 2 (190 mg, 0,48 mmol) y AcOH (cat.) a ta. Después de 15 min, la mezcla se enfrió a 0º C, se añadió NaCNBH₃ (31 mg, 0,48 mmol) y la reacción se calentó a ta. Después de 16 h, la reacción se concentró y el

residuo se diluyó con NaHCO₃ sat. ac. (10 ml) y se extrajo con DCM (3x10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc/éter de pet.) para obtener 2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)-4-(4-((4,4-dimetil-2-(3-metilbiciclo[1.1.1]pentan-1-il)ciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoato de terc-butilo (Producto Intermedio 28-5) (80 mg, 42%) como un sólido blanco. LC/MS (ESI) m/z 597.4 [M+H]⁺.

5 Paso 7: Se preparó trifluoroacetato de ácido 2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)-4-(4-((4,4-dimetil-2-(3-metilbiciclo[1.1.1]pentan-1-il)ciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoico siguiendo el procedimiento descrito en el Paso 7 para el Producto Intermedio 26 usando el Producto Intermedio 28-5 en lugar del Producto Intermedio 26-6. 10 LC/MS (ESI) m/z 541.4 [C₃₃H₄₀N₄O₃+H]⁺.

10 Ruta B:

15 Paso 1: Se añadió gota a gota una solución de t-butil-litio (1,3 M en pentano, 60 ml, 78 mmol) a una solución de 1-yodo-3-metilbiciclo[1.1.1]pentano (6,5 g, 31,2 mmol) en MTBE (60 ml) a -78° C bajo N₂. La mezcla de la reacción se agitó durante 1 h a -78° C. Se añadió 2-tienilcianocuprato de litio (0,25 M en THF, 125 ml, 31,2 mmol) a -78° C, y la adición se controló para mantener la temperatura por debajo de -60° C. Despues de la adición, la mezcla de la reacción se calentó hasta 0° C y se agitó durante 30 min. A continuación, la reacción se enfrió a -78° C y se añadió el Producto Intermedio 20 (5 g, 15,5 mmol) en MTBE (5 ml) seguido de BF₃•OEt₂ (3,5 ml, 15,5 mmol). La reacción se agitó durante 30 min a -78° C y luego se calentó a ta. Despues de 16 h, la reacción se enfrió a 0° C y se inactivó con NH₄Cl sat. ac. (50 ml) y H₂O (50 ml). A continuación se añadió MTBE (50 ml) y la mezcla de la reacción se agitó durante 20 min a ta. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con MTBE (100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc/Heptano) seguido de cromatografía en columna (C18, CH₃CN:H₂O) proporcionó 4,4-dimetil-2-(3-metilbiciclo[1.1.1]pentan-1-il)ciclohex-1-ene-1-carboxilato de bencilo (3,6 g, 70%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.41-7.34 (m, 5H), 5.13 (s, 2H), 2.17-2.12 (m, 2H), 1.72-1.70 (m, 2H), 1.64 (s, 6H), 1.31-1.27 (m, 2H), 1.08 (s, 3H), 0.86 (s, 6H).

20 Paso 2: A una solución agitada de 4,4-dimetil-2-(3-metilbiciclo[1.1.1]pentan-1-il)ciclohex-1-ene-1-carboxilato de bencilo (1,1 g, 3,39 mmol) en THF (40 ml) a 0° C se le añadió hidruro de litio y aluminio (386,6 mg, 10,2 mmol). La reacción se calentó a ta y se agitó durante 3 h. Despues se enfrió a 0° C, se diluyó con Et₂O (40 ml) y se trató con H₂O (0,386 ml), 0,386 ml de NaOH (ac.) al 15% seguido de H₂O (1,15 ml). La reacción se calentó a ta, se agitó durante 15 min y despues se trató con MgSO₄ anhídrico. Despues de 15 min, la reacción se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc/éter de pet.) para proporcionar (4,4-dimetil-2-(3-metilbiciclo[1.1.1]pentan-1-il)ciclohex-1-ene-1-il)metanol (1,1 g, 68% de rendimiento) como un aceite incoloro. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.15 (d, J=5.2 Hz, 2H), 2.16-2.12 (m, 2H), 1.81 (s, 6H), 1.68 (s, 2H), 1.32 (t, J=6.4 Hz, 2H), 1.15 (s, 3H), 0.86 (s, 6H).

30 Paso 3: A una solución agitada de (4,4-dimetil-2-(3-metilbiciclo[1.1.1]pentan-1-il)ciclohex-1-ene-1-il)metanol (500 mg, 2,27 mmol) en DCM (20 ml) a 0°C se le añadió SOCl₂ (0,537 ml, 4,54 mmol) gota a gota. La mezcla de la reacción se calentó a ta y se agitó durante 2 h. La reacción se concentró, se diluyó con DCM y se concentró una vez más para obtener 1-(2-(clorometil)-5,5-dimetilciclohex-1-ene-1-il)-3-metilbiciclo[1.1.1]pentano (540 mg, rendimiento cuantitativo) como un aceite claro. Esto se usó para el paso siguiente sin purificación adicional. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.19 (s, 2H), 2.15-2.11 (m, 2H), 1.85 (s, 6H), 1.70 (s, 2H), 1.34 (t, J=6.4 Hz, 2H), 1.16 (s, 3H), 0.87 (s, 6H).

40 Paso 4: A una solución agitada de 1-(2-(clorometil)-5,5-dimetilciclohex-1-ene-1-il)-3-metilbiciclo[1.1.1]pentano (540 mg, 2,26 mmol) en acetona (20 ml) se le añadió 2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)oxi)-4-(piperazin-1-il)benzoato de metilo (798 mg, 2,26 mmol), NaI (33,90 mg, 0,22 mmol) y K₂CO₃ (938,9 mg, 6,80 mmol) a ta. La reacción se calentó a reflujo durante 6 h. Despues se enfrió a ta, se diluyó con 50 ml de acetona y se filtró. El sólido recogido se lavó con acetona (150 ml) y los filtrados combinados se concentraron para proporcionar 2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)oxi)-4-(4-((4,4-dimetil-2-(3-metilbiciclo[1.1.1]pentan-1-il)ciclohex-1-ene-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoato de metilo (1,15 g, 91% de rendimiento) como sólido blanco. LC/MS (ESI) m/z 555.3 [M+H]⁺.

45 Paso 5: A una solución agitada de 2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)oxi)-4-(4-((4,4-dimetil-2-(3-metilbiciclo[1.1.1]pentan-1-il)ciclohex-1-ene-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoato (1,15 g, 2,075 mmol) en MeOH:THF:H₂O (1:1:1) (36 ml) se le añadió LiOH•H₂O (261,30 mg, 6,23 mmol) a ta. La reacción se calentó a 30° C y se agitó durante 16 h. A continuación se eliminaron los solventes volátiles y la reacción se neutralizó con HCl 1N y se extrajo con DCM (3x70 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para proporcionar el Producto Intermedio 28 (940 mg, 84% de rendimiento) como un sólido blanco. LC/MS (ESI) m/z 541.3 [M+H]⁺.

50 60 Ruta C:

65 Paso 1: Se agitó una solución de 2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)oxi)-4-(piperazin-1-il)benzoato de metilo (35 g, 99,3 mmol) y el Producto Intermedio 22 (26,0 g, 119,2 mmol) en THF (700 ml) a ta durante 20 min. A continuación, la reacción se enfrió a 0° C y se añadió NaBH(OAc)₃ (63,15 g, 297,96 mmol). Despues de la adición, la reacción se calentó a ta. Despues de 16 h, la reacción se vertió en agua enfriada con hielo (1 L) y se extrajo con EtOAc (2x500

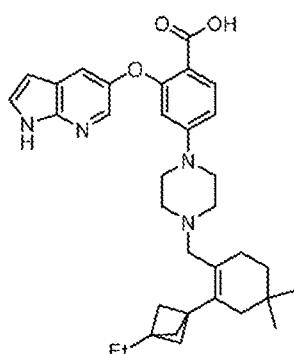
ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO_3 (ac.) al 10% (500 ml) y salmuera (500 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó primero por cromatografía en columna (SiO_2 , $\text{EtOAc/éter de pet.}$) y después se trituró con MeOH y se filtró para proporcionar 2-((1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)oxi)-4-(4-((4,4-dimetil-2-(3-metilbiciclo[1.1.1]pentan-1-il)ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoato de metilo como sólido blanquecino (38 g, 70%). LC/MS (ESI) m/z 555.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5 Paso 2: El Producto Intermedio 28 se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Paso 5, Ruta B para el Producto Intermedio 28. LC/MS (ESI) m/z 541.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10 Producto Intermedio 29

Ácido 2-((1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)oxi)-4-(4-((2-(3-ethylbiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoico

15



20

25

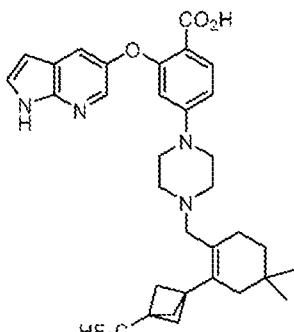
30 Paso 1: A una solución de 2-((1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)oxi)-4-(piperazin-1-il)benzoato de metilo (1,89 g, 5,38 mmol) en DMSO (25 ml) se le añadió una solución del Producto Intermedio 23 (1,5 g, 6,46 mmol) en THF (25 ml) a ta y la reacción se agitó durante 1 h. A continuación, la reacción se enfrió a 0°C. y se trató con $\text{Na(OAc)}_3\text{BH}$ (3,42 g, 16,14 mmol) y se calentó a ta. Después de 24 h, la reacción se diluyó con NaHCO_3 sat. ac. y se extrajo con MeOH al 10% en DCM (4x50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 , $\text{Et}_2\text{O/n-pentano}$) para proporcionar 2-((1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)oxi)-4-(4-((2-(3-ethylbiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoato de metilo (Producto Intermedio 29-1) (1,4 g, 46% de rendimiento) como un sólido blanquecino. LC/MS (ESI) m/z 569,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

35 40 Paso 2: El Producto Intermedio 29 se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Paso 5, Ruta B para el Producto Intermedio 28, usando el Producto Intermedio 29-1 en lugar de 2-((1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)oxi)-4-(4-(4,4-dimetil-2-(3-metilbiciclo[1.1.1]pentan-1-il)ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoato de metilo. LC/MS (ESI) m/z 555,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

45 Producto Intermedio 30

45 Ácido 2-((1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)oxi)-4-(4-((2-(3-(difluorometil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoico

50



55

60

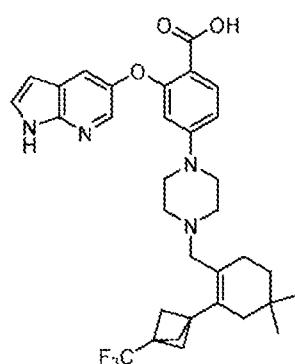
65

5 Paso 1: Se preparó 2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)oxi)-4-(4-((2-(3-(difluorometil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoato de metilo (Producto Intermedio 30-1) siguiendo el procedimiento descrito en el Paso 1, Ruta C para el Producto Intermedio 28 usando el Producto Intermedio 24 en lugar del Producto Intermedio 22. LCMS (ESI) m/z 591.2 [M+H]⁺.

10 Paso 2: El Producto Intermedio 30 se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Paso 5, Ruta B para el Producto Intermedio 26 usando el Producto Intermedio 30-1 en lugar de 2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)oxi)-4-(4-((4,4-dimetil-2-(3-metilbiciclo[1.1.1]pentan-1-il)ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoato de metilo. LCMS (ESI) m/z 577.5 [M+H]⁺.

15 Producto Intermedio 31

Ácido 2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)oxi)-4-(4-((4,4-dimetil-2-(3-(trifluorometil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoico

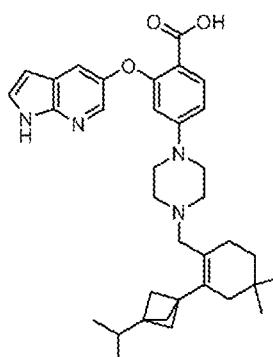


20 Paso 1: Procedimiento representativo (la reacción se realizó en 3 lotes paralelos): A una solución agitada de 2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)oxi)-4-(piperazin-1-il)benzoato de metilo (2 g, 5,68 mmol) en DMSO (0,2 M, 30 ml) se le añadió una solución del Producto Intermedio 25 (1,72 g, 6,22 mmol) en THF (30 ml) a ta. Después de 1 h, la mezcla de la reacción se enfrió a 0°C y se trató con NaBH(OAc)₃ (1,70 g, 17,04 mmol). La reacción se calentó hasta ta y se agitó durante 24 h. La mezcla de la reacción se diluyó con NaHCO₃ sat. ac. y se extrajo con MeOH al 10% en DCM (4x150 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂ EtOAc/éter de pet.) para proporcionar 2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)-4-(4-(4,4-dimetil-2-(3-(trifluorometil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)ciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoato de metilo (Producto Intermedio 31-1) (8,7 g, 14,29 mmol, 84% combinado para tres lotes) como un sólido blanco. LC/MS (ESI) m/z 609.3 [M+H]⁺.

25 Paso 2: A una solución agitada del Producto Intermedio 31-1 (8,3 g, 13,65 mmol) en MeOH:THF:H₂O (1:1:1) (100 ml) se añadió LiOH·H₂O (1,7 g, 40,95 mmol) a ta. La mezcla de la reacción se calentó luego a 35°C y se agitó durante 16 h. La mezcla de la reacción se concentró, se diluyó con agua y se neutralizó con HCl 1N. A continuación, se extrajo el producto con MeOH-DCM al 10% (3x150 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para proporcionar el Producto Intermedio 31 (7,6 g, 90% de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.91 (br s, 1H), 11.59 (s, 1H), 7.98 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.70 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.43 (t, J=2.8 Hz, 1H), 7.37 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.73-6.71 (m, 1H), 6.36-6.34 (m, 2H), 3.14-3.05 (m, 4H), 2.94 (s, 2H), 2.40-2.28 (m, 4H), 2.12 (s, 6H), 2.09-1.99 (m, 2H), 1.68 (s, 2H), 1.29-1.19 (m, 2H), 0.84 (s, 6H); ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆, no referenciado) 6-71.55; LC/MS (ESI) m/z 595.3 [M+H]⁺.

30 Producto Intermedio 32

Ácido 2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)oxi)-4-(4-((2-(3-isopropilbiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoico



5 Paso 1: Se preparó 3,3-dimetil-1-(3-isopropilbiciclo[1.1.1]pentan-1-il)hex-5-en-1-ona (Producto Intermedio 32-1) siguiendo el procedimiento descrito en el Paso 1 a partir del Producto Intermedio 26 usando el Producto Intermedio 12 en lugar del Producto Intermedio 1. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.81-5.74 (m, 1H), 5.04-4.97 (m, 2H), 2.31 (s, 2H), 2.10 (d, J =7.6 Hz, 2H), 1.76 (s, 6H), 1.69-1.65 (m, 1H), 0.99 (s, 6H), 0.83 (d, J =6.8 Hz, 6H).

10 Paso 2: Se preparó E/Z-7-(3-isopropilbiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-5,5-dimetil-7-oxohept-2-enenitrilo (Producto Intermedio 32-2) siguiendo el procedimiento descrito en el Paso 2 a partir del Producto Intermedio 26 usando el Producto Intermedio 32-1 en lugar del Producto Intermedio 26-1. LC/MS (ESI) m/z 260.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

15 Paso 3: Se preparó 7-(3-isopropilbiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-5,5-dimetil-7-oxoheptanenitrilo (Producto Intermedio 32-3) siguiendo el procedimiento descrito en el Paso 3 a partir del Producto Intermedio 26 usando el Producto Intermedio 32-2 en lugar del Producto Intermedio 26-2. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2.34-2.30 (m, 4H), 1.78 (s, 6H), 1.70-1.57 (m, 4H), 1.51-1.46 (m, 1H), 0.98 (s, 6H), 0.84 (d, J =7.2 Hz, 6H).

20 Paso 4: Se preparó 2-(3-isopropilbiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-4,4-dimetilciclohex-1-enecarbonitrilo (Producto Intermedio 32-4) siguiendo el procedimiento descrito en el Paso 4 a partir del Producto Intermedio 26 usando el Producto Intermedio 32-3 en lugar del Producto Intermedio 26-3. LC/MS (ESI) m/z 244.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

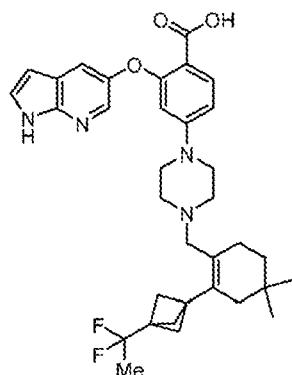
25 Paso 5: Se preparó 2-(3-isopropilbiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-4,4-dimetilciclohex-1-enecarbaldehído (Producto Intermedio 32-5) siguiendo el procedimiento descrito en el Paso 5 a partir del Producto Intermedio 26 usando el Producto Intermedio 32-4 en lugar del Producto Intermedio 26-4. LC/MS (ESI) m/z 247.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

30 Paso 6: Se preparó 2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)-4-(4-((2-(3-isopropilbiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoato de terc-butilo (Producto Intermedio 32-6) siguiendo el procedimiento descrito en el Paso 6, Ruta A para el Producto Intermedio 28 usando el Producto Intermedio 32-5 en lugar del Producto Intermedio 28-5. LC/MS (ESI) m/z 625.7 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

35 Paso 7: A una solución del Producto Intermedio 32-6 (160 mg, 0,26 mmol) en DCM (5 ml) a 0º C se le añadió TFA (176 mg, 1,54 mmol). La mezcla se calentó hasta ta y se agitó durante 3 h. A continuación, la reacción se diluyó con NaHCO_3 sat. ac. (10 ml) y se extrajo con DCM (3x10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron para proporcionar el Producto Intermedio 32 como un sólido blanquecino. LC/MS (ESI) m/z 569.6 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

40 Producto Intermedio 33

45 Ácido 2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)-4-(4-((2-(3-(1,1-difluoroethyl)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoico



55 Paso 1: Se preparó 1-(3-(1,1-Difluoroethyl)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-3,3-dimetilhex-5-en-1-ona (Producto Intermedio 33-1) siguiendo el procedimiento descrito en el Paso 1 para el Producto Intermedio 26 usando el Producto Intermedio 13 en lugar del Producto Intermedio 1. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.85-5.69 (m, 1H), 5.03-4.95 (m, 2H), 2.30 (s, 2H), 2.08 (d, J =8.0 Hz, 2H), 2.03 (s, 6H), 1.53 (t, J =18.0 Hz, 3H), 0.97 (s, 6H).

60 Paso 2: Se preparó E/Z-7-(3-(1,1-difluoroethyl)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-5,5-dimetil-7-oxohept-2-enenitrilo (Producto Intermedio 33-2) siguiendo el procedimiento descrito en el Paso 2 para el Producto Intermedio 26 usando el Producto Intermedio 33-1 en lugar del Producto Intermedio 26-1. LC/MS (ESI) m/z 282.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

65 Paso 3: Se preparó 7-(3-(1,1-Difluoroethyl)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-5,5-dimetil-7-oxoheptanenitrilo (Producto Intermedio 33-3) siguiendo el procedimiento descrito en el Paso 3 para el Producto Intermedio 26 usando el Producto Intermedio 33-2 en lugar del Producto Intermedio 26-2. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2.34-2.31 (m, 4H), 2.06 (s, 6H), 1.66-1.57 (m, 2H), 1.55 (t, J =18.0 Hz, 3H), 1.51-1.46 (m, 2H), 0.99 (s, 6H).

5 Paso 4: Se preparó 2-(3-(1,1-Difluoroethyl)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-4,4-dimetilciclohex-1-enecarbonitrilo (Producto Intermedio 33-4) siguiendo el procedimiento descrito en el Paso 4 para el Producto Intermedio 26 usando el Producto Intermedio 33-3 en lugar del Producto Intermedio 26-3. LC/MS (ESI) m/z 266.1 [M+H]⁺.

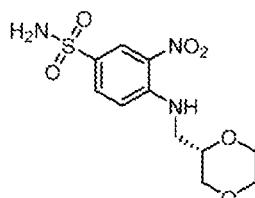
10 Paso 5: Se preparó 2-(3-(1,1-difluoroethyl)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-4,4-dimetilciclohex-1-enecarbaldehído (Producto Intermedio 33-5) siguiendo el procedimiento descrito en el Paso 5 para el Producto Intermedio 26 usando el Producto Intermedio 33-4 en lugar del Producto Intermedio 26-4. LC/MS (ESI) m/z 269.5 [M+H]⁺.

15 Paso 6: Se preparó 2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)-4-(4-((2-(3-(1,1-difluoroethyl)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoato de terc-butilo (Producto Intermedio 33-6) siguiendo el procedimiento descrito en el Paso 6, Ruta A para el Producto Intermedio 28 usando el Producto Intermedio 33-5 en lugar del Producto Intermedio 28-5. LC/MS (ESI) m/z 647.3 [M+H]⁺.

20 Paso 7: El Producto Intermedio 33 se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Paso 7 para el Producto Intermedio 32 usando el Producto Intermedio 33-6 en lugar del Producto Intermedio 32-6. LC/MS (ESI) m/z 591.3 [M+H]⁺.

25 Producto Intermedio 34

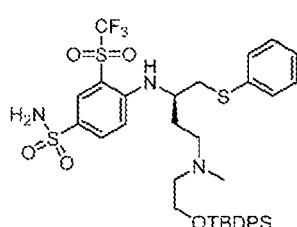
30 (S)-4-(((1,4-dioxan-2-il)metil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida



35 Se trató una solución de clorhidrato de (S)-(1,4-dioxan-2-il)metanamina (500 mg, 3,25 mmol) en THF (5 ml) con 4-fluoro-3-nitrobencenosulfonamida (501 mg, 2,20 mmol) y DIPEA (1,65 g, 13 mmol) y la mezcla se calentó a 45° C. Después de 16 h, la reacción se concentró, se trituró con MeOH y se filtró para proporcionar el Producto Intermedio 34 (500 mg, 48%) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) m/z 318.4 [M+H]⁺.

40 Producto Intermedio de Referencia 35

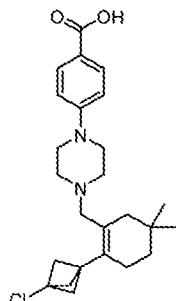
45 (R)-4-((4-((2-((terc-butilfenilsilil)oxi)etil)(metil)amino)-1-(feniltio)butan-2-il)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)bencenosulfonamida



50 El Producto Intermedio 35 se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el documento WO2012/017251A1. LCMS (ESI) m/z 780.6 [M+H]⁺.

55 Producto Intermedio 36

60 Ácido 4-(4-((2-(3-Clorobiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoico



5 Paso 1: A una solución agitada de 3,3-dimetilpent-4-en-1-ol (18,5 g, 162,01 mmol) en DCM (100 ml), se le añadió MsCl (13,54 ml, 175,0 mmol) seguido de NEt₃ (33,87 ml, 243,0 mmol) a 0° C y la reacción se calentó a ta. Después de 4 h, se añadió solución sat. ac. de NaHCO₃ (100 ml) y la reacción se extrajo con DCM (3x100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para proporcionar metanosulfonato de 3,3-dimetilpent-4-enilo (Producto Intermedio 36-1) (20,0 g, 64% de rendimiento) como un aceite incoloro transparente. Esto se usó en el paso siguiente sin purificación adicional. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.80-5.72 (m, 1H), 5.01-4.94 (m, 2H), 4.22-4.18 (m, 2H), 2.99 (s, 3H), 1.81-1.77 (m, 2H), 1.06 (s, 6H).

10 10 Paso 2: A un matraz a presión se añadió el Producto Intermedio 36-1 (20 g, 104,01 mmol) y NaI (46,77 g, 312,04 mmol) en acetona (100 ml). El matraz se selló y la reacción se agitó a 100° C durante 12 h. La mezcla de la reacción se enfrió a ta, se diluyó con agua (250 ml) y se extrajo con Et₂O (3x200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con Na₂S₂O₃ sat. ac., se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron para proporcionar 5-yodo-3,3-dimetilpent-1-eno (Producto Intermedio 36-2) (18 g, 77% de rendimiento) como un aceite incoloro transparente. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.75-5.68 (m, 1H), 5.01-4.92 (m, 2H), 3.09-3.05 (m, 2H), 1.99-1.95 (m, 2H), 1.01 (s, 6H).

15 15 Paso 3: Se preparó 1-(3-clorobiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-4,4-dimetilhex-5-en-1-ona (Producto Intermedio 36-3) siguiendo el procedimiento descrito en el Paso 1 para el Producto Intermedio 26, haciendo reaccionar 36-2 en lugar de 5-yodo-4,4-dimetilpent-1-eno. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.71-5.63 (m, 1H), 4.97-4.88 (m, 2H), 2.38 (s, 6H), 2.34-2.30 (m, 2H), 1.57-1.52 (m, 2H), 0.98 (s, 6H).

20 20 Paso 4: Se burbujeó gas ozono en una solución del Producto Intermedio 36-3 (1,5 g, 6,63 mmol) en DCM (40 ml) a -78° C. hasta que la solución adquirió un color azul (~30 min). Después se burbujeó gas N₂ en la mezcla de la reacción hasta que se volvió incolora. Se añadió PPh₃ (2,6 g, 9,94 mmol) en una porción y la reacción se calentó a ta. Después de 3 h, la mezcla de la reacción se diluyó con DCM (100 ml), se lavó con agua (2x25 ml) y salmuera (50 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc/éter de pet.) para proporcionar 5-(3-clorobiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-2,2-dimetil-5-oxopentanal (Producto Intermedio 36-4) como un aceite incoloro transparente (800 mg, 53% de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.41 (s, 1H), 2.39 (s, 6H), 2.38-2.33 (m, 2H), 1.77-1.72 (m, 2H), 1.05 (s, 6H).

30 30 Paso 5: A una solución agitada de cianometilfosfonato de dietilo (619 mg, 3,50 mmol) en tolueno (10 ml) a 0° C se le añadió LiHMDS (1 M en tolueno, 3,5 ml, 3,50 mmol). La reacción se calentó hasta ta. Después de 30 min, la solución se añadió gota a gota a -78° C a una solución del Producto Intermedio 36-4 (800 mg, 3,50 mmol) en tolueno (10 ml). La mezcla de la reacción se calentó a ta y se agitó durante 16 h, momento en el que se enfrió a 0° C y se inactivó con NH₄Cl sat. ac. (20 ml). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo adicionalmente con DCM (3x50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc/éter de pet.) para obtener (E)-7-(3-clorobiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-4,4-dimetil-7-oxohept-2-enenitrilo (Producto Intermedio 36-5) como un aceite incoloro transparente (440 mg, rendimiento del 50%). LC/MS (ESI) m/z 252.4 [M+H]⁺.

40 40 Paso 6: Se trató una solución del Producto Intermedio 36-5 (440 mg, 1,75 mmol) en MeOH (10 ml) con Pd/C (25 % en peso, 110 mg) y se agitó bajo una atmósfera de H₂(1 atm) durante 2 h. A continuación, la reacción se purgó con N₂ y se filtró sobre Celite. El tapón de Celite se lavó con MeOH (3x25 ml) y las capas orgánicas combinadas se concentraron para proporcionar 7-(3-clorobiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-4,4-dimetil-7-oxoheptanenitrilo (Producto Intermedio 36-6) como un aceite incoloro transparente (360 mg, 81% de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 2.41 (s, 6H), δ 2.40-2.36 (m, 2H), 2.30-2.25 (m, 2H), 1.63-1.56 (m, 2H), 1.50-1.46 (m, 2H), 0.89 (s, 6H).

50 50 Paso 7: Se preparó 2-(3-clorobiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-5,5-dimetilciclohex-1-eno-1-carbonitrilo (Producto Intermedio 36-7) siguiendo el procedimiento descrito en el Paso 4 para el Producto Intermedio 26, haciendo reaccionar el Producto Intermedio 36-6 en lugar del Producto Intermedio 26-3. LC/MS (ESI) m/z 236.4 [M+H]⁺.

55 55 Paso 8: Se preparó 5,5-dimetil-2-(3-metilbiciclo[1.1.1]pentan-1-il)ciclohex-1-ene-1-carbaldehído (Producto Intermedio 36-8) siguiendo el procedimiento descrito en el Paso 5 para el Producto Intermedio 26 haciendo reaccionar el Producto Intermedio 36-7 en lugar del Producto Intermedio 26-4. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.17 (s, 1H), 2.46 (s, 6H), 2.44 (s, 2H), 2.03 (t, J=7.6 Hz, 2H), 1.42-1.37 (m, 2H), 0.86 (s, 6H).

60 60 Paso 9: A una solución agitada del Producto Intermedio 36-8 (85 mg, 0,361 mmol) en EtOH (3 ml) se le añadió 4-(piperazin-1-il)benzoato de terc-butilo (104 mg, 0,397 mmol) y AcOH (cat.). Después de 15 min, la reacción se enfrió a 0° C, se trató con NaCNBH₃ (33,6 mg, 0,535 mmol) y se calentó a ta. Después de 16 h, la reacción se diluyó con NaHCO₃ sat. ac. y se extrajo con DCM (3x15 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc/éter de pet.) para obtener 4-(4-((2-(3-clorobiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoato de terc-butilo (Producto Intermedio 36-9) como un sólido blanco (80 mg, rendimiento del 50%). LC/MS (ESI) m/z 485.6 [M+H]⁺.

65 65 Paso 10: A una solución agitada del Producto Intermedio 36-9 (80 mg, 0,165 mmol) en DCM (3 ml) a 0° C se

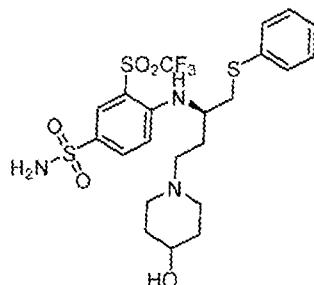
le añadió TFA (113 mg, 0,99 mmol). La reacción se calentó a ta y se agitó durante 3h. La reacción se concentró y luego se diluyó con NaHCO₃ sat. ac. y se extrajo con DCM (3x10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para obtener el Producto Intermedio 36 como un sólido blanquecino (60 mg, 85%). LC/MS (ESI) m/z 429.5 [M+H]⁺.

5

Producto Intermedio de Referencia 37

(R)-4-(4-(4-hidroxipiperidin-1-il)-1-(feniltio)butan-2-ilamino)-3-(trifluorometilsulfonil)bencenosulfonamida

10



15

20

Paso 1: A una solución agitada de ácido (R)-3-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-4-(feniltio)butanoico (6,8 g, 15,7 mmol) en DCM (70 ml) y DMF (10 ml) se le añadió HATU (9,5 g, 25,12 mmol) seguido de DIPEA (8,3 ml, 47,1 mmol) a 0° C. Después de 10 min, se añadió DIPEA (8,4 g, 47,1 mmol) a 0° C. Después de 10 min, se añadió 4-hidroxipiperidina (2,4 g, 23,55 mmol) y la temperatura se elevó a ta. Después de 16 h, la reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂ MeOH/DCM) para proporcionar (R)-(9H-fluoren-9-il)metil-4-(4-hidroxipiperidin-1-il)-4-oxo-1-(feniltio)butan-2-ilcarbamato (Producto Intermedio 37-1) (5,5 g, 68% de rendimiento) como un aceite marrón. LC/MS (ESI) m/z 517.6 [M+H]⁺.

25

Paso 2: A una solución agitada del Producto Intermedio 37-1 (2,75 g, 5,32 mmol) en CH₃CN (20 ml) a ta se le añadió dietilamina (3,3 ml, 31,92 mmol) y se agitó a ta. Después de 16 h, la reacción se concentró y se purificó por cromatografía en columna (alúmina neutra, MeOH/DCM) para proporcionar (R)-3-amino-1-(4-hidroxipiperidin-1-il)-4-(feniltio)butan-1-ona (Producto Intermedio 37-2) (900 mg, 57% de rendimiento) como un líquido marrón. LC/MS (ESI) m/z 2951 [M+H]⁺.

30

Paso 3: A una solución agitada del Producto Intermedio 37-2 (0,9 g, 3,06 mmol) en THF anhídrico (12 ml) a 0° C se le añadió BH₃(1 M en THF, 9,18 ml, 9,18 mmol) y la temperatura se elevó a 45° C. Después de 16 h, la reacción se enfrió a 0° C y se añadió MeOH (30 ml). Después de 1 hora, la reacción se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna (C18, CH₃CN/agua) para proporcionar (R)-1-(3-amino-4-(feniltio)butil)piperidin-4-ol (Producto Intermedio 37-3) (305 mg, 36% de rendimiento) como un semisólido blanquecino. LC/MS (ESI) m/z 281.2 [M+H]⁺.

35

Paso 4: A una solución agitada del Producto Intermedio 37-3 (100 mg, 0,357 mmol) en DMF (1 ml) se le añadió 4-fluoro-3-(trifluorometilsulfonil)bencenosulfonamida (99 mg, 0,32 mmol) seguido de DIPEA (140 mg, 1,07 mmol) y la mezcla de la reacción resultante se agitó a ta. Después de 16 h, la reacción se concentró, se diluyó con agua y se extrajo con DCM:MeOH 9:1 (2x10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó por trituración con EtOAc/Et₂O para proporcionar el Producto Intermedio 37 (105 mg, 51% de rendimiento) como un sólido blanco. LC/MS (ESI) m/z 568.1 [M+H]⁺.

40

Producto Intermedio 38

Ácido 4-(4-((5,5-dimetil-2-(3-metilbiciclo[1.1.1]pentan-1-il)ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoico

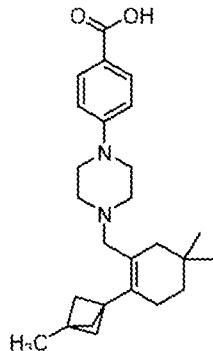
45

50

55

60

65



5 Paso 1: Se preparó 4,4-dimetil-1-(3-metilbiciclo[1.1.1]pentan-1-il)hex-5-en-1-ona (Producto Intermedio 38-1) siguiendo el procedimiento descrito en el Paso 1 para el Producto Intermedio 26 usando el Producto Intermedio 10 y el Producto Intermedio 36-2 en lugar del Producto Intermedio 1 y 5-yodo-4,4-dimetilpent-1-eno. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.73-5.66 (m, 1H), 4.95-4.88 (m, 2H), 2.33-2.28 (m, 2H), 1.88 (s, 6H), 1.55-1.51 (m, 2H), 1.21 (s, 3H), 0.99 (s, 6H).

10 Paso 2: Se preparó 2,2-dimetil-5-(3-metilbiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-5-oxopentanal (Producto Intermedio 38-2) siguiendo el procedimiento descrito en el Paso 4 para el Producto Intermedio 36 usando el Producto Intermedio 38-1 en lugar del Producto Intermedio 36-3. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.41 (s, 1H), 2.36-2.30 (m, 2H), 1.88 (s, 6H), 1.79-1.71 (m, 2H), 1.18 (s, 3H), 1.05 (s, 6H).

15 Paso 3: Se preparó 4,4-dimetil-7-(3-metilbiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-7-oxohept-2-enenitrilo (Producto Intermedio 38-3) siguiendo el procedimiento descrito en el Paso 5 para el Producto Intermedio 36 usando el Producto Intermedio 38-2 en lugar del Producto Intermedio 36-4. LC/MS (ESI) m/z 232.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

20 Paso 4: Se preparó 4,4-dimetil-7-(3-metilbiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-7-oxoheptanenitrilo (Producto Intermedio 38-4) siguiendo el procedimiento descrito en el Paso 6 para el Producto Intermedio 36 usando el Producto Intermedio 38-3 en lugar del Producto Intermedio 36-5. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2.38-2.33 (m, 2H), 2.29-2.25 (m, 2H), 1.90 (s, 6H), 1.62-1.58 (m, 2H), 1.48-1.44 (m, 2H), 1.19 (s, 3H), 0.90 (s, 6H).

25 Paso 5: Se preparó 5,5-dimetil-2-(3-metilbiciclo[1.1.1]pentan-1-il)ciclohex-1-ene-1-carbonitrilo (Producto Intermedio 38-5) siguiendo el procedimiento descrito en el Paso 4 para el Producto Intermedio 26 usando el Producto Intermedio 38-4 en lugar del Producto Intermedio 26-3. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2.11-2.06 (m, 2H), 2.00-1.98 (m, 2H), 1.93 (s, 6H), 1.35 (t, $J=6.4$ Hz, 2H), 1.18 (s, 3H), 0.90 (s, 6H).

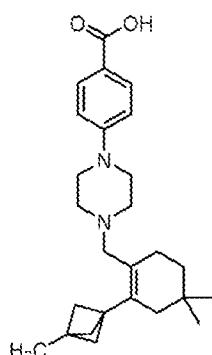
30 Paso 6: Se preparó 5,5-dimetil-2-(3-metilbiciclo[1.1.1]pentan-1-il)ciclohex-1-ene-1-carbaldehído (Producto Intermedio 38-6) siguiendo el procedimiento descrito en el Paso 5 para el Producto Intermedio 26 usando el Producto Intermedio 38-5 en lugar del Producto Intermedio 26-4. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.28 (s, 1H), 2.21-2.17 (m, 2H), 2.14 (br s, 2H), 2.00 (s, 6H), 1.35 (t, $J=6.4$ Hz, 2H), 1.20 (s, 3H), 0.88 (s, 6H).

35 Paso 7: Se preparó 4-(4-((5,5-dimetil-2-(3-metilbiciclo[1.1.1]pentan-1-il)ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoato de terc-butilo (Producto Intermedio 38-7) siguiendo el procedimiento descrito en el Paso 9 a partir del Producto Intermedio 36 usando el Producto Intermedio 38-6 en lugar del Producto Intermedio 36-8. LC/MS (ESI) m/z 465.6 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

40 Paso 8: El Producto Intermedio 38 se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Paso 10 a partir del Producto Intermedio 36 haciendo reaccionar el Producto Intermedio 38-7 en lugar del Producto Intermedio 36-9. LC/MS (ESI) m/z 409.6 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

45 40 Productos Intermedios 39

Ácido 4-(4-((4,4-dimetil-2-(3-metilbiciclo[1.1.1]pentan-1-il)ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoico



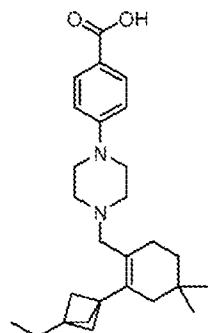
60 Paso 1: A una solución agitada de 4-(piperazin-1-il)benzoato de metilo (1,68 g, 7,6 mmol) y el Producto Intermedio 22 (2,0 g, 9,15 mmol) en THF (20 ml) se le añadió $\text{Na(OAc)}_3\text{BH}$ (4,8 g, 22,8 mmol) a ta. Después de 16 h, la reacción se puso en un lote de hielo y se inactivó con NaHCO_3 sat. ac. (25 ml). La mezcla de la reacción se extrajo con EtOAc (3x50 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 , $\text{EtOAc}/\text{éter de pet.}$) para obtener 4-(4-((4,4-dimetil-2-(3-metilbiciclo[1.1.1]pentan-1-il)ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoato de metilo (Producto Intermedio 39-1) como un sólido blanco (1,5 g, 46% de rendimiento). LC/MS (ESI) m/z 423.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

65

5 Paso 2: El Producto Intermedio 39 se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Paso 5, Ruta B para el Producto Intermedio 28, usando el Producto Intermedio 39-1 en lugar de 2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)oxi)-4-(4-(4,4-dimetil-2-(3-metilbiciclo[1.1.1]pentan-1-il)ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoato de metilo. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.25 (br s, 1H), 7.75 (d, J =9.0 Hz, 2H), 6.95 (d, J =9.0 Hz, 2H), 3.32-3.25 (m, 4H), 3.03 (s, 2H), 2.45-2.35 (m, 4H), 2.06-2.04 (m, 2H), 1.79 (s, 6H), 1.68 (s, 2H), 1.26 (t, J =6.3 Hz, 2H), 1.12 (s, 3H), 0.85 (s, 6H); LC/MS (ESI) m/z 409.5 [M+H]⁺.

10 Producto Intermedio 40

15 Ácido 4-(4-((2-(3-ethylbiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoico

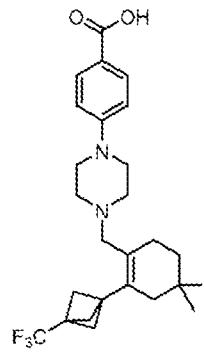


20 25 Paso 1: Se preparó 4-(4-((2-(3-ethylbiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoato de metilo (Producto Intermedio 40-1) siguiendo el procedimiento descrito en el Paso 1 para el Producto Intermedio 39 usando el Producto Intermedio 23 en lugar del Producto Intermedio 22. LC/MS (ESI) m/z 437.3 [M+H]⁺.

30 35 Paso 1: El Producto Intermedio 40 se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Paso 2 para el Producto Intermedio 39 usando el Producto Intermedio 40-1 en lugar del Producto Intermedio 39-1. LC/MS (ESI) m/z 423.3 [M+H]⁺.

40 45 Producto Intermedio 41

50 55 Ácido 4-(4-((4,4-dimetil-2-(3-(trifluorometil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoico



60 65 Paso 1: A una solución agitada del Producto Intermedio 25 (3,5 g, 12.85 mmol) en tolueno se le añadió etoxido de titanio (IV) (3,73 g, 16,36 mmol). Después de 30 min, se añadió una solución de 4-(piperazin-1-il)benzoato de metilo (2,35 g, 10,71 mmol) en tolueno (20 ml) y la mezcla de la reacción resultante se agitó a t a durante 1 h. A continuación, la mezcla de la reacción se enfrió a 0° C y se añadió Na(OAc)₃BH (6,9 g, 32,72 mmol) y la reacción se calentó a t. Después de 16 h, la reacción se inactivó con agua (100 ml) a 0° C, y se añadió MTBE (200 ml) después de 30 min. La mezcla de la reacción se filtró sobre Celite y el sólido recogido se lavó con DCM (2x100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ sat. ac., salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se sometió a cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc/éter de pet.) para proporcionar 4-(4-(4,4-dimetil-2-(3-(trifluorometil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoato de metilo (Producto Intermedio 41-1) (3,2 g, 63% de rendimiento) como sólido blanco. LC/MS (ESI) m/z 477.3 [M+H]⁺.

70 75 Paso 2: El Producto Intermedio 41 se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Paso 2 para el Producto Intermedio 39, haciendo reaccionar el Producto Intermedio 41-1 en lugar del Producto Intermedio 39-1. LC/MS (ESI) m/z 463,2 [M+H]⁺.

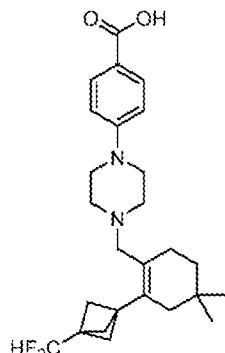
Producto Intermedio 42

Ácido 4-(4-((2-(3-(difluorometil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il) benzoico

5

10

15



20

Paso 1: El 4-(4-((2-(3-(difluorometil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoato de metilo (Producto Intermedio 42-1) se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Paso 1 para el Producto Intermedio 39 usando el Producto Intermedio 24 en lugar del Producto Intermedio 22. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.77 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.97 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.01 (t, $J=56.4$ Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.35-3.20 (m, 4H), 3.00 (s, 2H), 2.42 (t, $J=4.4$ Hz, 4H), 2.10-2.01 (m, 2H), 1.90 (s, 6H), 1.71 (s, 2H), 1.27 (t, $J=6.0$ Hz, 2H), 0.86 (s, 6H); LC/MS (ESI) m/z 459.6 [M+H] $^+$.

25

Paso 1: El Producto Intermedio 42 se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Paso 2 para el Producto Intermedio 39 usando el Producto Intermedio 42-1 en lugar del Producto Intermedio 39-1. LC/MS (ESI) m/z 445.6 [M+H] $^+$.

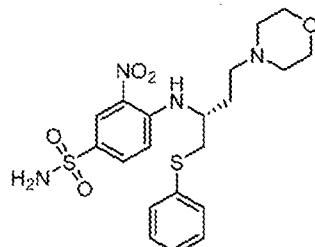
30

Producto Intermedio de Referencia 43

(R)-4-((4-morfolino-1-(feniltio)butan-2-il)amino)-3-nitrobencenosulfonamida

35

40



45

A una solución de diclorhidrato de (R)-4-morfolino-1-(feniltio)butan-2-amina (900 mg, 2,6 mmol) en DMF (10 ml) se le añadió 4-fluoro-3-nitrobencenosulfonamida (56 mg, 2,53 mmol) seguido de DIPEA (5,8 ml, 33,8 mmol) a ta. La reacción se calentó a 50° C durante 4 h. La reacción se enfrió a ta, se inactivó con agua enfriada con hielo (150 ml) y se agitó a ta durante 15 minutos. La mezcla se filtró y el sólido recogido se lavó con n-pentano para obtener el Producto Intermedio 43 (800 mg, 66%) como sólido amarillo. LCMS (ESI) m/z 467.1 [M+H] $^+$.

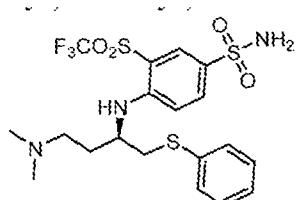
50

Producto Intermedio de Referencia 44

(R)-4-((4-(dimetilamino)-1-(feniltio)butan-2-il)amino)-3-((trifluorometil)sulfonil)bencenosulfonamida

55

60



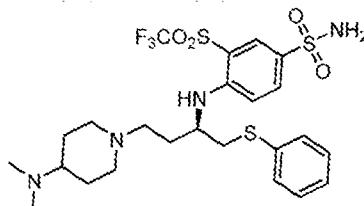
El Producto Intermedio 44 se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el documento WO200861208A2. LC/MS (ESI) m/z 512.2 [M+H] $^+$.

65

Producto Intermedio de Referencia 45

(R)-4-((4-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-1-(feniltio)butan-2-il)amino)-3-((trifluorometil)sulfonil)bencenosulfonamida

5



10

15 Paso 1: A una solución agitada de N,N-dimetilpiperidin-4-amina (462,5 mg, 3,61 mmol), DMAP (367,80 mg, 3,01 mmol) y EDC•HCl (863,75 mg, 4,51 mmol) en DCM (20 ml) se le añadió ácido (R)-4-(feniltio)-3-((4-sulfamoil-2-((trifluorometil)sulfonil)fenil)amino)butanoico (preparado siguiendo un procedimiento descrito en el documento WO2012017251A1) (1,5 g, 3,01 mmol) y Et₃N (0,84 ml, 6,02 mmol) a ta. Después de 15 min, la reacción se calentó a 35° C y se agitó durante 16 h. A continuación, la mezcla de la reacción se enfrió a ta, se diluyó con DCM (100 ml) y MeOH (10 ml) y se lavó con CH₃CO₂H (ac.) al 10% (2x20 ml). A continuación, la capa orgánica se lavó con NaHCO₃ al 5% (ac.) (20 ml) y NaCl(ac.) al 5% (20 ml) y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (C18, CH₃CN/H₂O) para proporcionar (R)-4-((4-(4-(dimetilamino)piperidin-1-yl)-4-oxo-1-(feniltio)butan-2-yl)amino)-3-((trifluorometil)sulfonil)bencenosulfonamida (Producto Intermedio 45-1) (686 mg, 37% de rendimiento) LC/MS (ESI) m/z 609.3[M+H]⁺.

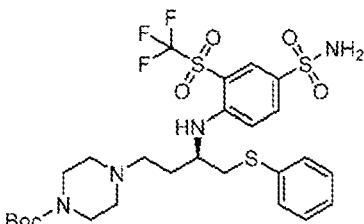
20

25 Paso 2: A una solución agitada del Producto Intermedio 45-1 (800 mg, 1,31 mmol) en THF (15 ml) se le añadió BH₃•THF (1M en THF, 6,57 ml, 6,57 mmol) a ta. La mezcla de la reacción resultante se calentó a 55° C durante 24 h en un tubo sellado. A continuación, la reacción se enfrió a ta y se trató con MeOH (8 ml) y HCl conc. (2 ml) y se calentó a 65° C. Después de 10 h, la reacción se concentró, se diluyó con solución de NaOH 2N y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (C18, CH₃CN/H₂O) para proporcionar el Producto Intermedio 45 (490 mg, 62% de rendimiento). LC/MS (ESI) m/z 595.3[M+H]⁺.

Producto Intermedio de Referencia 46

35 (R)-4-(4-(feniltio)-3-((4-sulfamoil-2-((trifluorometil)sulfonil)fenil)amino)butil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo

40



45

50 Paso 1: Se preparó 4-(4-(feniltio)-3-((4-sulfamoil-2-((trifluorometil)sulfonil)fenil)amino)butanoil)piperazina-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (Producto Intermedio 46-1) siguiendo el procedimiento descrito en el Paso 1 para el Producto Intermedio 45 usando piperazina-1-carboxilato de terc-butilo en lugar de N,N-dimetilpiperidin-4-amina. LC/MS (ESI) m/z 665.4 [M-H]⁻.

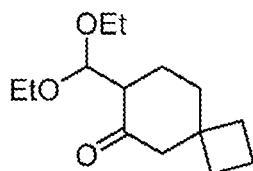
55

55 Paso 2: El Producto Intermedio 46 se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Paso 2 para el Producto Intermedio 45 utilizando el Producto Intermedio 46-1 en lugar del Producto Intermedio 45-1. LC/MS (ESI) m/z 653.2 [M+H]⁺.

55 Producto Intermedio 47

7-(Dietoximetil)espiro[3.5]nonan-6-ona

60



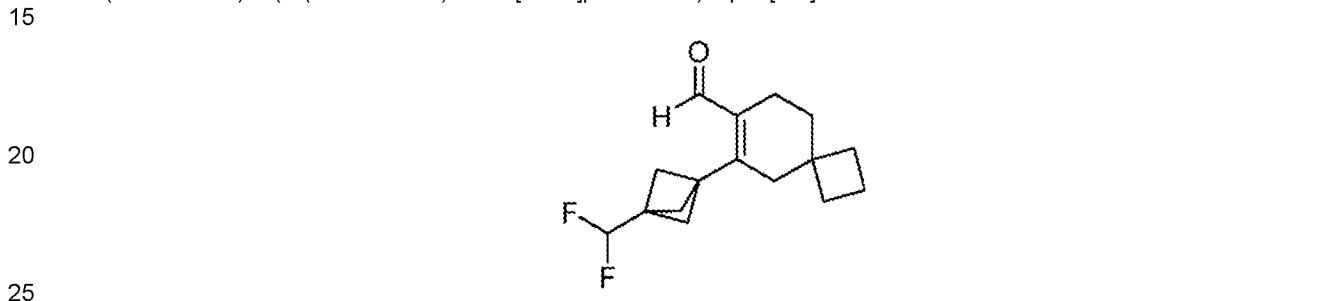
65

5 A una solución de ortoformiato de trietilo (7,28 ml, 43,79 mmol) en DCM (10 ml) a -30° C se le añadió $\text{BF}_3\text{-OEt}_2$ (6,75 ml, 54,72 mmol) gota a gota durante 20 min. La mezcla de la reacción se calentó a 0° C y se agitó durante 20 min. A continuación, la mezcla de la reacción se enfrió a -78° C y se añadieron espiro[3.5]nonan-6-ona (3,0 g, 21,89 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (11,4 ml, 35,7 mmol) y se agitó durante 90 min a la misma temperatura. A continuación, la reacción se vertió cuidadosamente en una mezcla de NaHCO_3 sat. ac. (20 ml) y DCM (30 ml). La mezcla resultante se agitó durante 15 min a t y se separó la capa orgánica. La capa orgánica se lavó con H_2SO_4 1M frío (2x20 ml) y agua. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna (SiO_2 , $\text{Et}_2\text{O}/\text{éter de pet.}$) para proporcionar el Producto Intermedio 47 (3,00 g, 57% de rendimiento) como un aceite incoloro. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 4.78 (d, $J=6.4$ Hz, 1H), 3.72-3.56 (m, 4H), 2.48-2.45 (m, 1H), 2.38 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 2.35 (d, $J=0.8$ Hz, 1H), 1.90-1.64 (m, 10H), 1.18 (t, $J=6.8$ Hz, 6H).

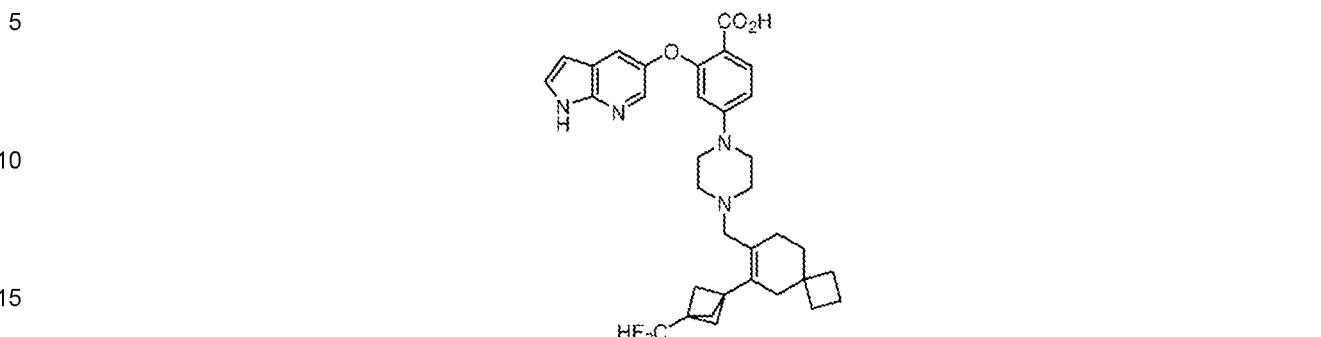
10

Producto Intermedio 48

7-(Dietoximetil)-6-(3-(difluorometil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)espiro[3.5]nonan-6-ol



Ácido 2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)oxi)-4-(4-((6-(3-(difluorometil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)espiro[3.5]non-6-en-7-il)metil)piperazin-1-il)benzoico

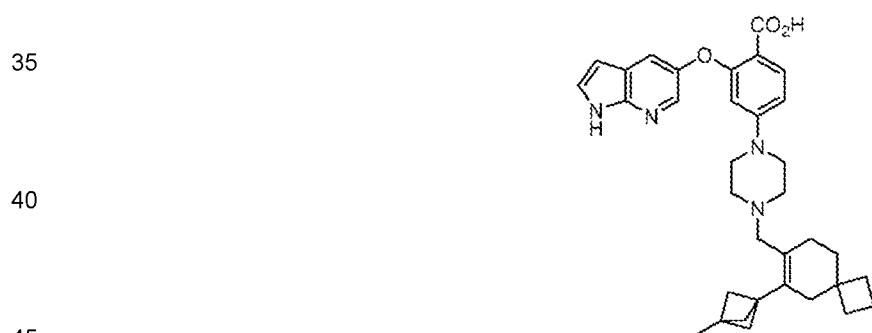


20 Paso 1: Se preparó 2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)oxi)-4-(4-((6-(3-(difluorometil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)espiro[3.5]non-6-en-7-il)metil)piperazin-1-il)benzoato de metilo (Producto Intermedio 50-1) siguiendo el procedimiento descrito en el Paso 1, Ruta C para el Producto Intermedio 28 usando el Producto Intermedio 48 en lugar del Producto Intermedio 22. LCMS (ESI) m/z 603.5 [M+H]⁺.

25 Paso 2: El Producto Intermedio 50 se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Paso 5, Ruta B para el Producto Intermedio 28 usando el Producto Intermedio 50-1 en lugar de 2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)oxi)-4-(4-(4,4-dimetil-2-(3-metilbiciclo[1.1.1]pentan-1-il)ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoato de metilo. LC/MS (ESI) m/z 589.3.

30 Producto Intermedio 51

35 Ácido 2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)oxi)-4-(4-((6-(3-metilbiciclo[1.1.1]pentan-1-il)espiro[3.5]non-6-en-7-il)metil)piperazin-1-il)benzoico

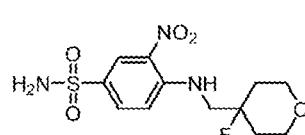


50 Paso 1: 2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)oxi)-4-(4-((6-(3-metilbiciclo[1.1.1]pentan-1-il)espiro[3.5]non-6-en-7-il)metil)piperazin-1-il)benzoato de metilo: (Producto Intermedio 51-1) se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Paso 1, Ruta C para el Producto Intermedio 28 usando el Producto Intermedio 49 en lugar del Producto Intermedio 22. LC/MS (ESI) m/z 567.3 [M+H]⁺.

55 Paso 2: El Producto Intermedio 50 se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Paso 5, Ruta B para el Producto Intermedio 28 usando el Producto Intermedio 51-1 en lugar de 2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)oxi)-4-(4-(4,4-dimetil-2-(3-metilbiciclo[1.1.1]pentan-1-il)ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoato de metilo. LC/MS (ESI) m/z 553.3.

60 Producto Intermedio 52

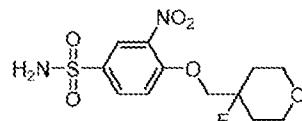
65 4-(((4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida



5 A una solución agitada de (4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metanamina (450 mg, 3,38 mmol) en THF (25 ml) se le añadió 4-fluoro-3-nitrobencenosulfonamida (669 mg, 3,04 mmol) seguido de trietilamina (1,37 g, 13,52 mmol) a ta. Después de 16 h, la reacción se concentró y se trituró con EtOAc y Et₂O. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna (C18, 0,1 M NH₄CO₃H(ac.):CH₃CN) para proporcionar el Producto Intermedio 52 (220 mg, 21% de rendimiento) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) m/z 334.3[M+H]⁺.

10 Producto Intermedio de Referencia 53

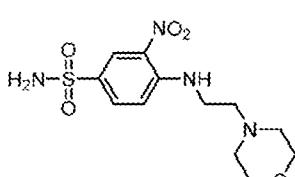
15 4-((4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)-3-nitrobencenosulfonamida



20 El Producto Intermedio 53 se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Paso 3 para el Producto Intermedio 7 usando (4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metanol en lugar del Producto Intermedio 7-2. LC/MS (ESI) m/z 333.5 [M-H]⁻.

25 Producto Intermedio 54

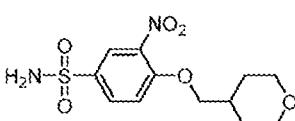
30 4-((2-morfolinoetil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida



35 El Producto Intermedio 54 se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el documento WO2010/065824. LCMS (ESI) m/z 331.2 [M+H]⁺.

40 Producto Intermedio de Referencia 55

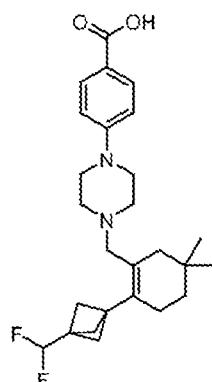
45 3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)bencenosulfonamida



50 El Producto Intermedio 55 se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Paso 3 para el Producto Intermedio 7, usando (tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol en lugar del Producto Intermedio 7-2. LCMS (ESI) m/z 315.1 [M-H]⁻.

55 Producto Intermedio 56

60 Ácido 4-(4-((2-(3-(difluorometil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoico



5 Paso 1: Se preparó 2-(dietoximetil)-1-(3-(difluorometil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-4,4-dimetilciclohexanol (Producto Intermedio 56-1) siguiendo el procedimiento descrito en el Paso 1, para el Producto Intermedio 25 usando el Producto Intermedio 24-2 en lugar de i-yodo-3(trifluorometil)biciclo[1.1.1]pentano y 2-(dietoximetil)-4,4-dimetilciclohexanona en lugar del Producto Intermedio 19. El producto bruto se usó en el paso siguiente sin purificación.

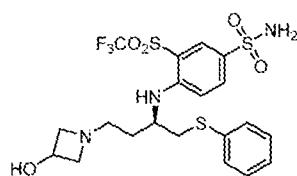
10 Paso 2: Se preparó 2-(3-(difluorometil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-5,5-dimetilciclohex-1-enecarbaldehído (Producto Intermedio 56-2) siguiendo el procedimiento descrito en el Paso 2 para el Producto Intermedio 22, usando el Producto Intermedio 56-1 en lugar del Producto Intermedio 22-1. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.25 (br s, 1H), 5.74 (t, J =56.0 Hz, 1H), 2.23-2.21 (m, 2H), 2.20 (s, 6H), 2.03 (br s, 2H), 1.38 (t, J =6.4 Hz, 2H), 0.89 (s, 6H).

15 Paso 3: A una solución agitada de 4-(piperazin-1-il)benzoato de metilo (389 mg, 1,77 mmol) en THF (10 ml) se le añadió una solución del Producto Intermedio 56-2 (450 mg, 1,77 mmol) en THF (5 ml) a ta. La reacción se agitó durante 1 h, se trató con $\text{Na(OAc)}_3\text{BH}$ (1,12 g, 5,31 mmol) a 0°C , y después se calentó a ta. Después de 16 h, se añadió MeOH (10 ml) y la reacción se agitó durante 30 minutos. La mezcla de la reacción se concentró a presión reducida, se disolvió en DCM (20 ml) y se lavó con NaHCO_3 sat. ac. (3x10 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 , EtOAc/éter de pet.) para proporcionar 4-(4-((2-(3-(difluorometil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoato de metilo (Producto Intermedio 56-3) (400 mg, 49% de rendimiento) como un sólido blanquecino. LC/MS (ESI) m/z 459.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

20 Paso 4: El Producto Intermedio 56 se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Paso 5, Ruta B para el Producto Intermedio 28 usando el Producto Intermedio 56-3 en lugar de 2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)oxi)-4-(4-((4,4-dimetil-2-(3-metilbiciclo[1.1.1]pentan-1-il)ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoato de metilo. LC/MS (ESI) m/z 445.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Producto Intermedio de Referencia 57

30 (R)-4-((4-(3-hidroxiazetidin-1-il)-1-(feniltio)butan-2-il)amino)-3-((trifluorometil)sulfonil)bencenosulfonamida

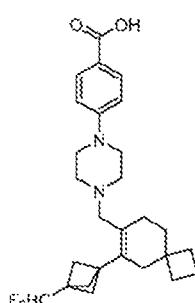


35 Paso 1: A una solución de ácido (R)-4-(feniltio)-3-((4-sulfamoil-2-((trifluorometil)sulfonil)fenil)amino)butanoico (1,5 g, 3.01 mmol) y tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU) (1,09 g, 3,41 mmol) en DCM (3 ml) a 0°C se le añadió N-metilmorfolina (1,3 ml, 9,3 mmol) y DMF (1,5 ml). La reacción se calentó a ta y se agitó durante 0,5 h. A continuación, la mezcla de la reacción se enfrió a 0°C , se añadió azetidin-3-ol (264 mg, 3,61 mmol) y la reacción se calentó a ta. Después de 16 h, la reacción se inactivó con NaHCO_3 sat. ac. (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3x100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 , MeOH/DCM) para proporcionar (R)-4-((4-(3-hidroxiazetidin-1-il)-4-oxo-1-(feniltio)butan-2-il)amino)-3-((trifluorometil)sulfonil)bencenosulfonamida (Producto Intermedio 57-1) (1,00 g, 60% de rendimiento) como un sólido blanquecino. LC/MS (ESI) m/z 554.1.

40 Paso 2: A una solución agitada del Producto Intermedio 57-1 (1,0 g, 1,80 mmol) en THF (20 ml) a 0°C se le añadió $\text{BH}_3\text{-THF}$ (1 M en THF, 5,0 ml, 5 mmol) y la reacción se calentó a ta. Después de 1 h, la mezcla de la reacción se calentó a 55°C y se agitó durante 16 h en un tubo sellado. A continuación, la mezcla de la reacción se enfrió a 0°C , se inactivó con NH_3 (7,0 M en MeOH, 5 ml) a 0°C y se calentó a ta. Después de 16 h, la reacción se concentró y se purificó por cromatografía en columna (SiO_2 , MeOH/DCM) para proporcionar el Producto Intermedio 57 (500 mg, 51% de rendimiento) como un sólido blanquecino. LC/MS (ESI) m/z 540.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Producto Intermedio 58

55 Ácido 4-((6-(3-(difluorometil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)espiro[3.5]non-6-en-7-il)metil)piperazin-1-il)benzoico

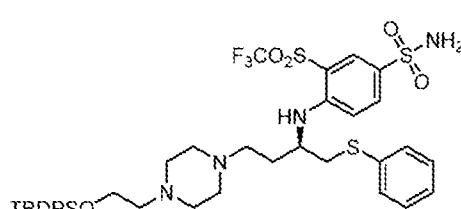


5
Paso 1: Se preparó 4-(4-((6-(3-(difluorometil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)espiro[3.5]non-6-en-7-il)metil)piperazin-1-il)benzoato de metilo (Producto Intermedio 58-1) siguiendo el procedimiento descrito en el Paso 3, para el Producto Intermedio 56 usando el Producto Intermedio 48 en lugar del Producto Intermedio 56-2. LC/MS (ESI) m/z 471.3 [M+H]⁺.

10
Paso 2: El Producto Intermedio 58 se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Paso 5, Ruta B para el Producto Intermedio 28 usando el Producto Intermedio 58-1 en lugar de 2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)oxi)-4-(4-(4,4-dimetil-2-(3-metilbiciclo[1.1.1]pentan-1-il)ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoato de metilo. LC/MS (ESI) m/z 457.5 [M+H]⁺.

15
Producto Intermedio de Referencia 59

(R)-4-((4-(4-((2-((terc-butildifenilsilil)oxi)etil)piperazin-1-il)-1-(feniltio)butan-2-il)amino)-3-(trifluorometil)sulfonyl)bencenosulfonamida

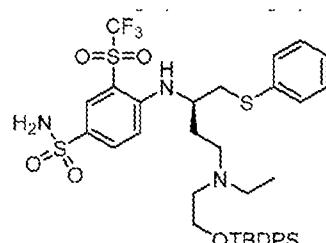


25
Paso 1: se preparó (R)-4-((4-(4-((terc-butildifenilsilil)oxi)etil)piperazin-1-il)-4-oxo-1-(feniltio)butan-2-il)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)bencenosulfonamida (Producto Intermedio 59-1) siguiendo el procedimiento descrito en el Paso 1 para el Producto Intermedio 45 usando 1-(2-((terc-butildifenilsilil)oxi)etil)piperazina en lugar de N,N-dimetilpiperidin-4-amina. LC/MS (ESI) m/z 849.3 [M+H]⁺.

30
Paso 2: El Producto Intermedio 59 se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Paso 2, para el Producto Intermedio 57 usando el Producto Intermedio 59-1 en lugar del Producto Intermedio 57-1. LC/MS (ESI) m/z 835.0 [M+H]⁺.

35
Producto Intermedio de Referencia 60

(R)-4-((4-((2-((terc-butildifenilsilil)oxi)etil)(etil)amino)-1-(feniltio)butan-2-il)amino)-3-(trifluorometil)sulfonyl)bencenosulfonamida



45
Paso 1: Se preparó 2-((terc-butildifenilsilil)oxi)-N-etiletanamina (Producto Intermedio 60-1) siguiendo el procedimiento descrito en el documento WO2012/017251A1. LC/MS (ESI) m/z 328.4 [M+H]⁺.

50
Paso 2: A una solución agitada de ácido (R)-4-(feniltio)-3-((4-sulfamoil-2-((trifluorometil)sulfonyl)fenil)amino)butanoico (500 mg, 1,0 mmol) en CH₃CN (10 ml) a 0° C se le añadió el Producto Intermedio 60-1 (328 mg, 1,01 mmol) en CH₃CN₂ (2 ml) a 0° C, seguido de N-metil imidazol (250 mg, 3,1 mmol) y hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametilcloroformamidinio (TCFH) (308 mg, 1,1 mmol). La reacción se calentó a t a y se agitó durante 16 h. A continuación, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3x100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ sat. ac. (2x20 ml), agua (2x10 ml) y salmuera (2x20 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc/éter de pet.) para proporcionar (R)-N-(2-((terc-butildifenilsilil)oxi)etil)-N-ethyl-4-(feniltio)-3-(4-sulfamoil-2-((trifluorometil)sulfonyl)fenil)amino)butanamida (Producto Intermedio 60-2) (500 mg, 65% de rendimiento) como un aceite amarillo. LC/MS (ESI) m/z 808.4 [M+H]⁺.

60
Paso 2: El Producto Intermedio 60 se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Paso 2, para el Producto Intermedio 57 usando el Producto Intermedio 60-2 en lugar del Producto Intermedio 57-1. LC/MS (ESI) m/z 794.8 [M+H]⁺.

65

Producto Intermedio de Referencia 61

4-((2R)-4-(3-Hidroxipirrolidin-1-il)-1-(feniltio)butan-2-il)amino)-3-((trifluorometil)sulfonil)bencenosulfonamida

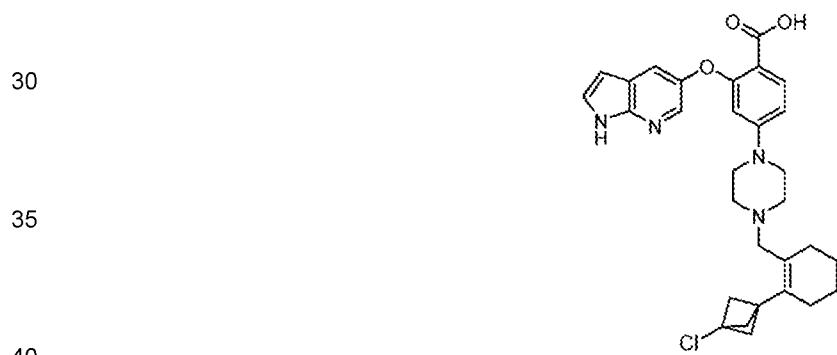


15 Paso 1: Se preparó 4-((2R)-4-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-4-oxo-1-(feniltio)butan-2-il)amino)-3-((trifluorometil)sulfonil)bencenosulfonamida (Producto Intermedio 61-1) siguiendo el procedimiento descrito en el Paso 1, para el Producto Intermedio 45 usando pirrolidin-3-ol en lugar de N,N-dimetilpiperidin-4-amina. LCMS (ESI) m/z 568.1 [M+H]⁺.

20 Paso 2: El Producto Intermedio 61 se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Paso 2, para el Producto Intermedio 57 usando el Producto Intermedio 61-1 en lugar del Producto Intermedio 57-1. LC/MS (ESI) m/z 554.4 [M+H]⁺.

Producto Intermedio 62

25 Ácido 2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)oxi)-4-(4-((2-(3-clorobiciclo[1.1.1]pentan-1-il)ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoico



45 Paso 1: Se preparó 1-(3-clorobiciclo[1.1.1]pentan-1-il)hex-5-en-1-ona (Producto Intermedio 62-1) siguiendo el procedimiento descrito en el Paso 1 para el Producto Intermedio 26 usando 5-bromopent-1-eno en lugar de 5-yodo-3,3-dimetilpent-1-eno. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.84-5.66 (m, 1H), 5.03-4.97 (m, 2H), 2.48 (s, 6H), 2.44 (t, J=7.2 Hz, 2H), 2.08-2.01 (m, 2H), 1.71-1.61 (m, 2H).

50 Paso 2: Se preparó E/Z-7-(3-clorobiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-7-oxohept-2-enenitrilo (Producto Intermedio 62-2) siguiendo el procedimiento descrito en el Paso 2 para el Producto Intermedio 26 usando el Producto Intermedio 62-1 en lugar del Producto Intermedio 26-1. LC/MS (ESI) m/z 236.3 [M+H]⁺.

55 Paso 3: Se preparó 7-(3-clorobiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-7-oxoheptanenitrilo (Producto Intermedio 62-3) siguiendo el procedimiento descrito en el Paso 3 para el Producto Intermedio 26 usando el Producto Intermedio 62-2 en lugar del Producto Intermedio 26-2. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.47 (t, J=7.2 Hz, 2H), 2.40 (s, 6H), 2.35 (t, J=6.8 Hz, 2H), 1.70-1.62 (m, 2H), 1.61-1.55 (m, 2H), 1.48-1.41 (m, 2H).

60 Paso 4: Se preparó 2-(3-clorobiciclo[1.1.1]pentan-1-il)ciclohex-1-enecarbonitrilo (Producto Intermedio 62-4) siguiendo el procedimiento descrito en el Paso 4 para el Producto Intermedio 26 usando el Producto Intermedio 62-3 en lugar del Producto Intermedio 26-3. LC/MS (ESI) m/z 208.1 [M+H]⁺.

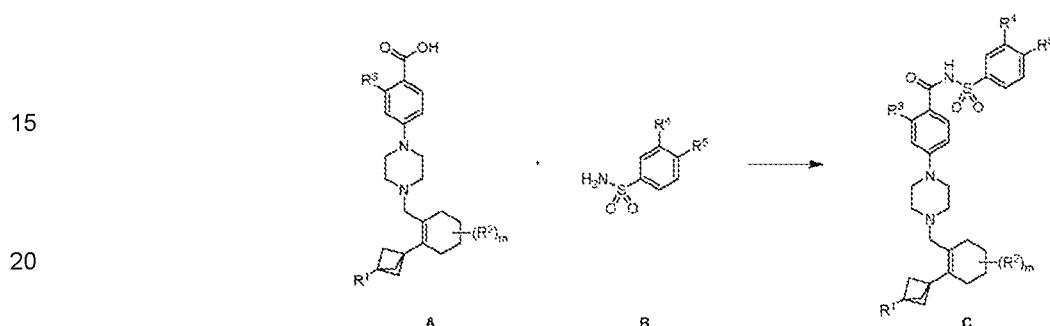
65 Paso 5: Se preparó 2-(3-clorobiciclo[1.1.1]pentan-1-il)ciclohex-1-enecarbaldehído (Producto Intermedio 62-5) siguiendo el procedimiento descrito en el Paso 5 para el Producto Intermedio 26 usando el Producto Intermedio 62-4 en lugar del Producto Intermedio 26-4. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 10.16 (s, 1H), 2.46 (s, 6H), 2.23-2.21 (m, 2H), 2.15-2.13 (m, 2H), 1.64-1.54 (m, 4H).

65 Paso 6: Se preparó 2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)-4-(4-((2-(3-clorobiciclo[1.1.1]pentan-1-il)ciclohex-1-

enil)metil)piperazin-1-il)benzoato de terc-butilo (Producto Intermedio 62-6) siguiendo el procedimiento descrito en el Paso 6, Ruta A para el Producto Intermedio 28 usando el Producto Intermedio 62-5 en lugar del Producto Intermedio 22. LC/MS (ESI) m/z 589.3 [M+H]⁺.

5 Paso 7: El Producto Intermedio 62 se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Paso 7, para el Producto Intermedio 32, usando el Producto Intermedio 62-6 en lugar del Producto Intermedio 32-6. LC/MS (ESI) m/z 533.3 [M+H]⁺.

10 **Procedimiento general A: Formación de acilsulfonamida**



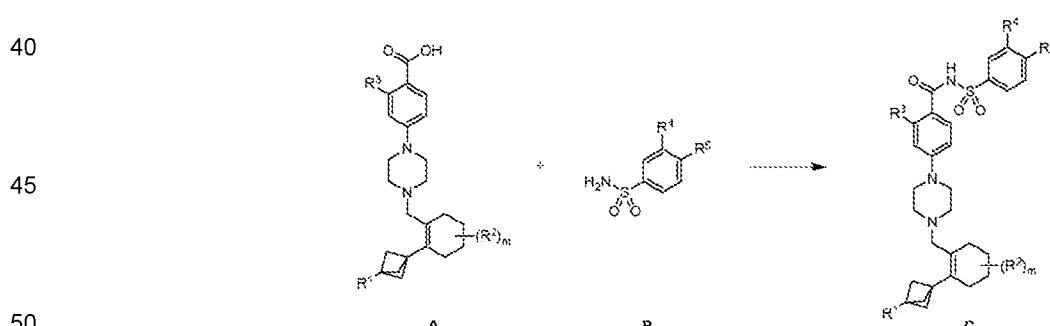
A una solución de la sulfonamida B o el ácido A correspondientes (1,0-1,2 equiv. Nota N° 1) en DCM (0,01-0,1 M) a 0° C se le añadió EDC•HCl (1-2,5 equiv.) seguido de DMAP (1-2 equiv.). Despues de 10 min, se añadieron el ácido A o la sulfonamida B apropiados (1-1,5 equiv. Nota N° 1) y N-metilmorfolina (2-4 equiv. Nota N° 2) a 0° C y la reacción se calentó hasta ta o 35° C. Una vez se hubo completado, según se determina por LCMS (o TLC), se añadió agua y la reacción se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron.

El producto bruto C se purificó mediante 1) cromatografía en columna (SiO₂), 2) HPLC (10 mM NH₄CO₃H(ac): CH₃CN o MeOH) o 3) trituración con un solvente orgánico.

Nota N° 1: En algunos casos, se usó la sal TFA del ácido A.

Nota N° 2: En algunos casos, no se añadió N-metilmorfolina.

Procedimiento general B: Formación de acilsulfonamida



A una solución de la sulfonamida B correspondiente (1,0 equiv.) en DCM (0,01-0,1 M) a ta se le añadió EDC•HCl (1,5-1,75 equiv.) y DMAP (1-2,5 equiv.). En un matraz separado, se disolvió el ácido A apropiado (1-1,1 equiv.) en DCM (0,02-0,1 M) y se trató con Et₃N (2 equiv. Nota N° 1). Despues de 15 min, la solución de ácido se añadió a la suspensión de sulfonamida y se agitó a ta o se calentó a 35° C. Una vez se hubo completado, según se determina por LCMS, se añadió N,N-dimetiletilendiamina (2-2,5 equiv., Nota N°2) a la mezcla de la reacción y la reacción se agitó durante 90 min. A continuación, la mezcla de la reacción se lavó con Et(3)N (2 equiv., Nota N°1). A continuación, la mezcla de la reacción se lavó con AcOH al 10% ac. (Nota N°3), NaHCO₃(ac.) al 5% y después con NaCl (ac.) al 5%. La capa orgánica se concentró y el producto bruto C se purificó mediante 1) cromatografía en columna (SiO₂), 2) HPLC (10 mM NH₄CO₃H(ac): CH₃CN o MeOH), o 3) trituración con un solvente orgánico.

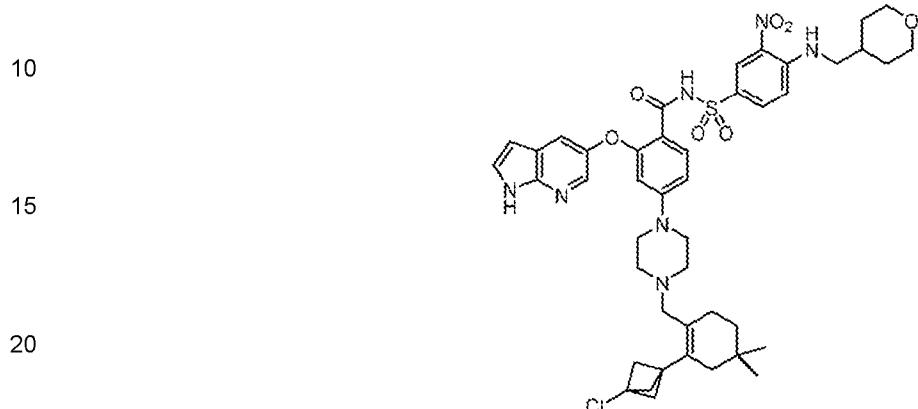
Nota N° 1: En algunos casos, se añadió Et₃N al matraz que contenía la sulfonamida B

Nota N° 2: En algunos casos, no se añadió N,N-dimetiletilendiamina durante la preparación.

Nota N° 3: En algunos casos, la capa orgánica se diluyó con DCM y MeOH para solubilizar el producto bruto.

Ejemplo 1

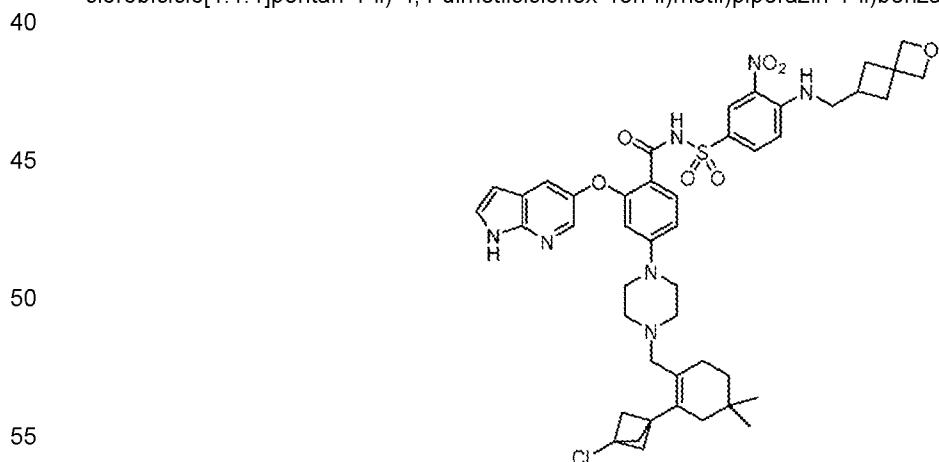
5 2-(1H-Pirrolo[2,3-b]piridin-5-il-oxi)-4-(4-((2-(3-clorobiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-4,4-dimetilciclohex-1-en-il)metil)piperazin-1-il)-N-(3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metilamino)fenilsulfonil)benzamida.



Ejemplo representativo del procedimiento general A: A una solución de 3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metilamino)bencenosulfonamida (63 mg, 0,20 mmol) en DCM (20 ml) se le añadió EDC•HCl (58 mg, 0,30 mmol) seguido de DMAP (49 mg, 0,40 mmol) a 0° C. Después de 10 min, se añadieron el Producto Intermedio 26 (140 mg, 0,20 mmol) y N-metilmorfolina (0,07 ml, 0,60 mmol) y la reacción se calentó a ta. Después de 16 h, se añadió agua y la mezcla se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó por HPLC (10:90 a 99:1 10 mM NH₄CO₃H(ac.)/CH₃CN) para proporcionar el Ejemplo 1 (69 mg, 39%) como un sólido amarillo. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11.68 (br s, 1H), 11.42 (br s, 1H), 8.58 (br s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.03 (d, J=2.1 Hz, 1H), 7.77 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.54-7.46 (m, 3H), 7.10-7.02 (m, 1H), 6.74-6.68 (m, 1H), 6.38 (s, 1H), 6.25 (s, 1H), 3.89-3.82 (m, 2H), 3.33-3.22 (m, 4H), 3.19-3.05 (m, 4H), 2.90 (s, 2H), 2.33 (br s, 4H), 2.29 (s, 6H), 2.05-1.95 (m, 2H), 1.95-1.82 (m, 1H), 1.69-1.57 (m, 4H), 1.32-1.18 (m, 4H), 0.82 (s, 6H); LC/MS (ESI) m/z 858.4 [M+H]⁺.

Ejemplo 2

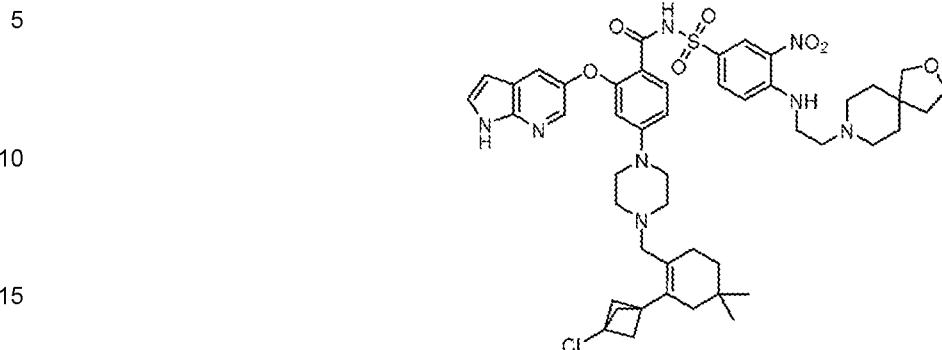
2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il-oxi)-N-(4-(2-oxaspiro[3.3]heptan-6-il-metilamino)-3-nitrofenilsulfonil)-4-(4-((2-(3-clorobiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-4,4-dimetilciclohex-1-en-il)metil)piperazin-1-il)benzamida



El Ejemplo 2 se preparó siguiendo el Procedimiento General A usando el Producto Intermedio 26 y el Producto Intermedio 3. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.13 (br s, 1H), 8.89 (d, J=2 Hz, 1H), 8.82 (br s, 1H), 8.33 (t, J=5.2 Hz, 1H), 8.22 (d, J=2.8 Hz, 1H), 8.17 (dd, J=9.4, 1.6 Hz, 1H), 7.98 (d, J=9.6 Hz, 1H), 7.72 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.44 (br s, 1H), 6.88 (d, J=9.2 Hz, 1H), 6.59-6.56 (m, 2H), 6.02 (s, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.63 (s, 2H), 3.32 (t, J=5.2 Hz, 2H), 3.15-3.05 (m, 4H), 2.89 (s, 2H), 2.55-2.45 (m, 2H), 2.38-2.28 (m, 4H), 2.25 (s, 6H), 2.08-1.95 (br s, 4H), 1.64 (s, 2H), 1.33-1.25 (m, 2H), 0.84 (s, 6H); LCMS (ESI) m/z 870.6 [M+H]⁺.

Ejemplo 3

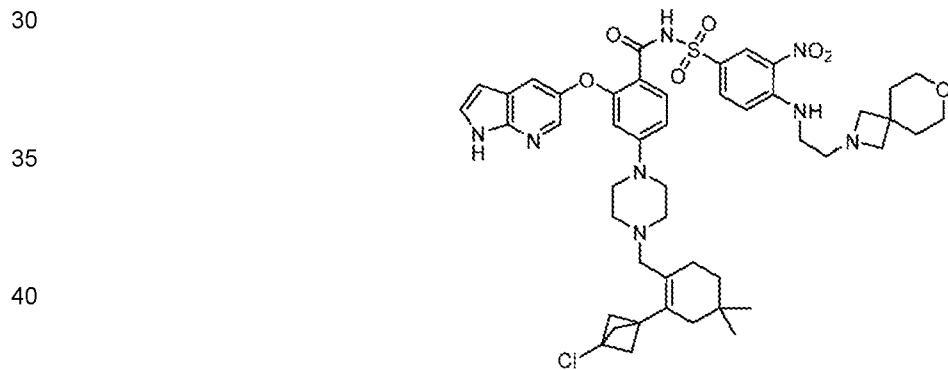
2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)oxi)-N-((4-((2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-il)etil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)-4-(4-((2-(3-clorobiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzamida



El Ejemplo 3 se preparó siguiendo el Procedimiento General A usando el Producto Intermedio 26 y el Producto Intermedio 4. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 10.18 (br s, 1H), 9.21 (br s, 1H), 8.99 (br s, 1H), 8.88 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 8.21 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 8.16 (dd, $J=9.0, 1.8$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 7.45 (t, $J=3.0$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 6.60-6.54 (m, 2H), 6.03 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 3.85 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.42-3.36 (m, 2H), 3.10 (br s, 4H), 2.89 (s, 2H), 2.71 (t, $J=5.7$ Hz, 2H), 2.58-2.38 (m, 4H), 2.38-2.29 (m, 4H), 2.24 (s, 6H), 2.06-1.95 (m, 2H), 1.77-1.63 (m, 8H), 1.27-1.23 (m, 2H), 0.83 (s, 6H); LC/MS (ESI) m/z 927.6 [M+H] $^+$.

25 Ejemplo 4

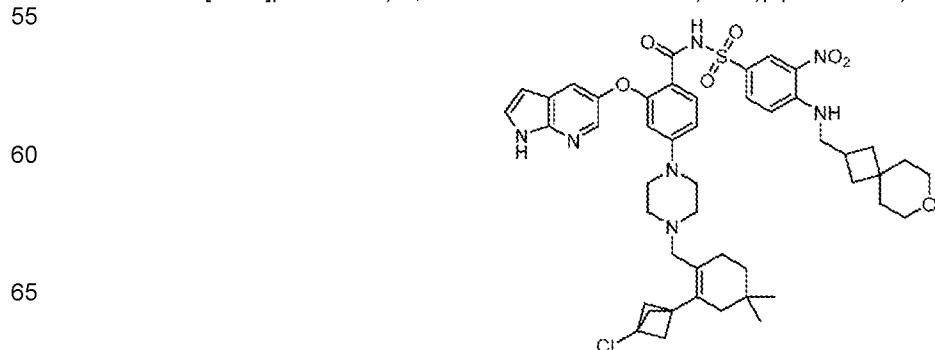
2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)-N-(4-(2-(7-oxa-2-azaspiro[3.5]nonan-2-il)etilamino)-3-nitrofenilsulfonil)-4-(4-((2-(3-clorobiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzamida



El Ejemplo 4 se preparó siguiendo el Procedimiento General A usando el Producto Intermedio 26 y el Producto Intermedio 5. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.60 (s, 1H), 8.50 (br s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.97 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.45 (t, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.38 (br s, 1H), 6.93 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 6.69 (dd, $J=9.4, 2.0$ Hz, 1H), 6.34 (dd, $J=3.2, 2.0$ Hz, 1H), 6.28 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 3.60-3.38 (m, 10H), 3.16-2.95 (m, 6H), 2.89 (s, 2H), 3.38-2.30 (m, 4H), 2.29 (s, 6H), 2.05-1.98 (m, 2H), 1.71-1.66 (m, 6H), 1.23 (t, $J=6.4$ Hz, 2H), 0.82 (s, 6H), un protón de NH no observado; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) LC/MS (ESI) m/z 913.5 [M+H] $^+$.

50 Ejemplo 5

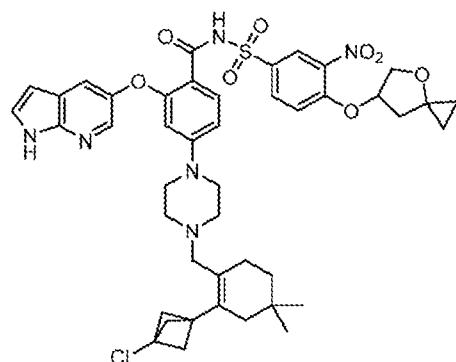
2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)oxi)-N-((4-((7-oxaspiro[3.5]nonan-2-il)metil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)-4-(4-((2-(3-clorobiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzamida



El Ejemplo 5 se preparó siguiendo el Procedimiento General A usando el Producto Intermedio 26 y el Producto Intermedio 6. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.13 (br s, 1H), 8.88 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.81 (br s, 1H), 8.37 (t, J=4.8 Hz, 1H), 8.21 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.17 (dd, J=9.6, 2.4 Hz, 1H), 7.97 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.71 (d, J=2.8 Hz, 1H), 6.88 (d, J=9.6 Hz, 1H), 6.59-6.54 (m, 2H), 6.01 (d, J=2.0 Hz, 1H), 3.64 (t, J=4.8 Hz, 2H), 3.56 (t, J=5.2 Hz, 2H), 3.39-3.36 (m, 2H), 3.10 (br s, 4H), 2.89 (s, 2H), 2.70-2.65 (m, 1H), 2.32 (br s, 4H), 2.24 (s, 6H), 2.14-2.09 (m, 2H), 2.01 (br s, 2H), 1.68 (t, J=5.2 Hz, 2H), 1.63-1.56 (m, 6H), 1.25 (t, J=6.0 Hz, 2H), 0.83 (s, 6H); LC/MS (ESI) m/z 898.4 [M+H]⁺.

Ejemplo de Referencia 6

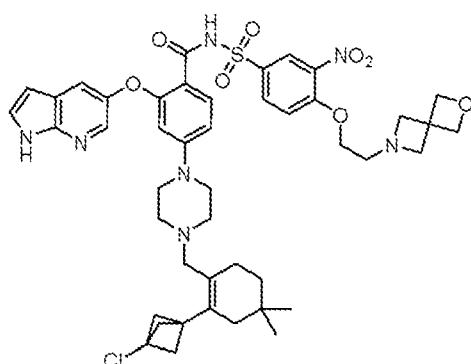
2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)oxi)-N-((4-((4-oxaspiro[2.4]heptan-6-il)oxi)-3-nitrofenil)sulfonil)-4-(4-((2-(3-clorobiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzamida



El Ejemplo 6 se preparó siguiendo el Procedimiento General A usando el Producto Intermedio 26 y el Producto Intermedio 7. LC/MS (ESI) m/z 857.4 [M+H]⁺.

Ejemplo de Referencia 7

2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)-N-(4-(2-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-il)etoxi)-3-nitrofenilsulfonil)-4-(4-((2-(3-clorobiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzamida



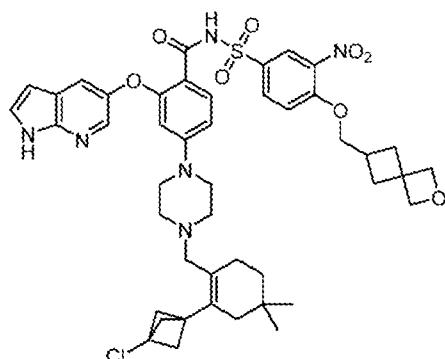
El Ejemplo 7 se preparó siguiendo el Procedimiento General A usando el Producto Intermedio 26 y el Producto Intermedio 8. LC/MS (ESI) m/z 886.5 [M+H]⁺.

Ejemplo de Referencia 8

2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)-N-(4-(2-oxaspiro[3.3]heptan-6-ilmetoxi)-3-nitrofenilsulfonil)-4-(4-((2-(3-clorobiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzamida

60

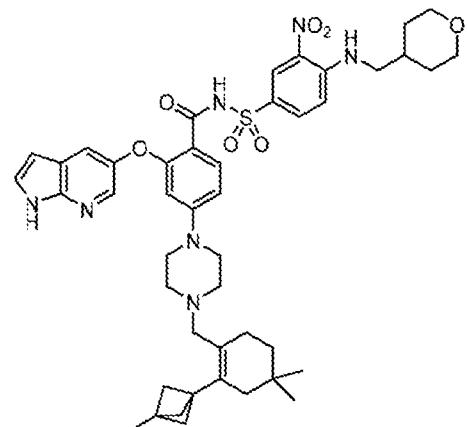
65



El Ejemplo 8 se preparó siguiendo el Procedimiento General A usando el Producto Intermedio 26 y el Producto Intermedio 9. LC/MS (ESI) m/z 871.6 [M+H]⁺.

Ejemplo 9

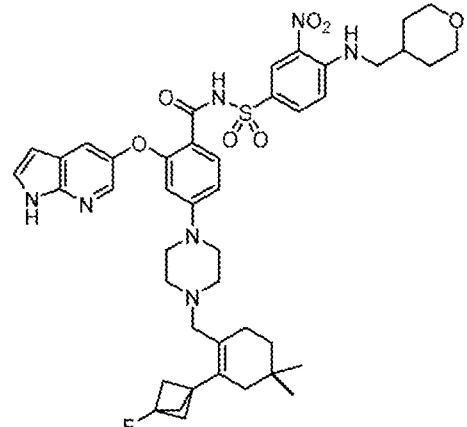
20 2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-oxi)-4-(4-((4,4-dimetil-2-(3-metilbiciclo[1.1.1]pentan-1-il)ciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-N-(3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metilamino)fenilsulfonil)benzamida.



40 El Ejemplo 9 se preparó siguiendo el Procedimiento General A usando el Producto Intermedio 28 y 3-nitro-4-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)amino)bencenosulfonamida. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.68 (s, 1H), 11.42 (br s, 1H), 8.58 (br s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.80-7.76 (m, 1H), 7.53-7.48 (m, 3H), 7.12-7.05 (m, 1H), 6.74-6.70 (m, 1H), 6.38 (s, 1H), 6.25 (s, 1H), 3.85-3.83 (m, 2H), 3.30-3.23 (m, 4H), 3.19-3.05 (m, 4H), 2.99 (br s, 2H), 2.38-2.32 (m, 4H), 2.05-1.95 (m, 2H), 1.93-1.85 (m, 1H), 1.75 (s, 6H), 1.67-1.58 (m, 4H), 1.30-1.20 (m, 4H), 1.10 (s, 3H), 0.81 (s, 6H); LC/MS (ESI) m/z 838.5 [M+H]⁺.

Ejemplo 10

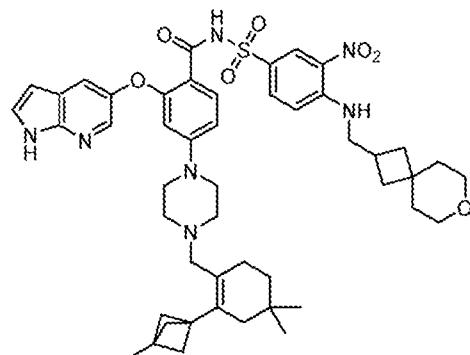
50 2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-oxi)-4-(4-((2-(3-fluorobiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-N-(3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metilamino)fenilsulfonil)benzamida.



El Ejemplo 10 se preparó siguiendo el Procedimiento General A usando el Producto Intermedio 27 y 3-nitro-4-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)amino)bencenosulfonamida. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 10.20 (br s, 2H), 9.09 (br s, 1H), 8.90 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 8.52 (t, $J=5.7$ Hz, 1H), 8.22-8.15 (m, 2H), 7.98 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 7.45 (t, $J=3.0$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 6.60-6.54 (m, 2H), 6.03-6.01 (m, 1H), 4.03 (dd, $J=11.5, 3.9$ Hz, 2H), 3.46-3.38 (m, 2H), 3.27 (t, $J=6.0$ Hz, 2H), 3.12-3.09 (m, 4H), 2.91 (s, 2H), 2.35-2.33 (m, 4H), 2.15 (d, $J=2.4$ Hz, 6H), 2.09-1.95 (m, 3H), 1.77-1.62 (m, 4H), 1.51-1.38 (m, 2H), 1.27 (t, $J=6.3$ Hz, 2H), 0.84 (s, 6H); LC/MS (ESI) m/z 842.4 [M+H] $^+$.

Ejemplo 11

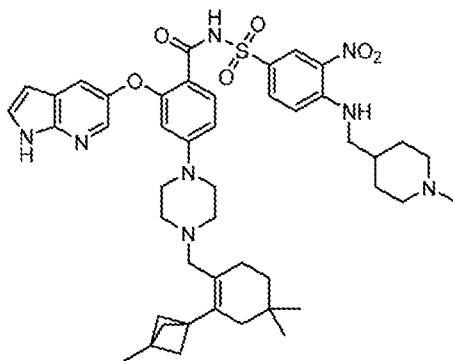
2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)oxi)-N-((4-(((7-oxaspiro[3.5]nonan-2-il)metil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)-4-(4-((4,4-dimetil-2-(3-metilbiciclo[1.1.1]pentan-1-il)ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzamida



El Ejemplo 11 se preparó siguiendo el Procedimiento General A usando el Producto Intermedio 28 y el Producto Intermedio 6. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.15 (br s, 1H), 9.16 (br s, 1H), 8.88 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 8.37 (t, $J=4.8$ Hz, 1H), 8.22 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 8.17 (dd, $J=9.0, 2.0$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.45 (t, $J=2.8$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 6.60-6.54 (m, 2H), 6.02 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 3.64 (t, $J=5.2$ Hz, 2H), 3.56 (t, $J=5.2$ Hz, 2H), 3.38 (dd, $J=7.0, 5.2$ Hz, 2H), 3.10 (t, $J=4.8$ Hz, 4H), 3.00 (s, 2H), 2.71-2.64 (m, 1H), 2.35 (t, $J=4.8$ Hz, 4H), 2.15-2.09 (m, 2H), 2.01-1.98 (m, 2H), 1.73 (s, 6H), 1.68 (t, $J=5.2$ Hz, 2H), 1.66-1.56 (m, 6H), 1.24 (t, $J=6.4$ Hz, 2H), 1.10 (s, 3H), 0.82 (s, 6H); LC/MS (ESI) m/z 878.6 [M+H] $^+$

Ejemplo 12

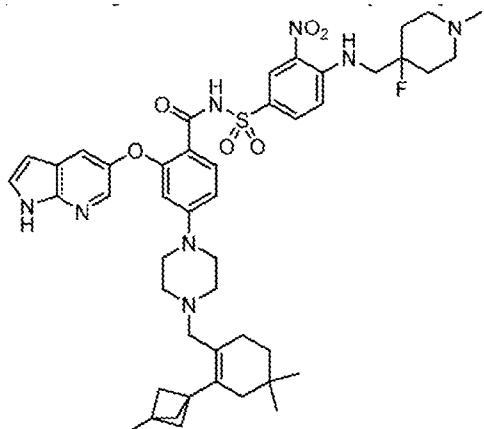
2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)oxi)-4-(4-((4,4-dimetil-2-(3-metilbiciclo[1.1.1]pentan-1-il)ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((1-metilpiperidin-4-il)metil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida



A una solución agitada del Producto Intermedio 28 (150 mg, 0,277 mmol) en DMF (1 ml) a 0º C se le añadió EDC•HCl (106,2 mg, 0,554 mmol) y 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (75,4 mg, 0,554 mmol). Después de 10 min, se añadieron el Producto Intermedio 14 (92 mg, 0,277 mmol) y DIPEA (108 mg, 0,83 mmol) y la reacción se calentó a ta. Después de 48 h, se añadió agua (10 ml) y la reacción se extrajo con DCM (3x10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó por HPLC (30:70 a 1:99, 10 mM $\text{NH}_4\text{CO}_3\text{H}$ (ac.): CH_3CN) para proporcionar el Ejemplo 12 como un sólido amarillo (6 mg, 3% de rendimiento). LC/MS (ESI) m/z 851.4 [M+H] $^+$.

Ejemplo 13

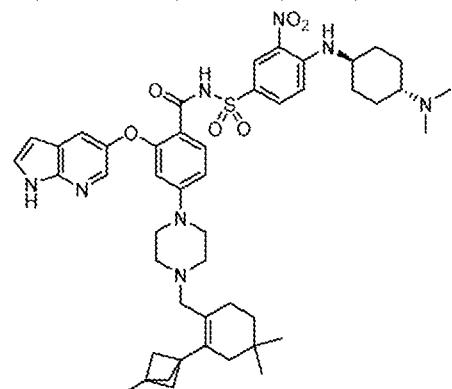
2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)oxi)-4-(4-((4,4-dimetil-2-(3-metilbiciclo[1.1.1]pentan-1-il)ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-(4-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)metil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida



El Ejemplo 13 se preparó siguiendo el Procedimiento General A usando el Producto Intermedio 28 y el
 20 Producto Intermedio 15. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.07 (br s, 1H), 8.90 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 8.66 (t, $J=5.2$, 1H), 8.17
 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 8.10 (dd, $J=9.2$, 1.6 Hz, 1H), 7.96 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J=3.2$ Hz, 1H),
 25 6.92 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 6.59 (dd, $J=9.2$, 2.4 Hz, 1H), 6.54 (dd, $J=3.6$, 2.0 Hz, 1H), 6.04 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 3.52 (dd,
 [M+H] $^+$.

Ejemplo 14

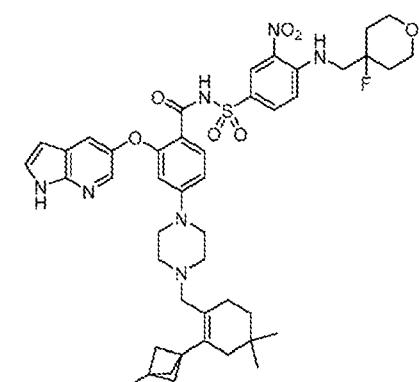
30 2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)oxi)-4-(4-((4,4-dimetil-2-(3-metilbiciclo[1.1.1]pentan-1-il)ciclohex-1-en-1-il)methyl)piperazin-1-il)-N-((4-((1r,4r)-4-(dimetilamino)ciclohexil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida



El Ejemplo 14 se preparó siguiendo el Procedimiento General A usando el Producto Intermedio 28 y el
 Producto Intermedio 16. LC/MS (ESI) m/z 865.5 [M+H] $^+$.

Ejemplo 15

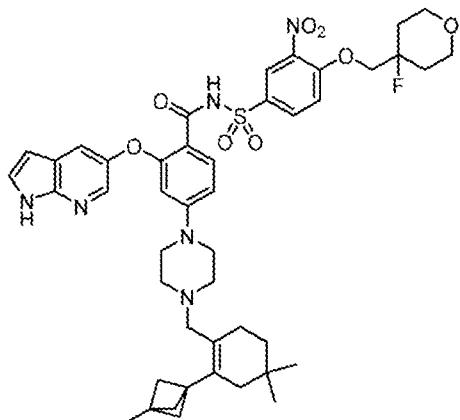
50 2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)-4-(4-((4,4-dimetil-2-(3-metilbiciclo[1.1.1]pentan-1-il)ciclohex-1-enil)methyl)piperazin-1-il)-N-((4-(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)methylamino)-3-nitrofenilsulfonil)benzamida



El Ejemplo 15 se preparó siguiendo el Procedimiento General A usando el Producto Intermedio 28 y el Producto Intermedio 52. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.16 (br s, 1H), 8.97 (br s, 1H), 8.91 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 8.67 (t, $J=5.6$ Hz, 1H), 8.22 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 8.19 (dd, $J=9.0, 2.4$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.45 (t, $J=2.8$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 6.59 (dd, $J=9.0, 2.4$ Hz, 1H), 6.55 (dd, $J=3.2, 2.0$ Hz, 1H), 6.02 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 3.89 (dd, $J=11.8, 4.0$ Hz, 2H), 3.79-3.72 (m, 2H), 3.55 (dd, $J=19.6, 6.0$ Hz, 2H), 3.11-3.09 (m, 4H), 3.00 (s, 2H), 2.36-2.33 (m, 4H), 2.05-1.95 (m, 2H), 1.94-1.75 (m, 4H), 1.74 (s, 6H), 1.64 (s, 2H), 1.24 (t, $J=6.4$ Hz, 2H), 1.10 (s, 3H), 0.82 (s, 6H); LC/MS (ESI) m/z 856.5 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

Ejemplo de Referencia 16

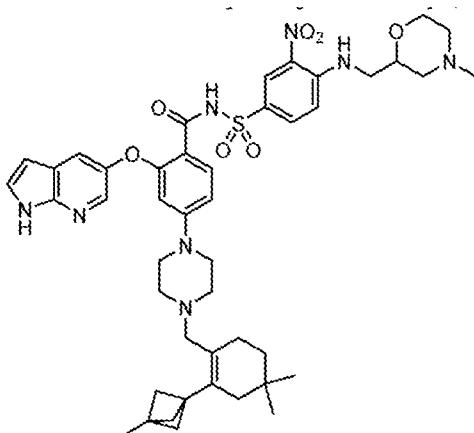
2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)oxi)-4-(4-((4,4-dimetil-2-(3-metilbiciclo[1.1.1]pentan-1-il)ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida



El Ejemplo 16 se preparó siguiendo el Procedimiento General A usando el Producto Intermedio 28 y el Producto Intermedio 53. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.16 (br s, 1H), 8.85 (br s, 1H), 8.58 (d, J =2.4 Hz, 1H), 8.38 (dd, J =9.2, 2.4 Hz, 1H), 8.22 (d, J =2.8 Hz, 1H), 7.95 (d, J =9.2 Hz, 1H), 7.70 (d, J =2.8 Hz, 1H), 7.45 (t, J =2.8 Hz, 1H), 7.18 (d, J =8.8 Hz, 1H), 6.60-6.54 (m, 2H), 6.01 (d, J =2.0 Hz, 1H), 4.18 (d, J =18.0 Hz, 2H), 3.91-3.87 (m, 2H), 3.81-3.74 (m, 2H), 3.12-3.10 (m, 4H), 2.99 (s, 2H), 2.36-2.34 (m, 4H), 2.01-1.83 (m, 6H), 1.74 (s, 6H), 1.65 (s, 2H), 1.24 (t, J =6.0 Hz, 2H), 1.10 (s, 3H), 0.82 (s, 6H); LCMS (ESI) m/z 857.5 [M+H] $^+$.

Ejemplo 17

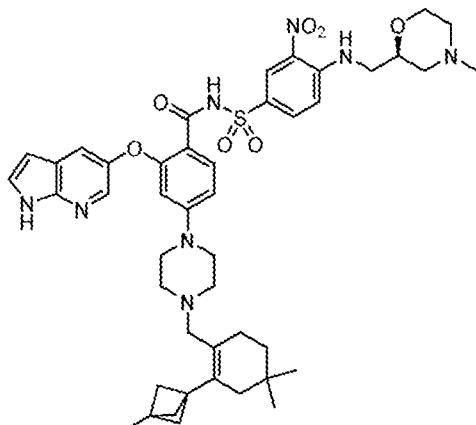
2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)oxi)-4-(4-((4,4-dimetil-2-(3-metilbiciclo[1.1.1]pentan-1-il)ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-(((4-metilmorfolin-2-il)metil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida



El Ejemplo 17 se preparó siguiendo el Procedimiento General A usando el Producto Intermedio 28 y el Producto Intermedio 17. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.16 (br s, 1H), 8.97 (br s, 1H), 8.88 (d, J =2.0 Hz, 1H), 8.65 (t, J =5.6 Hz, 1H), 8.18 (d, J =2.4 Hz, 1H), 8.13 (dd, J =9.0, 2.4 Hz, 1H), 7.96 (d, J =9.2 Hz, 1H), 7.70 (d, J =2.4 Hz, 1H), 7.43 (t, J =2.8 Hz, 1H), 6.88 (d, J =9.2 Hz, 1H), 6.58 (dd, J =9.2, 2.0 Hz, 1H), 6.55 (dd, J =3.6, 2.0 Hz, 1H), 6.03 (d, J =2.0 Hz, 1H), 3.95 (d, J =10.4 Hz, 1H), 3.90-3.84 (m, 1H), 3.73 (dt, J =11.4, 2.4 Hz, 1H), 3.49-3.36 (m, 2H), 3.12-3.09 (m, 4H), 2.99 (s, 2H), 2.77 (d, J =11.2 Hz, 1H), 2.67 (d, J =11.6 Hz, 1H), 2.36-2.33 (m, 4H), 2.32 (s, 3H), 2.19 (dt, J =11.4, 3.2 Hz, 1H), 2.03-1.98 (m, 3H), 1.74 (s, 6H), 1.65 (s, 2H), 1.24 (t, J =6.4 Hz, 2H), 1.10 (s, 3H), 0.82 (s, 6H); LC/MS (ESI) m/z 853.5 [M+H] $^+$.

Ejemplo 18

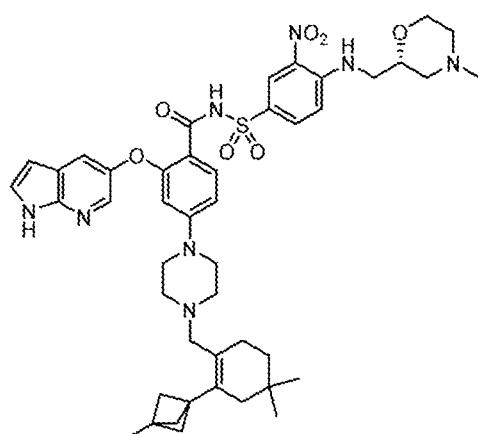
5 (R)-2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)oxi)-4-(4-((4,4-dimetil-2-(3-metilbiciclo[1.1.1]pentan-1-il)ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-(((4-metilmorfolin-2-il)metil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida.



El Ejemplo 18 se preparó siguiendo el Procedimiento General A usando el Producto Intermedio 28 y el Producto Intermedio 17A. LCMS (ESI) m/z 853.5[M+H]⁺. La estereoquímica absoluta se asignó arbitrariamente.

Ejemplo 19

(S)-2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)oxi)-4-(4-((4,4-dimetil-2-(3-metilbiciclo[1.1.1]pentan-1-il)ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-(((4-metilmorfolin-2-il)metil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida.



El Ejemplo 19 se preparó siguiendo el Procedimiento General A usando el Producto Intermedio 28 y el Producto Intermedio 17B. LC/MS (ESI) m/z 853.6[M+H]⁺. La estereoquímica absoluta se asignó arbitrariamente.

Ejemplo 20

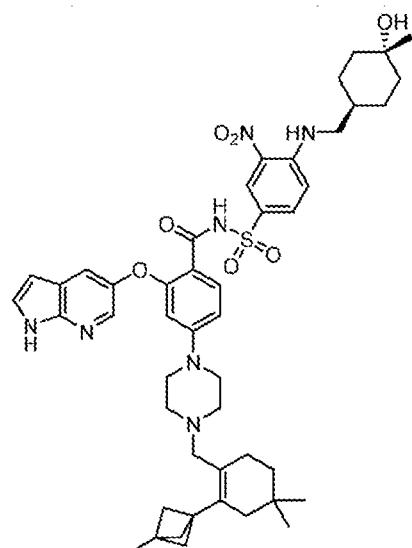
2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)-4-(4-((4,4-dimetil-2-(3-metilbiciclo[1.1.1]pentan-1-il)ciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-N-(4-((1r,4r)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)metilamino)-3-nitrofenilsulfonil)benzamida.

55

60

65

5



10

15

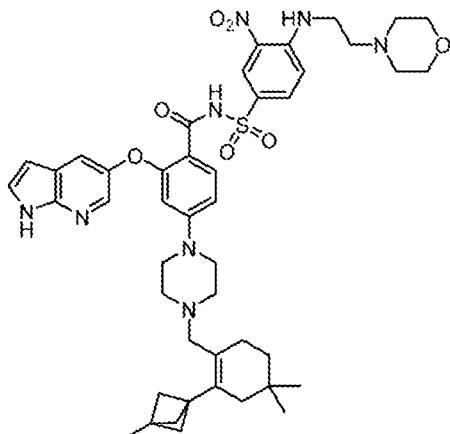
20

El Ejemplo 19 se preparó siguiendo el Procedimiento General A usando el Producto Intermedio 28 y el Producto Intermedio 18. LC/MS (ESI) m/z 866.5 [M+H]⁺

25 Ejemplo 21

2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-oxi)-4-((4,4-dimethyl-2-(3-methylcyclohex-1-enyl)cyclohex-1-enyl)methyl)piperazine-1-yl)-N-(4-(2-morpholinoethylamino)-3-nitrophenylsulfonil)benzamida

30



35

40

45

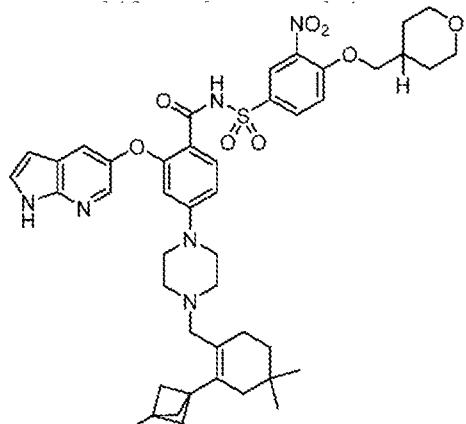
El Ejemplo 21 se preparó siguiendo el Procedimiento General A usando el Producto Intermedio 28 y el Producto Intermedio 54. LC/MS (ESI) m/z 853.6 [M+H]⁺.

50

Ejemplo de Referencia 22
55 2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-oxi)-4-((4,4-dimethyl-2-(3-methylcyclohex-1-enyl)cyclohex-1-enyl)methyl)piperazine-1-yl)-N-(3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-yl)methoxy)phenylsulfonil)benzamida

60

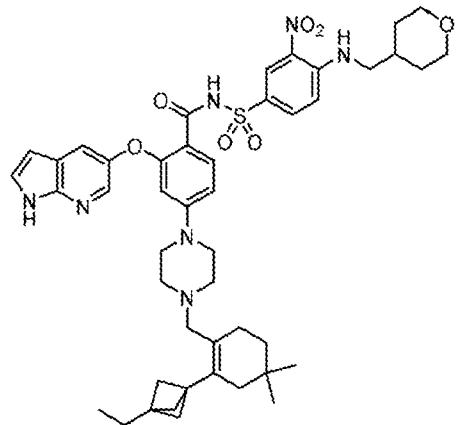
65



Ejemplo representativo del procedimiento general B: A una solución agitada del Producto Intermedio 55 (70,03 mg, 0,22 mmol) en DCM (5 ml) se le añadió DMAP (54,02 mg, 0,44 mmol), y EDC•HCl (63,15 mg, 0,33 mmol) y DCM (5 ml). En un matraz separado, se combinaron el Producto Intermedio 28 (120 mg, 0,222 mmol), Et₃N (0,046 ml, 0,44 mmol) y DCM (3 ml) y se agitó durante 15 minutos. A continuación, la solución que contenía el ácido se añadió lentamente a la suspensión de la sulfonamida y la mezcla de la reacción se agitó a ta. Después de 20 horas, se cargó N,N-dimetiletilendiamina (0,055 ml) en la mezcla de la reacción y se continuó agitando durante 90 minutos. A continuación, la mezcla de la reacción se lavó con solución de ácido acético al 10% (2x10 ml). Nota: La capa orgánica se diluyó con DCM (10 ml) y MeOH (3 ml), antes de la separación final de la capa acuosa. La capa orgánica se lavó con NaHCO₃(ac.) al 5% (10 ml), NaCl(ac.) al 5% (10 ml) y la capa orgánica se concentró. El producto bruto se purificó por HPLC (30:70 a 1:99 10 mM NH₄CO₃H(ac):CH₃CN) para proporcionar el Ejemplo 22 (55 mg, rendimiento del 30%) como un sólido blanco. LC/MS (ESI) m/z 839.6 [M+H]⁺

Ejemplo 23

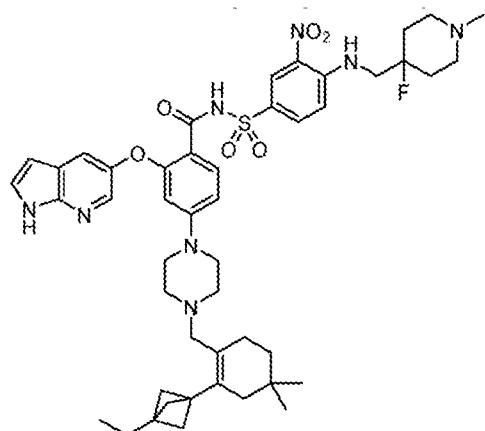
2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-oxi)-4-(4-((2-(3-ethylbicyclo[1.1.1]pentan-1-yl)-4,4-dimethylcyclohex-1-enyl)methyl)piperazin-1-yl)-N-(3-nitro-4-((tetrahydro-2H-piran-4-yl)methylsulfonamido)benzamida



El Ejemplo 23 se preparó siguiendo el Procedimiento General B usando el Producto Intermedio 29 y 3-nitro-4-((tetrahydro-2H-piran-4-yl)methylamino)bencenosulfonamida. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.69 (s, 1H), 11.40 (br s, 1H), 8.59 (br s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.77 (d, J=9.6 Hz, 1H), 7.56-7.48 (m, 3H), 7.07 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.72 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.37 (s, 1H), 6.26 (s, 1H), 3.85 (d, J=11.2 Hz, 2H), 3.33-3.23 (m, 4H), 3.20-3.05 (m, 4H), 3.05-2.94 (m, 2H), 2.41-2.28 (m, 4H), 2.05-1.95 (m, 2H), 1.94-1.81 (m, 1H), 1.70 (s, 6H), 1.66-1.59 (m, 4H), 1.38 (q, J=7.6 Hz, 2H), 1.31-1.19 (m, 4H), 0.82 (s, 6H), 0.78 (t, J=8.0 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z 852.5 [M+H]⁺.

Ejemplo 24

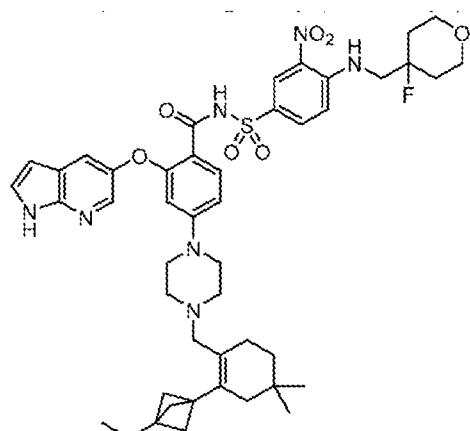
2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-oxi)-4-(4-((2-(3-ethylbicyclo[1.1.1]pentan-1-yl)-4,4-dimethylcyclohex-1-enyl)methyl)piperazin-1-yl)-N-(4-((4-fluoro-1-methylpiperidin-4-yl)methylamino)-3-nitrofenilsulfonamido)benzamida



El Ejemplo 24 se preparó siguiendo el Procedimiento General B usando el Producto Intermedio 29 y el Producto Intermedio 15. LC/MS (ESI) m/z 883.9 [M+H]⁺.

Ejemplo 25

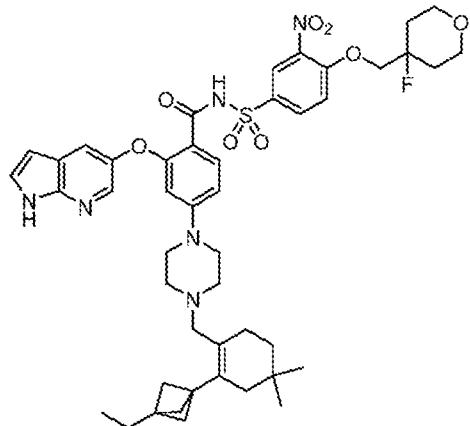
2-((1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)oxi)-4-(4-((2-(3-ethylbicyclo[1.1.1]pentan-1-yl)-4,4-dimethylcyclohex-1-en-1-yl)methyl)piperazin-1-yl)-N-((4-((4-fluorotetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida



El Ejemplo 25 se preparó siguiendo el Procedimiento General B usando el Producto Intermedio 29 y el Producto Intermedio 52. LC/MS (ESI) m/z 870.8 [M+H]⁺.

Ejemplo de Referencia 26

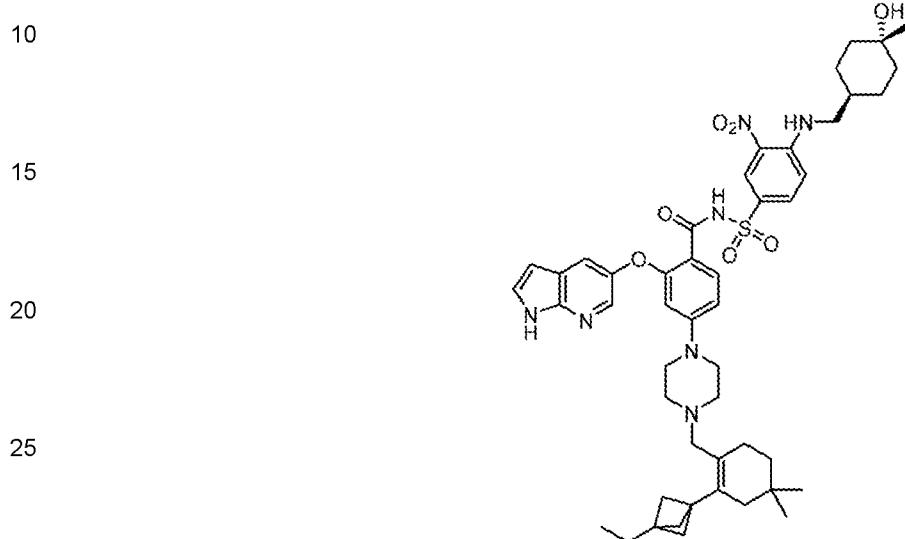
2-((1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)oxi)-4-(4-((2-(3-ethylbicyclo[1.1.1]pentan-1-yl)-4,4-dimethylcyclohex-1-en-1-yl)methyl)piperazin-1-yl)-N-((4-((4-fluorotetrahydro-2H-pyran-4-yl)methoxy)-3-nitrophenyl)sulfonyl)benzamida



El Ejemplo 26 se preparó siguiendo el Procedimiento General B usando el Producto Intermedio 29 y el Producto Intermedio 53. LC/MS (ESI) m/z 871.7 [M+H]⁺.

Ejemplo 27

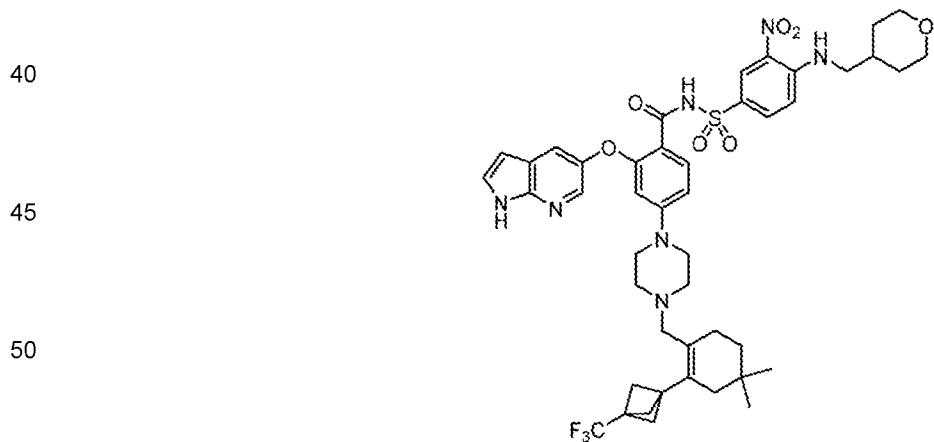
5 2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)oxi)-4-(4-((2-(3-ethylbiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-(((1r,4r)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)metil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida



El Ejemplo 27 se preparó siguiendo el Procedimiento General B usando el Producto Intermedio 29 y el Producto Intermedio 18. LC/MS (ESI) m/z 880.6 [M+H]⁺.

Ejemplo 28

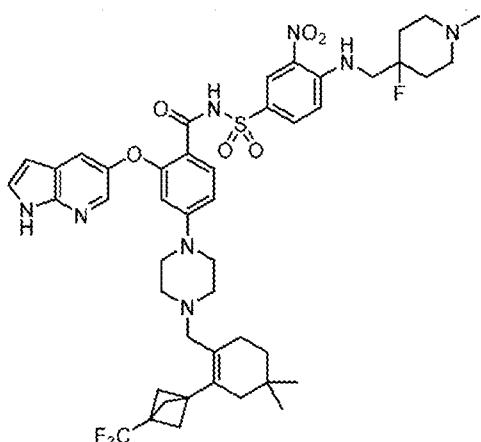
35 2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)oxi)-4-(4-((4,4-dimetil-2-(3-(trifluorometil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)amino)fenil)sulfonil)benzamida



55 El Ejemplo 28 se preparó siguiendo el Procedimiento General A usando el Producto Intermedio 31 y 3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)amino)benzenosulfonamida. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.68 (s, 1H), 11.50 (br s, 1H), 8.60 (br s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.42 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.82-7.77 (m, 1H), 7.53-7.49 (m, 3H), 7.12-7.08 (m, 1H), 6.73-6.70 (m, 1H), 6.39-6.38 (m, 1H), 6.25-6.23 (m, 1H), 3.87-3.83 (m, 2H), 3.38-3.24 (m, 4H), 3.14-3.09 (m, 4H), 2.94 (br s, 2H), 2.39-2.31 (m, 4H), 2.11 (s, 6H), 2.04-1.98 (m, 2H), 1.90-1.85 (m, 1H), 1.68 (s, 2H), 1.64-1.59 (m, 2H), 1.31-1.22 (m, 4H), 0.83 (s, 6H); ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆, no referenciado) δ -71.53; LC/MS (ESI) m/z 892.6 [M+H]⁺.

Ejemplo 29

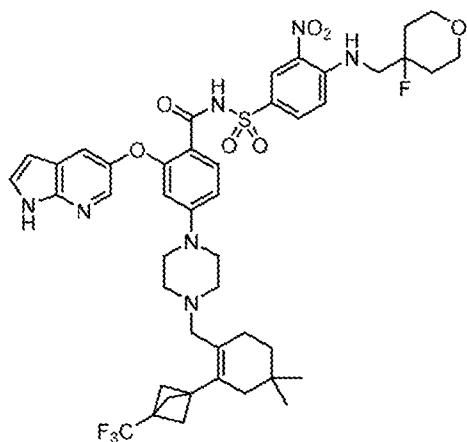
65 2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)oxi)-4-(4-((4,4-dimetil-2-(3-(trifluorometil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((4-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)metil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida



El Ejemplo 29 se preparó siguiendo el Procedimiento General B usando el Producto Intermedio 31 y el Producto Intermedio 15. LC/MS (ESI) m/z 923.9 [M+H]⁺.

Ejemplo 30

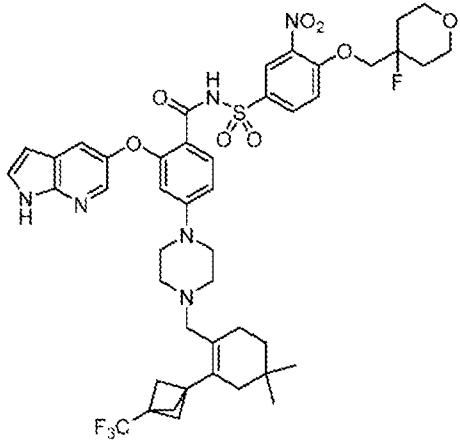
2-((1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)oxi)-4-(4-((4,4-dimethyl-2-(3-(trifluoromethyl)cyclohex-1-en-1-yl)butyl)amino)-3-nitrophenylsulfonamido)benzamida



El Ejemplo 30 se preparó siguiendo el Procedimiento General B usando el Producto Intermedio 31 y el Producto Intermedio 52. LCMS (ESI) m/z 910.6 [M+H]⁺.

Ejemplo de Referencia 31

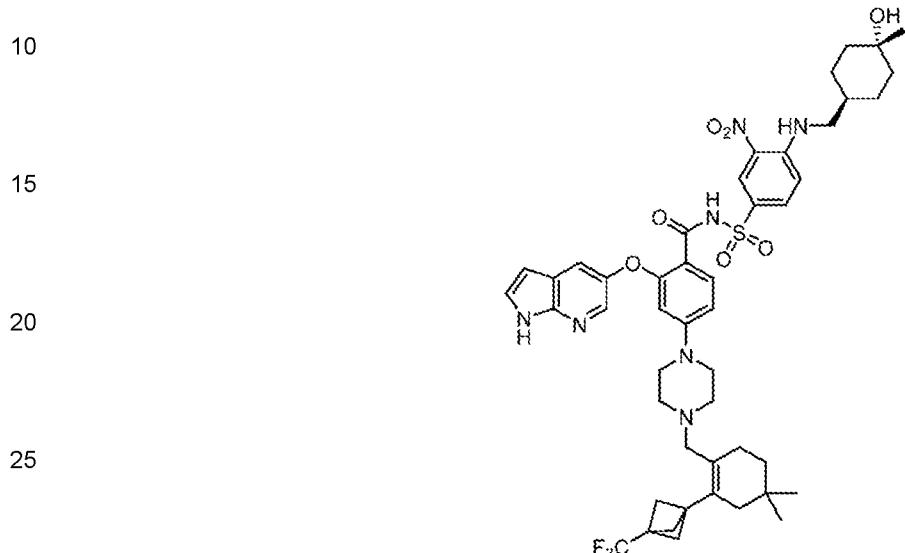
2-((1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)oxi)-4-(4-((4,4-dimethyl-2-(3-(trifluoromethyl)cyclohex-1-en-1-yl)butyl)amino)-3-nitrophenylsulfonamido)benzamida



El Ejemplo 31 se preparó siguiendo el Procedimiento General B usando el Producto Intermedio 31 y el Producto Intermedio 53. LC/MS (ESI) m/z 911.6 [M+H]⁺.

Ejemplo 32

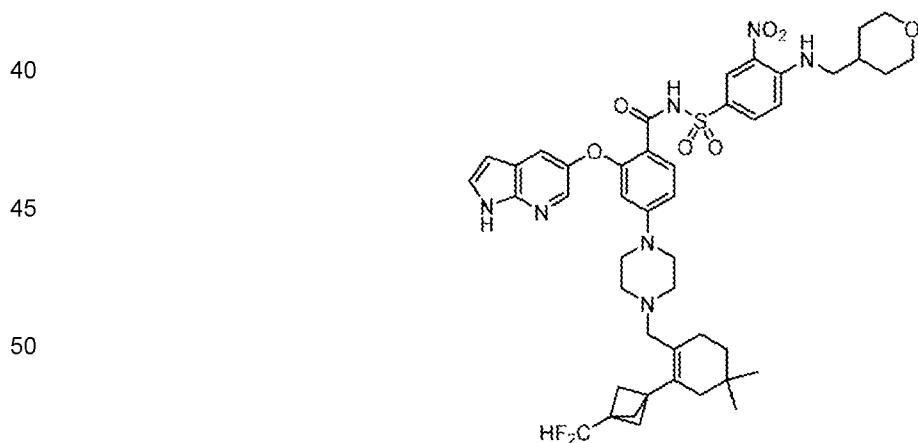
5 2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)oxi)-4-(4-((4,4-dimetil-2-(3-(trifluorometil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-(((1r,4r)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)metil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida



El Ejemplo 32 se preparó siguiendo el Procedimiento General B usando el Producto Intermedio 31 y el Producto Intermedio 18. LCMS (ESI) m/z 920.7 [M+H]⁺.

Ejemplo 33

35 2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)oxi)-4-(4-((2-(3-(difluorometil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)amino)fenil)sulfonil)benzamida

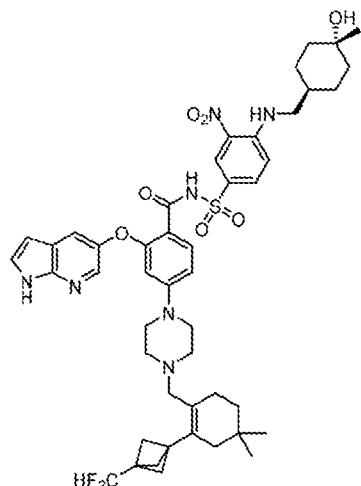


El Ejemplo 33 se preparó siguiendo el Procedimiento General A usando el Producto Intermedio 30 y 3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)amino)bencenosulfonamida. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.06 (br s, 1H), 8.94 (br s, 1H), 8.90 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.53 (t, J=5.6 Hz, 1H), 8.22 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.18 (dd, J=9.6, 2.0 Hz, 1H), 7.98 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.71 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.45 (t, J=3.2 Hz, 1H), 6.92 (d, J=9.6 Hz, 1H), 6.60-6.55 (m, 2H), 6.02 (d, J=2.0 Hz, 1H), 5.65 (t, J=56.8 Hz, 1H), 4.03 (dd, J=11.2, 3.2 Hz, 2H), 3.46-3.39 (m, 2H), 3.27 (t, J=6.4 Hz, 2H), 3.12-3.09 (m, 4H), 2.96 (s, 2H), 2.35-2.32 (m, 4H), 2.05-1.98 (m, 3H), 1.96 (s, 6H), 1.76-1.72 (m, 2H), 1.66 (s, 2H), 1.49-1.38 (m, 2H), 1.26 (t, J=6.4 Hz, 2H), 0.84 (s, 6H); LCMS (ESI) m/z 874.4 [M+H]⁺.

Ejemplo 34

65 2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)oxi)-4-(4-((2-(3-(difluorometil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-

5 il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-(((1r,4r)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)metil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida

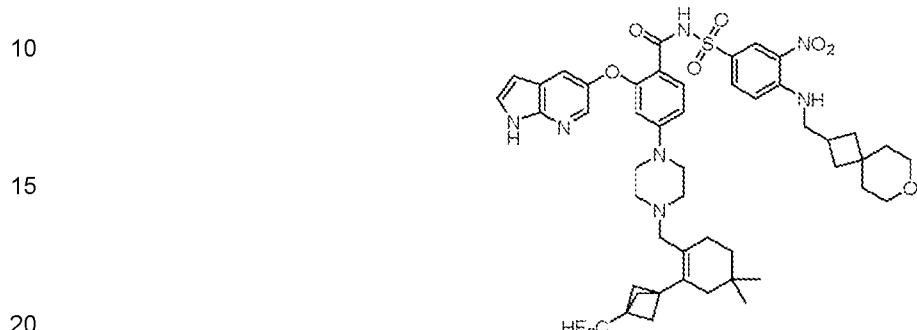


10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65
70
75
80
85
90
95
100
105
110
115
120
125
130
135
140
145
150
155
160
165
170
175
180
185
190
195
200
205
210
215
220
225
230
235
240
245
250
255
260
265
270
275
280
285
290
295
300
305
310
315
320
325
330
335
340
345
350
355
360
365
370
375
380
385
390
395
400
405
410
415
420
425
430
435
440
445
450
455
460
465
470
475
480
485
490
495
500
505
510
515
520
525
530
535
540
545
550
555
560
565
570
575
580
585
590
595
600
605
610
615
620
625
630
635
640
645
650
655
660
665
670
675
680
685
690
695
700
705
710
715
720
725
730
735
740
745
750
755
760
765
770
775
780
785
790
795
800
805
810
815
820
825
830
835
840
845
850
855
860
865
870
875
880
885
890
895
900
905
910
915
920
925
930
935
940
945
950
955
960
965
970
975
980
985
990
995
1000
1005
1010
1015
1020
1025
1030
1035
1040
1045
1050
1055
1060
1065
1070
1075
1080
1085
1090
1095
1100
1105
1110
1115
1120
1125
1130
1135
1140
1145
1150
1155
1160
1165
1170
1175
1180
1185
1190
1195
1200
1205
1210
1215
1220
1225
1230
1235
1240
1245
1250
1255
1260
1265
1270
1275
1280
1285
1290
1295
1300
1305
1310
1315
1320
1325
1330
1335
1340
1345
1350
1355
1360
1365
1370
1375
1380
1385
1390
1395
1400
1405
1410
1415
1420
1425
1430
1435
1440
1445
1450
1455
1460
1465
1470
1475
1480
1485
1490
1495
1500
1505
1510
1515
1520
1525
1530
1535
1540
1545
1550
1555
1560
1565
1570
1575
1580
1585
1590
1595
1600
1605
1610
1615
1620
1625
1630
1635
1640
1645
1650
1655
1660
1665
1670
1675
1680
1685
1690
1695
1700
1705
1710
1715
1720
1725
1730
1735
1740
1745
1750
1755
1760
1765
1770
1775
1780
1785
1790
1795
1800
1805
1810
1815
1820
1825
1830
1835
1840
1845
1850
1855
1860
1865
1870
1875
1880
1885
1890
1895
1900
1905
1910
1915
1920
1925
1930
1935
1940
1945
1950
1955
1960
1965
1970
1975
1980
1985
1990
1995
2000
2005
2010
2015
2020
2025
2030
2035
2040
2045
2050
2055
2060
2065
2070
2075
2080
2085
2090
2095
2100
2105
2110
2115
2120
2125
2130
2135
2140
2145
2150
2155
2160
2165
2170
2175
2180
2185
2190
2195
2200
2205
2210
2215
2220
2225
2230
2235
2240
2245
2250
2255
2260
2265
2270
2275
2280
2285
2290
2295
2300
2305
2310
2315
2320
2325
2330
2335
2340
2345
2350
2355
2360
2365
2370
2375
2380
2385
2390
2395
2400
2405
2410
2415
2420
2425
2430
2435
2440
2445
2450
2455
2460
2465
2470
2475
2480
2485
2490
2495
2500
2505
2510
2515
2520
2525
2530
2535
2540
2545
2550
2555
2560
2565
2570
2575
2580
2585
2590
2595
2600
2605
2610
2615
2620
2625
2630
2635
2640
2645
2650
2655
2660
2665
2670
2675
2680
2685
2690
2695
2700
2705
2710
2715
2720
2725
2730
2735
2740
2745
2750
2755
2760
2765
2770
2775
2780
2785
2790
2795
2800
2805
2810
2815
2820
2825
2830
2835
2840
2845
2850
2855
2860
2865
2870
2875
2880
2885
2890
2895
2900
2905
2910
2915
2920
2925
2930
2935
2940
2945
2950
2955
2960
2965
2970
2975
2980
2985
2990
2995
3000
3005
3010
3015
3020
3025
3030
3035
3040
3045
3050
3055
3060
3065
3070
3075
3080
3085
3090
3095
3100
3105
3110
3115
3120
3125
3130
3135
3140
3145
3150
3155
3160
3165
3170
3175
3180
3185
3190
3195
3200
3205
3210
3215
3220
3225
3230
3235
3240
3245
3250
3255
3260
3265
3270
3275
3280
3285
3290
3295
3300
3305
3310
3315
3320
3325
3330
3335
3340
3345
3350
3355
3360
3365
3370
3375
3380
3385
3390
3395
3400
3405
3410
3415
3420
3425
3430
3435
3440
3445
3450
3455
3460
3465
3470
3475
3480
3485
3490
3495
3500
3505
3510
3515
3520
3525
3530
3535
3540
3545
3550
3555
3560
3565
3570
3575
3580
3585
3590
3595
3600
3605
3610
3615
3620
3625
3630
3635
3640
3645
3650
3655
3660
3665
3670
3675
3680
3685
3690
3695
3700
3705
3710
3715
3720
3725
3730
3735
3740
3745
3750
3755
3760
3765
3770
3775
3780
3785
3790
3795
3800
3805
3810
3815
3820
3825
3830
3835
3840
3845
3850
3855
3860
3865
3870
3875
3880
3885
3890
3895
3900
3905
3910
3915
3920
3925
3930
3935
3940
3945
3950
3955
3960
3965
3970
3975
3980
3985
3990
3995
4000
4005
4010
4015
4020
4025
4030
4035
4040
4045
4050
4055
4060
4065
4070
4075
4080
4085
4090
4095
4100
4105
4110
4115
4120
4125
4130
4135
4140
4145
4150
4155
4160
4165
4170
4175
4180
4185
4190
4195
4200
4205
4210
4215
4220
4225
4230
4235
4240
4245
4250
4255
4260
4265
4270
4275
4280
4285
4290
4295
4300
4305
4310
4315
4320
4325
4330
4335
4340
4345
4350
4355
4360
4365
4370
4375
4380
4385
4390
4395
4400
4405
4410
4415
4420
4425
4430
4435
4440
4445
4450
4455
4460
4465
4470
4475
4480
4485
4490
4495
4500
4505
4510
4515
4520
4525
4530
4535
4540
4545
4550
4555
4560
4565
4570
4575
4580
4585
4590
4595
4600
4605
4610
4615
4620
4625
4630
4635
4640
4645
4650
4655
4660
4665
4670
4675
4680
4685
4690
4695
4700
4705
4710
4715
4720
4725
4730
4735
4740
4745
4750
4755
4760
4765
4770
4775
4780
4785
4790
4795
4800
4805
4810
4815
4820
4825
4830
4835
4840
4845
4850
4855
4860
4865
4870
4875
4880
4885
4890
4895
4900
4905
4910
4915
4920
4925
4930
4935
4940
4945
4950
4955
4960
4965
4970
4975
4980
4985
4990
4995
5000
5005
5010
5015
5020
5025
5030
5035
5040
5045
5050
5055
5060
5065
5070
5075
5080
5085
5090
5095
5100
5105
5110
5115
5120
5125
5130
5135
5140
5145
5150
5155
5160
5165
5170
5175
5180
5185
5190
5195
5200
5205
5210
5215
5220
5225
5230
5235
5240
5245
5250
5255
5260
5265
5270
5275
5280
5285
5290
5295
5300
5305
5310
5315
5320
5325
5330
5335
5340
5345
5350
5355
5360
5365
5370
5375
5380
5385
5390
5395
5400
5405
5410
5415
5420
5425
5430
5435
5440
5445
5450
5455
5460
5465
5470
5475
5480
5485
5490
5495
5500
5505
5510
5515
5520
5525
5530
5535
5540
5545
5550
5555
5560
5565
5570
5575
5580
5585
5590
5595
5600
5605
5610
5615
5620
5625
5630
5635
5640
5645
5650
5655
5660
5665
5670
5675
5680
5685
5690
5695
5700
5705
5710
5715
5720
5725
5730
5735
5740
5745
5750
5755
5760
5765
5770
5775
5780
5785
5790
5795
5800
5805
5810
5815
5820
5825
5830
5835
5840
5845
5850
5855
5860
5865
5870
5875
5880
5885
5890
5895
5900
5905
5910
5915
5920
5925
5930
5935
5940
5945
5950
5955
5960
5965
5970
5975
5980
5985
5990
5995
6000
6005
6010
6015
6020
6025
6030
6035
6040
6045
6050
6055
6060
6065
6070
6075
6080
6085
6090
6095
6100
6105
6110
6115
6120
6125
6130
6135
6140
6145
6150
6155
6160
6165
6170
6175
6180
6185
6190
6195
6200
6205
6210
6215
6220
6225
6230
6235
6240
6245
6250
6255
6260
6265
6270
6275
6280
6285
6290
6295
6300
6305
6310
6315
6320
6325
6330
6335
6340
6345
6350
6355
6360
6365
6370
6375
6380
6385
6390
6395
6400
6405
6410
6415
6420
6425
6430
6435
6440
6445
6450
6455
6460
6465
6470
6475
6480
6485
6490
6495
6500
6505
6510
6515
6520
6525
6530
6535
6540
6545
6550
6555
6560
6565
6570
6575
6580
6585
6590
6595
6600
6605
6610
6615
6620
6625
6630
6635
6640
6645
6650
6655
6660
6665
6670
6675
6680
6685
6690
6695
6700
6705
6710
6715
6720
6725
6730
6735
6740
6745
6750
6755
6760
6765
6770
6775
6780
6785
6790
6795
6800
6805
6810
6815
6820
6825
6830
6835
6840
6845
6850
6855
6860
6865
6870
6875
6880
6885
6890
6895
6900
6905
6910
6915
6920
6925
6930
6935
6940
6945
6950
6955
6960
6965
6970
6975
6980
6985
6990
6995
7000
7005
7010
7015
7020
7025
7030
7035
7040
7045
7050
7055
7060
7065
7070
7075
7080
7085
7090
7095
7100
7105
7110
7115
7120
7125
7130
7135
7140
7145
7150
7155
7160
7165
7170
7175
7180
7185
7190
7195
7200
7205
7210
7215
7220
7225
7230
7235
7240
7245
7250
7255
7260
7265
7270
7275
7280
7285
7290
7295
7300
7305
7310
7315
7320
7325
7330
7335
7340
7345
7350
7355
7360
7365
7370
7375
7380
7385
7390
7395
7400
7405
7410
7415
7420
7425
7430
7435
7440
7445
7450
7455
7460
7465
7470
7475
7480
7485
7490
7495
7500
7505
7510
7515
7520
7525
7530
7535
7540
7545
7550
7555
7560
7565
7570
7575
7580
7585
7590
7595
7600
7605
7610
7615
7620
7625
7630
7635
7640
7645
7650
7655
7660
7665
7670
7675
7680
7685
7690
7695
7700
7705
7710
7715
7720
7725
7730
7735
7740
7745
7750
7755
7760
7765
7770
7775
7780
7785
7790
7795
7800
7805
7810
7815
7820
7825
7830
7835
7840
7845
7850
7855
7860
7865
7870
7875
7880
7885
7890
7895
7900
7905
7910
7915
7920
7925
7930
7935
7940
7945
7950
7955
7960
7965
7970
7975
7980
7985
7990
7995
8000
8005
8010
8015
8020
8025
8030
8035
8040
8045
8050
8055
8060
8065
8070
8075
8080
8085
8090
8095
8100
8105
8110
8115
8120
8125
8130
8135
8140
8145
8150
8155
8160
8165
8170
8175
8180
8185
8190
8195
8200
8205
8210
8215
8220
8225
8230
8235
8240
8245
8250
8255
8260
8265
8270
8275
8280
8285
8290
8295
8300
8305
8310
8315
8320
8325
8330
8335
8340
8345
8350
8355
8360
8365
8370
8375
8380
8385
8390
8395
8400
8405
8410
8415
8420
8425
8430
8435
8440
8445
8450
8455
8460
8465
8470
8475
8480
8485
8490
8495
8500
8505
8510
8515
8520
8525
8530
8535
8540
8545
8550
8555
8560
8565
8570
8575
8580
8585
8590
8595
8600
8605
8610
8615
8620
8625
8630
8635
8640
8645
8650
8655
8660
8665
8670
8675
8680
8685
8690
8695
8700
8705
8710
8715
8720
8725
8730
8735
8740
8745
8750
8755
8760
8765
8770
8775
8780
8785
8790
8795
8800
8805
8810
8815
8820
8825
8830
8835
8840
8845
8850
8855
8860
8865
8870
8875
8880
8885
8890
8895
8900
8905
8910
8915
8920
8925
8930
8935
8940
8945
8950
8955
8960
8965
8970
8975
8980
8985
8990
8995
9000
9005
9010
9015
9020
9025
9030
9035
9040
9045
9050
9055
9060
9065
9070
9075
9080
9085
9090
9095
9100
9105
9110
9115
9120
9125
9130
9135
9140
9145
9150
9155
9160
9165
91

El Ejemplo 36 se preparó siguiendo el Procedimiento General A usando el Producto Intermedio 30 y el Producto Intermedio 53. LC/MS (ESI) m/z 893.5 [M+H]⁺.

Ejemplo 37

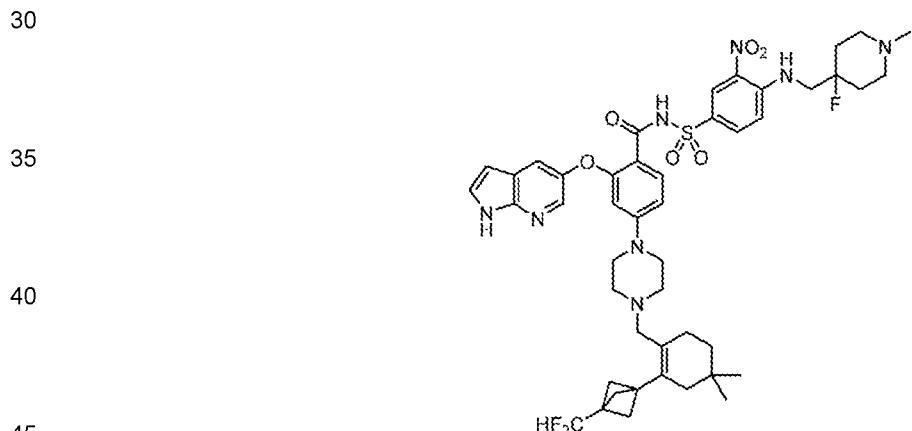
2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)oxi)-N-((4-((7-oxaspiro[3.5]nonan-2-il)metil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)-4-(4-((2-(3-difluorometil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzamida



El Ejemplo 37 se preparó siguiendo el Procedimiento General A usando el Producto Intermedio 30 y el Producto Intermedio 6. LC/MS (ESI) m/z 914.5 [M+H]⁺.

Ejemplo 38

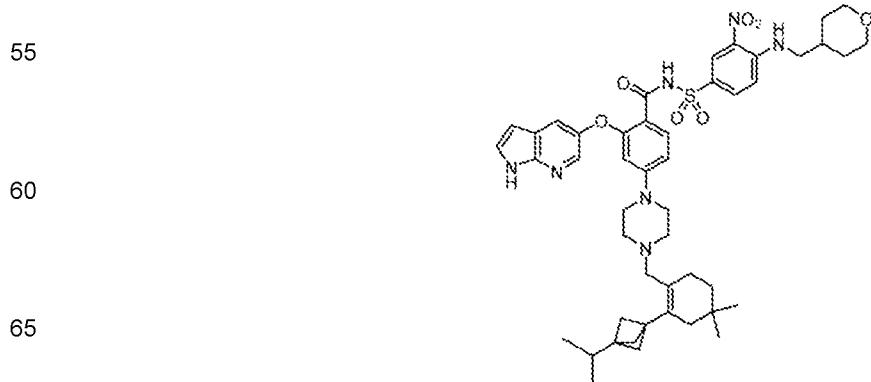
2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)oxi)-4-(4-((2-(3-difluorometil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((4-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)metil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida



El Ejemplo 38 se preparó siguiendo el Procedimiento General A usando el Producto Intermedio 30 y el Producto Intermedio 15. LC/MS (ESI) m/z 905.5 [M+H]⁺.

Ejemplo 39

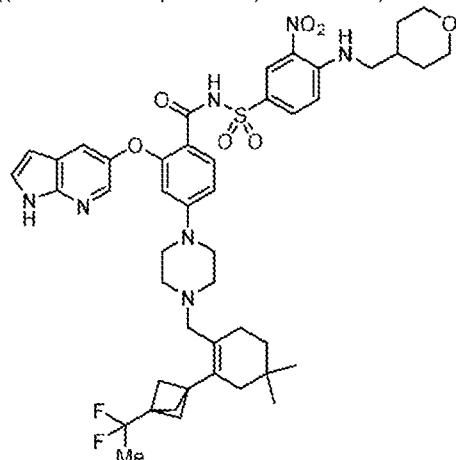
2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)oxi)-4-(4-((2-(3-isopropilbiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)amino)fenil)sulfonil)benzamida



El Ejemplo 39 se preparó siguiendo el Procedimiento General A usando el Producto Intermedio 32 y 3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)amino)bencenosulfonamida. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.18 (br s, 1H), 8.92 (br s, 1H), 8.90 (d, J =1.6 Hz, 1H), 8.53 (t, J =5.6 Hz, 1H), 8.23 (d, J =2.8 Hz, 1H), 8.18 (dd, J =9.0, 2.4 Hz, 1H), 7.97 (d, J =9.2 Hz, 1H), 7.71 (d, J =2.4 Hz, 1H), 7.44 (t, J =2.8 Hz, 1H), 6.91 (d, J =9.6 Hz, 1H), 6.59 (dd, J =9.2, 2.4 Hz, 1H), 6.56 (dd, J =3.4, 2.4 Hz, 1H), 6.02 (d, J =2.0 Hz, 1H), 4.03 (dd, J =11.2, 4.0 Hz, 2H), 3.46-3.39 (m, 2H), 3.27 (t, J =6.4 Hz, 2H), 3.12-3.09 (m, 4H), 3.02 (s, 2H), 2.37-2.34 (m, 4H), 2.05-1.95 (m, 3H), 1.78-1.71 (m, 2H), 1.66 (s, 2H), 1.65 (s, 6H), 1.62-1.56 (m, 1H), 1.49-1.39 (m, 2H), 1.25 (t, J =6.4 Hz, 2H), 0.83 (s, 6H), 0.78 (d, J =6.8 Hz, 6H); LC/MS (ESI) m/z 866.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10 Ejemplo 40

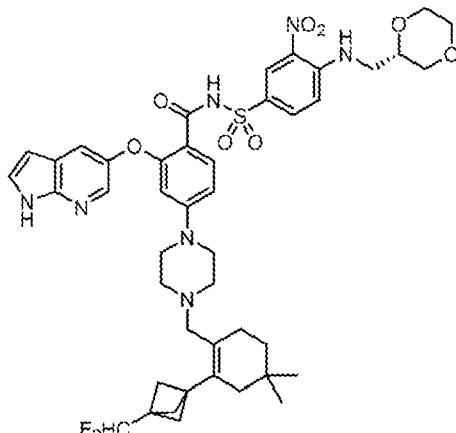
2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-oxi)-4-(4-((2-(3-(1,1-difluoroethyl)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-N-(3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)amino)fenilsulfonil)benzamida.



El Ejemplo 40 se preparó siguiendo el Procedimiento General B usando el Producto Intermedio 33 y 3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)amino)bencenosulfonamida. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.70 (s, 1H), 11.50 (br s, 1H), 8.61-8.49 (m, 2H), 8.03 (s, 1H), 7.80-7.70 (m, 1H), 7.54-7.45 (m, 3H), 7.04 (br s, 1H), 6.71 (d, J =8.8 Hz, 1H), 6.37 (s, 1H), 6.25 (s, 1H), 3.87-3.83 (m, 2H), 3.33-3.21 (m, 4H), 3.15-3.05 (m, 4H), 2.97 (s, 2H), 2.40-2.25 (m, 4H), 2.04-1.97 (m, 2H), 1.94 (s, 6H), 1.93-1.82 (m, 1H), 1.67-1.57 (m, 4H), 1.53 (t, J =18.8 Hz, 3H), 1.30-1.15 (m, 4H), 0.83 (s, 6H); LC/MS (ESI) m/z 888.7 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

40 Ejemplo 41

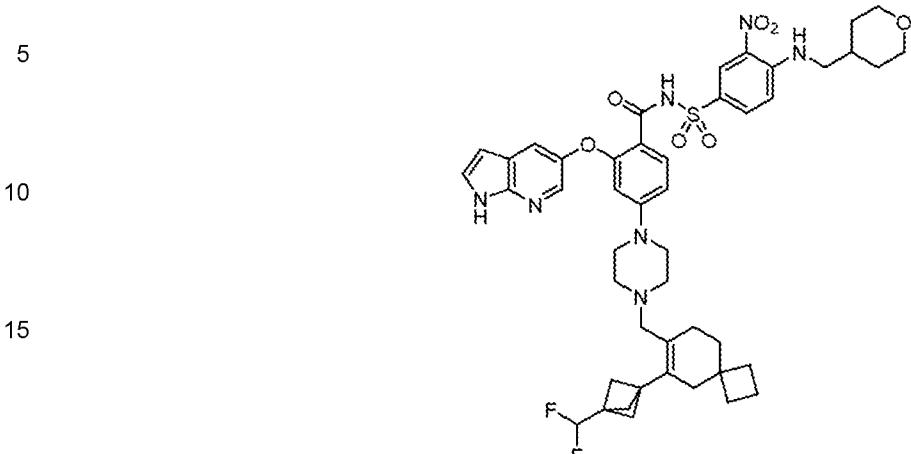
(S)-N-((4-((1,4-dioxan-2-il)metil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)-2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)oxi)-4-(4-((2-(3-difluorometil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzamida



60 El Ejemplo 41 se preparó siguiendo el Procedimiento General B usando el Producto Intermedio 30 y el Producto Intermedio 34. LC/MS (ESI) m/z 876.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

65 Ejemplo 42

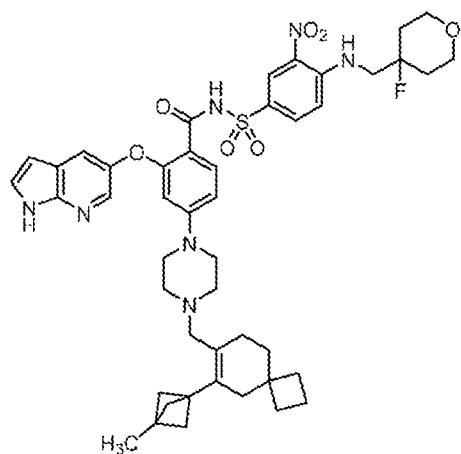
2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)oxi)-4-(4-((6-(3-(difluorometil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)espiro[3.5]non-6-en-7-il)metil)piperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)amino)fenil)sulfonil)benzamida



El Ejemplo 42 se preparó siguiendo el Procedimiento General B usando el Producto Intermedio 50 y 3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)amino)benzenosulfonamida. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.63 (s, 1H), 11.38 (br s, 1H), 8.61-8.54 (m, 2H), 8.04 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 7.78 (dd, $J=9.6$, 1.6 Hz, 1H), 7.53-7.50 (m, 3H), 7.10 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 6.71 (dd, $J=9.2$, 1.6 Hz, 1H), 6.39-6.38 (m, 1H), 6.25-6.24 (m, 1H), 5.99 (t, $J=56.4$ Hz, 1H), 3.84 (dd, $J=11.2$, 3.2 Hz, 2H), 3.32-3.23 (m, 4H), 3.11 (br s, 4H), 2.94 (s, 2H), 2.33 (br s, 4H), 2.09-1.73 (m, 13H), 1.71-1.60 (m, 6H), 1.46 (t, $J=5.6$ Hz, 2H), 1.30-1.20 (m, 2H); LC/MS (ESI) m/z 886.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 43

2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)oxi)-N-((4-((4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)-4-(4-((6-(3-metilbiciclo[1.1.1]pentan-1-il)espiro[3.5]non-6-en-7-il)metil)piperazin-1-il)benzamida



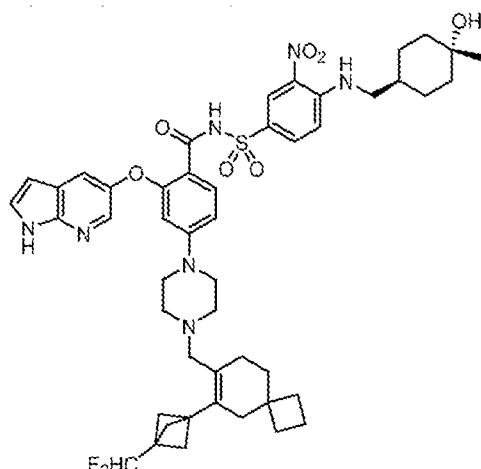
El Ejemplo 43 se preparó siguiendo el Procedimiento General B usando el Producto Intermedio 51 y el Producto Intermedio 52. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.64 (s, 1H), 11.40 (br s, 1H), 8.57-8.53 (m, 2H), 8.01 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J=8$ Hz, 1H), 7.53-7.48 (m, 3H), 7.19-7.17 (m, 1H), 6.70 (dd, $J=8.8$, 1.6 Hz, 1H), 6.36 (br s, 1H), 6.26-6.25 (m, 1H), 3.76-3.68 (m, 4H), 3.55-3.50 (m, 2H), 3.09 (br s, 4H), 2.95 (br s, 2H), 2.32-2.32 (br s, 4H), 1.98-1.92 (m, 4H), 1.83-1.58 (m, 16H), 1.45 (t, $J=5.6$ Hz, 2H), 1.10 (s, 3H); LC/MS (ESI) m/z 868.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 44

2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)oxi)-4-(4-((6-(3-(difluorometil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)espiro[3.5]non-6-en-7-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-(((1r,4r)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)metil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida

60

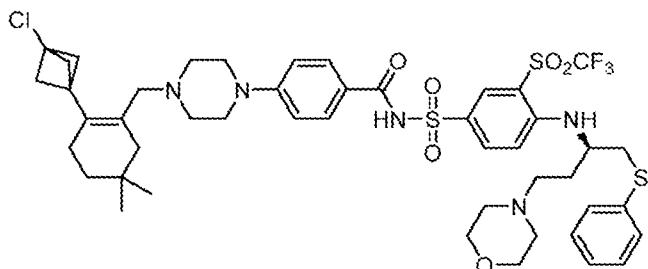
65



20 El Ejemplo 44 se preparó siguiendo el Procedimiento General B usando el Producto Intermedio 50 y el Producto Intermedio 18. LC/MS (ESI) m/z 914.5 [M+H]⁺.

Ejemplo de Referencia 45

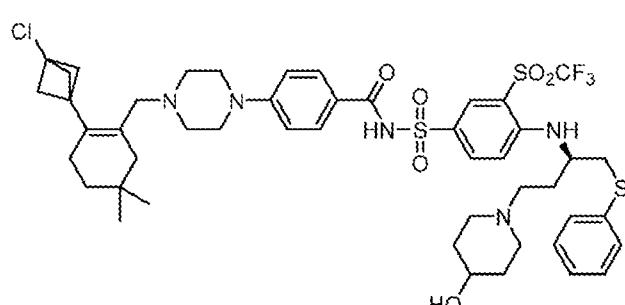
25 (R)-4-((2-(3-Clorobiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((4-morfolino-1-(feniltio)butan-2-il)amino)-3-((trifluorometil)sulfonil)fenil)sulfonil)benzamida



40 A una solución agitada del Producto Intermedio 36 (45 mg, 0,105 mmol) en DCM (5 ml) se añadió EDC•HCl (21 mg, 0,0252 mmol) seguido de DMAP (26 mg, 0,21 mmol) a 0° C. Después de 10 min, se añadió (R)-4-((4-morfolino-1-(feniltio)butan-2-il)amino)-3-((trifluorometil)sulfonil)benzenosulfonamida (70 mg, 0,126 mmol) y la reacción se calentó a t. Despues de 48 h, se añadió agua (10 ml) y la mezcla de la reacción se extrajo con DCM (3x20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El producto se purificó por HPLC (45:55 a 1:99 10 mM NH₄CO₃H(ac.)/CH₃CN) para proporcionar el Ejemplo 45 (4 mg, 4% de rendimiento) como un sólido blanco. LC/MS (ESI) m/z 964.4 [M+H]⁺.

45 Ejemplo de Referencia 46

50 (R)-4-((2-(3-clorobiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-5,5-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-N-(4-(4-hidroxipiperidin-1-il)-1-(feniltio)butan-2-ilamino)-3-(trifluorometilsulfonil)fenilsulfonil)benzamida



65 El Ejemplo 46 se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 45 usando el Producto Intermedio 37 en lugar de (R)-4-morfolino-1-(feniltio)butan-2-ilamino)-3-((trifluorometil)sulfonil)benzenosulfonamida. LC/MS (ESI) m/z 978.4 [M+H]⁺

Ejemplo de Referencia 47

(R)-4-(4-((5,5-Dimetil-2-(3-metilbiciclo[1.1.1]pentan-1-il)ciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-N-(4-(4-morfolino-1-(feniltio)butan-2-ilamino)-3-(trifluorometilsulfonil)fenilsulfonil)benzamida

5

10

15

El Ejemplo 47 se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 45 usando el Producto Intermedio 38 en lugar del Producto Intermedio 36. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.36 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 8.11 (dd, $J=9.4$, 1.6 Hz, 1H), 7.67 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.38 (d, $J=6.8$ Hz, 2H), 7.33-7.26 (m, 3H), 7.05 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.59 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 3.95-3.85 (m, 1H), 3.71-3.60 (m, 4H), 3.36-3.24 (m, 4H), 3.14 (s, 2H), 3.13-2.98 (m, 2H), 2.61-2.50 (m, 4H), 2.49-2.28 (m, 6H), 2.19-2.08 (m, 1H), 1.99-1.92 (m, 2H), 1.86 (s, 2H), 1.81 (s, 6H), 1.71-1.61 (m, 1H), 1.30 (t, $J=6.4$ Hz, 2H), 1.13 (s, 3H), 0.86 (s, 6H). No se observó un protón de -NH; LC/MS (ESI) m/z 944.6 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo de Referencia 48

25

(R)-4-(4-((5,5-dimetil-2-(3-metilbiciclo[1.1.1]pentan-1-il)ciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-N-(4-(4-(4-hidroxipiperidin-1-il)-1-(feniltio)butan-2-ilamino)-3-(trifluorometilsulfonil)fenilsulfonil)benzamida

30

35

El Ejemplo 46 se preparó siguiendo el procedimiento descrito Ejemplo 46 usando el Producto Intermedio 38 en lugar del Producto Intermedio 36. LC/MS (ESI) m/z 958.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo de Referencia 49

45

(R)-4-(4-((4,4-dimetil-2-(3-metilbiciclo[1.1.1]pentan-1-il)ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((4-((2-hidroxietil)(metil)amino)-1-(feniltio)butan-2-il)amino)-3-((trifluorometil)sulfonil)fenil)sulfonil)benzamida

50

55

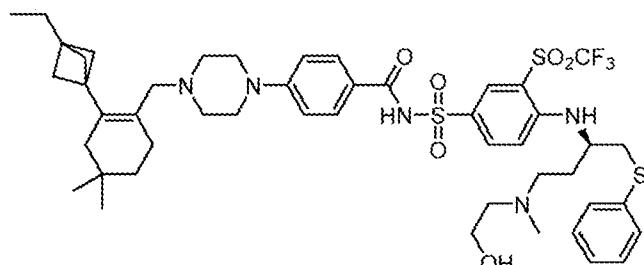
Paso 1: Se preparó (R)-N-((4-((4-((2-((terc-butildifenilsilil)oxi)etil)(metil)amino)-1-(feniltio)butan-2-il)amino)-3-((trifluorometil)sulfonil)fenil)sulfonil)-4-(4-((4,4-dimetil-2-(3-metilbiciclo[1.1.1]pentan-1-il)ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzamida (Ejemplo 49-1) siguiendo el Procedimiento General B usando el Producto Intermedio 39 y el Producto Intermedio 35. LC/MS (ESI) m/z 1170.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Paso 2: A una solución agitada del Ejemplo 49-1 (375 mg, 0,32 mmol) en THF (15 ml) a 0° C se le añadió TBAF (1M en THF, 0,48 ml). Después de 5 min, la reacción se calentó a ta. Después de 2 h, la reacción se inactivó

con agua (25 ml) y se extrajo con DCM/MeOH 9:1 (3x35 ml), y se concentró. El compuesto bruto se purificó por HPLC (50:50 a 0:100 10 mM NH₄CO₃H(ac.)/CH₃CN) para obtener el Ejemplo 49 como un sólido blanco. LC/MS (ESI) m/z 932.6 [M+H]⁺

5 Ejemplo de Referencia 50

(R)-4-(4-((2-(3-ethylbiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((4-((2-hidroxietil)(metil)amino)-1-(feniltio)butan-2-il)amino)-3-trifluorometil)sulfonil)fenil)sulfonil)benzamida

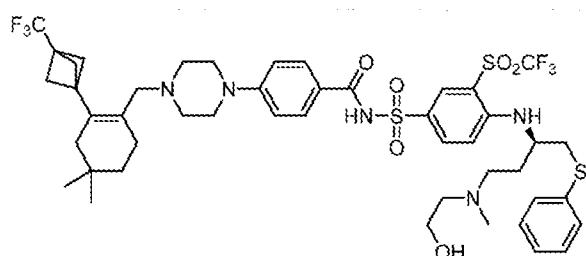


10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65
Paso 1: Se preparó (R)-N-((4-((4-((2-((terc-butildifenilsilil)oxi)etil)(metil)amino)-1-(feniltio)butan-2-il)amino)-3-((trifluorometil)sulfonil)fenil)sulfonil)-4-(4-((2-(3-ethylbiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzamida (Ejemplo 50-1) siguiendo el Procedimiento General B usando el Producto Intermedio 40 y el Producto Intermedio 35. LC/MS (ESI) m/z 1186.0 [M+H]⁺

Paso 2: El Ejemplo 50 se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Paso 2 para el Ejemplo 49 usando el Ejemplo 50-1 en lugar del Ejemplo 49-1. LC/MS (ESI) m/z 946.7 [M+H]⁺

Ejemplo de Referencia 51

(R)-4-(4-((4,4-dimetil-2-(3-(trifluorometil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((4-((2-hidroxietil)(metil)amino)-1-(feniltio)butan-2-il)amino)-3-((trifluorometil)sulfonil)fenil)sulfonil)benzamida



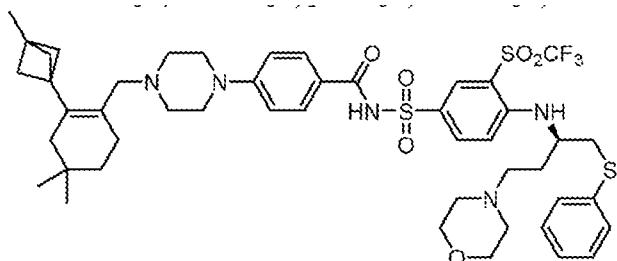
Paso 1: se preparó (R)-N-((4-((4-((2-((terc-butildifenilsilil)oxi)etil)(metil)amino)-1-(feniltio)butan-2-il)amino)-3-((trifluorometil)sulfonil)fenil)sulfonil)-4-(4-((2-(3-ethylbiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzamida (Ejemplo 51-1) siguiendo el Procedimiento General B usando el Producto Intermedio 41 y el Producto Intermedio 35. LC/MS (ESI m/z 1225.9 [M+2H]⁺

Paso 2: A una solución agitada del Ejemplo 51-1 (500 mg, 0,4 mmol) en THF a 0° C se le añadió TBAF (1 M en THF, 0,49 ml). Después de 5 min, la reacción se calentó a ta. Después de 5 h, la reacción se inactivó con agua (25 ml) y con DCM/MeOH 9:1 (3x50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2x15 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, 7-10% de MeOH en DCM) para obtener el Ejemplo 51 (101 mg, 20%, en 2 pasos) como un sólido blanco. LC/MS (ESI) m/z 986.7 [M+H]⁺

Ejemplo de Referencia 52

(R)-4-(4-((4,4-Dimetil-2-(3-metilbiciclo[1.1.1]pentan-1-il)ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((4-morfolino-1-(feniltio)butan-2-il)amino)-3-((trifluorometil)sulfonil)fenil)sulfonil)benzamida

5

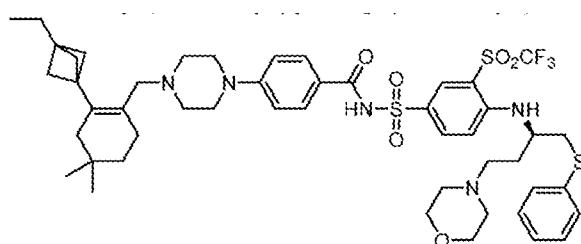


El Ejemplo 52 se preparó siguiendo el Procedimiento General B usando el Producto Intermedio 39 y (R)-4-((4-morfolino-1-(feniltio)butan-2-il)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)bencenosulfonamida. LCMS (ESI) m/z 944.9 [M+H]⁺.

15 Ejemplo de Referencia 53

(R)-4-(4-((2-(3-ethylbicyclo[1.1.1]pentan-1-yl)-4,4-dimethylcyclohex-1-en-1-yl)methyl)piperazin-1-yl)-N-((4-((4-morpholin-4-yl)butan-2-yl)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)phenyl)sulfonamida

20

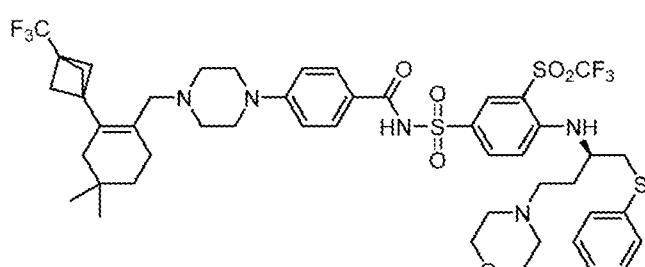


El Ejemplo 53 se preparó siguiendo el Procedimiento General B usando el Producto Intermedio 40 y (R)-4-((4-morfolino-1-(feniltio)butan-2-il)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)bencenosulfonamida. LCMS (ESI) m/z 958.8 [M+H]⁺.

Ejemplo de Referencia 54

35 (R)-4-(4-((4,4-dimethyl-2-(3-(trifluorometil)biciclo[1.1.1]pentan-1-yl)cyclohex-1-en-1-yl)methyl)piperazin-1-yl)-N-((4-((4-morpholin-4-yl)butan-2-yl)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)phenyl)sulfonamida

40

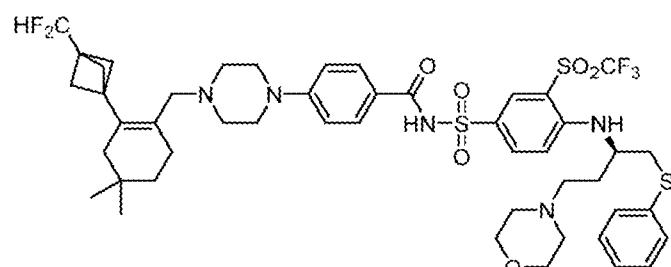


50 El Ejemplo 54 se preparó siguiendo el Procedimiento General B usando el Producto Intermedio 41 y (R)-4-((4-morfolino-1-(feniltio)butan-2-il)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)bencenosulfonamida. LC/MS (ESI) m/z 998,9 [M+H]⁺.

Ejemplo de Referencia 55

55 (R)-4-(4-((2-(3-(difluorometil)biciclo[1.1.1]pentan-1-yl)-4,4-dimethylcyclohex-1-en-1-yl)methyl)piperazin-1-yl)-N-((4-((4-morpholin-4-yl)butan-2-yl)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)phenyl)sulfonamida

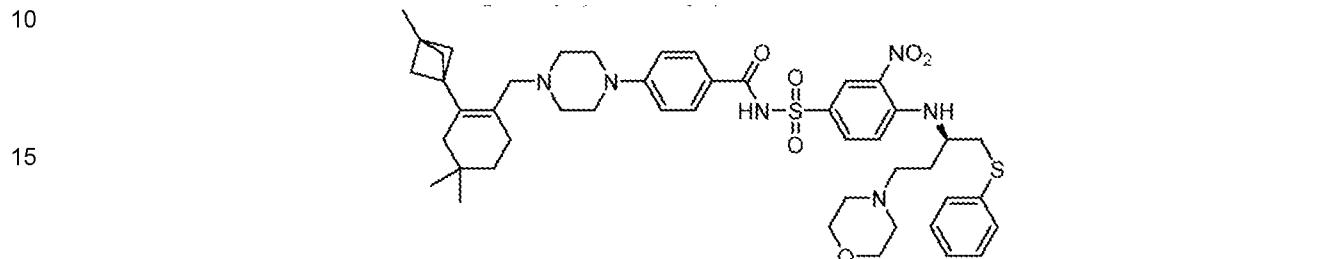
60



El Ejemplo 55 se preparó siguiendo el Procedimiento General B usando el Producto Intermedio 42 y (R)-4-((4-morfolino-1-(feniltio)butan-2-il)amino)-3-((trifluorometil)sulfonil)bencenosulfonamida. LCMS (ESI) m/z 980.9 [M+H]⁺.

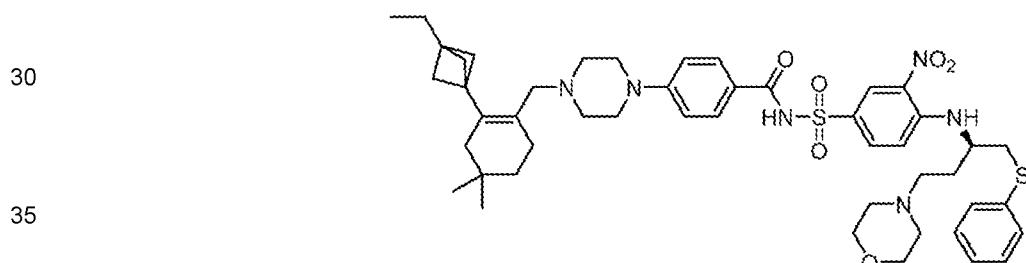
5 Ejemplo de Referencia 56

(R)-4-(4-((4,4-dimetil-2-(3-metilbiciclo[1.1.1]pentan-1-il)ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((4-morfolino-1-(feniltio)butan-2-il)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida



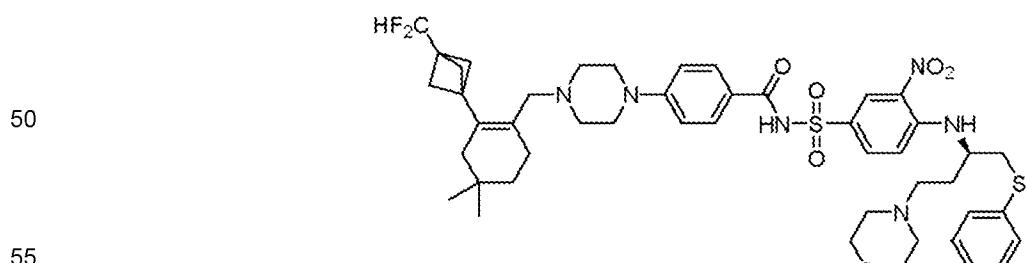
Ejemplo de Referencia 57

25 (R)-4-(4-((2-(3-ethylbiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((4-morfolino-1-(feniltio)butan-2-il)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida



Ejemplo de Referencia 58

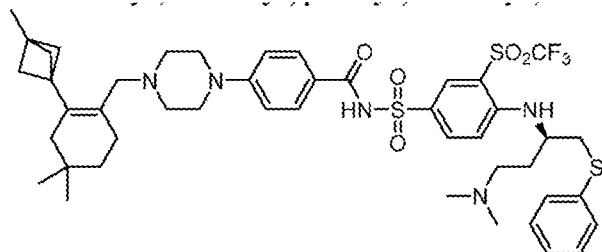
45 (R)-4-(4-((2-(3-(difluorometil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((4-morfolino-1-(feniltio)butan-2-il)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida



Ejemplo de Referencia 59

65

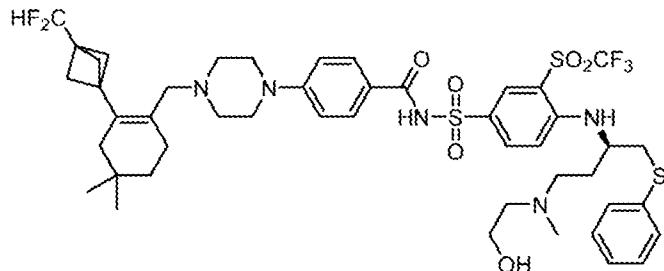
(R)-4-(4-((4,4-dimetil-2-(3-metilbiciclo[1.1.1]pentan-1-il)ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((4-(dimetilamino)-1-(feniltio)butan-2-il)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)fenil)sulfonil)benzamida



El Ejemplo 59 se preparó siguiendo el Procedimiento General B usando el Producto Intermedio 39 y el Producto Intermedio 44. LC/MS (ESI) m/z 902.6 [M+H]⁺.

Ejemplo de Referencia 60

(R)-4-(4-((2-(3-(difluorometil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((2-hidroxietil)(metil)amino)-1-(feniltio)butan-2-il)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)fenil)sulfonil)benzamida

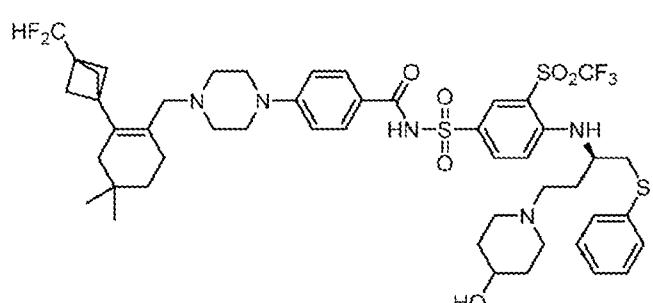


Paso 1: Se preparó (R)-N-((4-((4-((2-((terc-butildifenilsilil)oxi)etil)(metil)amino)-1-(feniltio)butan-2-il)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)fenil)sulfonil)-4-(4-((2-(3-(difluorometil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzamida (Ejemplo 60-1) siguiendo el Procedimiento General B usando el Producto Intermedio 42 y el Producto Intermedio 35. LC/MS (ESI) m/z 1206.5 [M+H]⁺.

Paso 2: A una solución agitada del Ejemplo 60-1 (130 mg, 0,10 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) se le añadió HCl (4M en 1,4 dioxano, 1 ml) seguido de 3 gotas de agua a 0° C. La reacción se calentó a ta, se agitó durante 16 h y después se concentró. La mezcla de la reacción bruta se diluyó con NaHCO₃ sat. ac. y se extrajo con EtOAc (3x25 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, MeOH/DCM) para proporcionar el Ejemplo 60 (30 mg, 29% de rendimiento) como un sólido de color blanquecino. LC/MS (ESI) m/z 968.2 [M+H]⁺.

Ejemplo de Referencia 61

(R)-4-(4-((2-(3-(difluorometil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((4-(4-hidroxipiperidin-1-il)-1-(feniltio)butan-2-il)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)fenil)sulfonil)benzamida

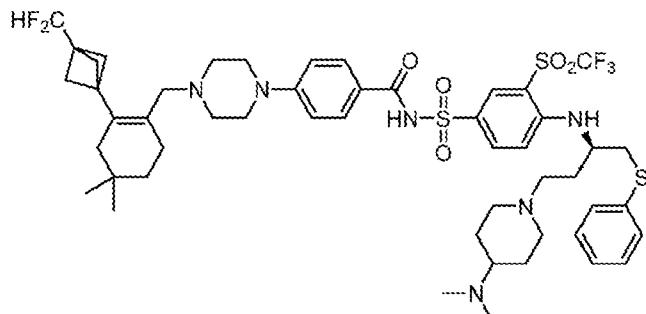


El Ejemplo 61 se preparó siguiendo el Procedimiento General B usando el Producto Intermedio 42 y el Producto Intermedio 37. LC/MS (ESI) m/z 994.6 M+H]⁺.

Ejemplo de Referencia 62

65

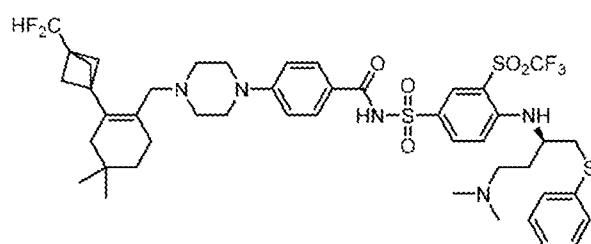
(R)-4-(4-((2-(3-(Difluorometil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-1-(feniltio)butan-2-il)amino)-3-((trifluorometil)sulfonil)fenil)sulfonil)benzamida



El Ejemplo 62 se preparó siguiendo el Procedimiento General B usando el Producto Intermedio 42 y el Producto Intermedio 45. LC/MS (ESI) m/z 1021.2 [M+H]⁺.

Ejemplo de Referencia 63

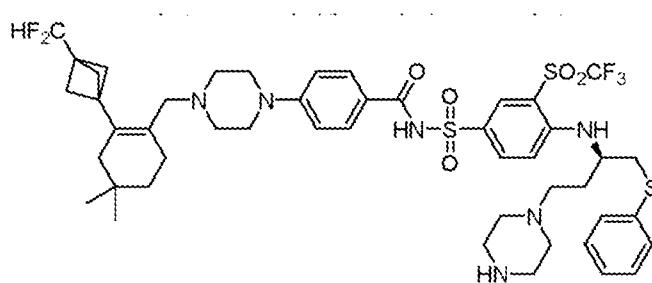
(R)-4-(4-((2-(3-(difluorometil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((4-(dimetilamino)-1-(feniltio)butan-2-il)amino)-3-((trifluorometil)sulfonil)fenil)sulfonil)benzamida



El Ejemplo 63 se preparó siguiendo el Procedimiento General B usando el Producto Intermedio 42 y el Producto Intermedio 44. LCMS (ESI) m/z 938.4 [M+H]⁺.

Ejemplo de Referencia 64

(R)-4-(4-((2-(3-(difluorometil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((1-(feniltio)-4-(piperazin-1-il)butan-2-il)amino)-3-((trifluorometil)sulfonil)fenil)sulfonil)benzamida

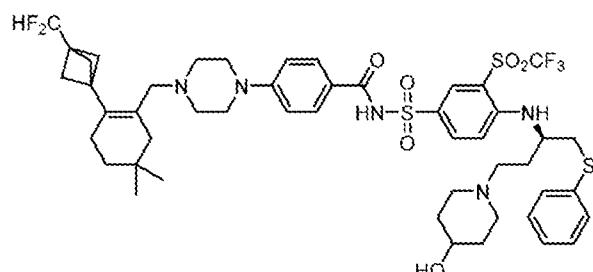


Paso 1: Se preparó 4-(3-((4-(N-(4-(4-((2-(3-(difluorometil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)sulfamoil)-2-((trifluoro-metil)sulfonil)fenil)amino)-4-(feniltio)butil)piperazin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (Ejemplo 64-1) siguiendo el Procedimiento General B usando el Producto Intermedio 42 y el Producto Intermedio 46. LC/MS (ESI) m/z 1079.3 [M+H]⁺

Paso 2: A una solución agitada del Ejemplo 64-1 (350 mg, 0,32 mmol) en Et₂O (5 ml) a 0° C, se le añadió HCl (2M en Et₂O, 2,0 ml). La reacción se calentó hasta ta y se agitó durante 16 h. La reacción se concentró, se diluyó con agua enfriada con hielo, se basificó con NaHCO₃ sat. ac. (10 ml) y se extrajo con MeOH al 10% en DCM (3x30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhídrido, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó por HPLC (de 30:70 a 1:99 10 mM de NH₄CO₃H(ac.)/CH₃CN) para proporcionar el Ejemplo 64 (14 mg, 4% de rendimiento) como un sólido blanquecino. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.32 (br s, 2H), 8.02 (s, 1H), 7.91 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.68 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.34-7.23 (m, 4H), 7.19-7.15 (m, 1H), 6.83-6.75 (m, 3H), 6.66 (d, J=8.8 Hz, 1H), 5.97 (t, J=56.8 Hz, 1H), 3.97 (br s, 1H), 3.26-3.23 (m, 2H), 3.15-3.10 (m, 4H), 3.02-2.90 (m, 6H), 2.52-2.50 (m, 2H), 2.40-2.23 (m, 8H), 2.10-1.83 (m, 9H), 1.67 (s, 3H), 1.23 (t, J=6.4 Hz, 2H), 0.82 (s, 6H); LC/MS (ESI) m/z 979.4 [M+H]⁺.

Ejemplo de Referencia 65

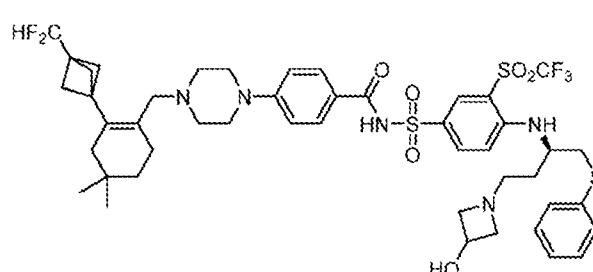
(R)-4-((2-(3-(difluorometil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((4-5
hidroxipiperidin-1-il)-1-(feniltio)butan-2-il)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)fenil)sulfonil)benzamida



El Ejemplo 65 se preparó siguiendo el Procedimiento General B usando el Producto Intermedio 56 y el Producto Intermedio 37. LC/MS (ESI) m/z 994.4 [M+H]⁺.

Ejemplo de Referencia 66

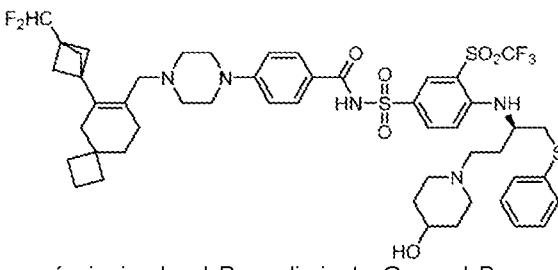
(R)-4-((2-(3-(difluorometil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((4-3-5
hidroxazetidin-1-il)-1-(feniltio)butan-2-il)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)fenil)sulfonil)benzamida



El Ejemplo 66 se preparó siguiendo el Procedimiento General B usando el Producto Intermedio 42 y el Producto Intermedio 57. LCMS (ESI) m/z 966.5 [M+H]⁺.

Ejemplo de Referencia 67

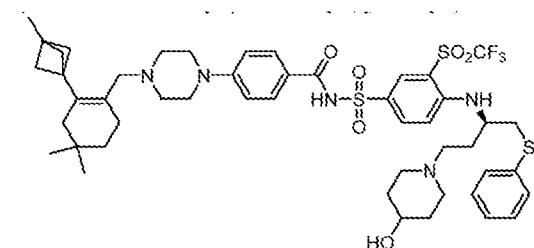
(R)-4-((4-(6-(3-(difluorometil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)espiro[3.5]non-6-en-7-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((4-4-5
hidroxipiperidin-1-il)-1-(feniltio)butan-2-il)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)fenil)sulfonil)benzamida



El Ejemplo 67 se preparó siguiendo el Procedimiento General B usando el Producto Intermedio 58 y el Producto Intermedio 37. LC/MS (ESI) m/z 1006.5 [M+H]⁺.

Ejemplo de Referencia 68

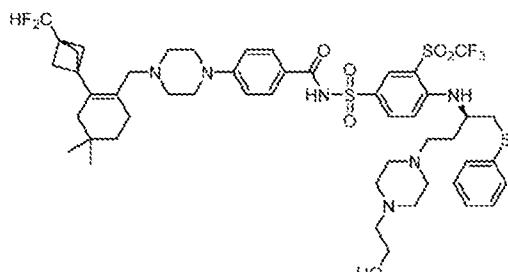
(R)-4-((4,4-dimetil-2-(3-metilbiciclo[1.1.1]pentan-1-il)ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((4-4-5
hidroxipiperidin-1-il)-1-(feniltio)butan-2-il)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)fenil)sulfonil)benzamida



El Ejemplo 68 se preparó siguiendo el Procedimiento General B usando el Producto Intermedio 37 y el Producto Intermedio 39. LC/MS (ESI) m/z 958.2 [M+H]⁺.

Ejemplo de Referencia 69

(R)-4-(4-((2-(3-(difluorometil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)-1-(feniltio)butan-2-il)amino)-3-((trifluorometil)sulfonil)fenil)sulfonil)benzamida

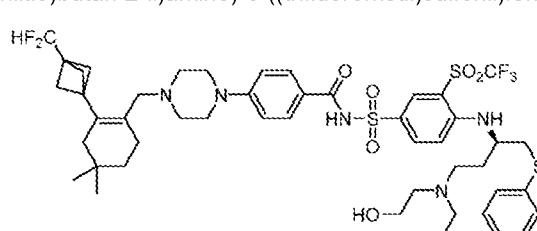


Paso 1: Se preparó (R)-N-((4-((4-(2-((terc-butildifenilsilil)oxi)etyl)piperazin-1-il)-1-(feniltio)butan-2-il)amino)-3-((trifluorometil)sulfonil)fenil)sulfonil)-4-(4-((2-(3-(difluorometil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzamida (Ejemplo 69-1) siguiendo el Procedimiento General B usando el Producto Intermedio 42 y el Producto Intermedio 59. LC/MS (ESI) m/z 631.6 [M+2H]⁺

Paso 2: A una solución agitada del Ejemplo 69-1 (250 mg, 0,198 mmol) en 1,4-dioxano se le añadió HCl (4M en 1,4 dioxano, 1,5 ml) seguido de 3 gotas de agua a 0° C. La reacción se calentó a ta, se agitó durante 16 h y después se concentró. La mezcla de la reacción bruta se diluyó con NaHCO₃ sat. ac. y se extrajo con DCM:MeOH 9:1 (3x30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó por HPLC (10 mM NH₄OAc(ac):CH₃CN) para proporcionar el compuesto del título (22 mg, 11% de rendimiento) como un sólido blanquecino. LC/MS (ESI) m/z 1023.3 [M+H]⁺.

Ejemplo de Referencia 70

(R)-4-(4-((2-(3-(difluorometil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((4-ethyl(2-hidroxietil)amino)-1-(feniltio)butan-2-il)amino)-3-((trifluorometil)sulfonil)fenil)sulfonil)benzamida

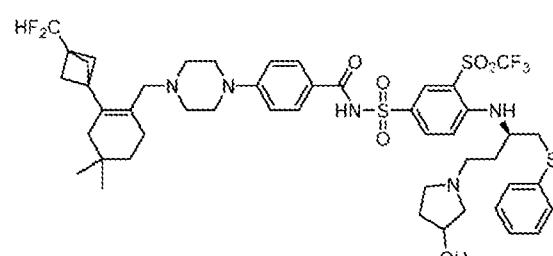


Paso 1: Se preparó (R)-N-((4-((2-((terc-butildifenilsilil)oxi)etyl)ethyl)amino)-1-(feniltio)butan-2-il)amino)-3-((trifluorometil)sulfonil)fenil)sulfonil)-4-(4-((2-(3-(difluorometil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzamida (Ejemplo 70-1) siguiendo el Procedimiento General B usando el Producto Intermedio 42 y el Producto Intermedio 60. LC/MS (ESI) m/z 611.3 [M+2H]⁺

Paso 2: El Ejemplo 70 se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 69 usando el Ejemplo 70-1 en lugar del Ejemplo 69-1. LC/MS (ESI) m/z 982.5 [M+H]⁺.

Ejemplo de Referencia 71

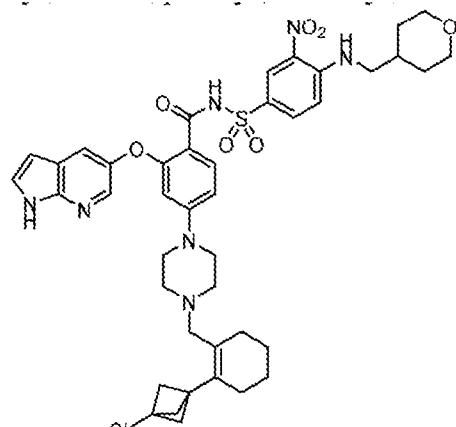
(R)-N-((4-((4-((2-((terc-butildifenilsilil)oxi)etyl)ethyl)amino)-1-(feniltio)butan-2-il)amino)-3-((trifluorometil)sulfonil)fenil)sulfonil)-4-(4-((2-(3-(difluorometil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzamida



El Ejemplo 71 se preparó siguiendo el Procedimiento General B usando el Producto Intermedio 42 y el Producto Intermedio 61. LCMS (ESI) m/z 980.4 [M+H]⁺.

Ejemplo 72

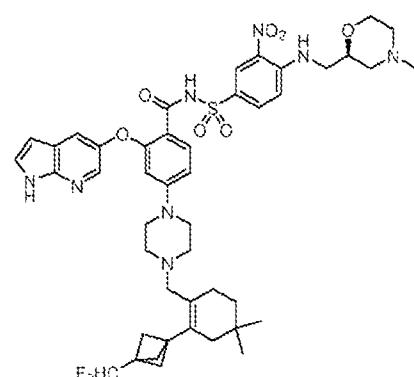
2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)oxi)-4-(4-((2-(3-clorobiciclo[1.1.1]pentan-1-il)ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)amino)fenil)sulfonil)benzamida



El Ejemplo 72 se preparó siguiendo el Procedimiento General A usando el Producto Intermedio 62 y 3-nitro-4-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)amino)bencenosulfonamida. LCMS (ESI) m/z 830.8 [M+H]⁺.

Ejemplo 73

(R)-2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)oxi)-4-(4-((2-(3-difluorometil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-(((4-metilmorfolin-2-il)metil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida



El Ejemplo 73 se preparó siguiendo el Procedimiento General B usando el Producto Intermedio 30 y el Producto Intermedio 17A. La estereoquímica absoluta se asignó arbitrariamente. LCMS (ESI) m/z 445.5 [M+2H]⁺.

Ejemplos 74-97

Los ejemplos 74-97, con los nombres químicos y las estructuras mostradas en las FIGS. 3, 4A y 4B, se preparan de acuerdo con los métodos descritos en la presente. Se obtienen resultados similares.

Ejemplo A

Ensayo de unión a la familia de proteínas ABcl-2

La unión a las proteínas Bcl-2 y Bcl-X_L se evaluó usando la plataforma Bcl2scanTM. Las cepas de fagos T7 que muestran proteínas BCL2 se cultivaron en paralelo en bloques de 24 pocillos en un huésped de *E. coli* derivado de la cepa BL21. El *E. coli* se cultivó hasta la fase logarítmica y se infectó con fago T7 de una reserva congelada (multiplicidad de infección=0,4) y se incubó con agitación a 32° C hasta la lisis (90-150 minutos). Los lisados se centrifugaron (5.000 x g) y se filtraron (0,2 µm) para eliminar los restos celulares. Las perlas magnéticas recubiertas de estreptavidina se trataron con ligando peptídico BIM biotinilado durante 30 minutos a temperatura ambiente para

generar resinas de afinidad para ensayos de BCL2. Las perlas ligadas se bloquearon con un exceso de biotina y se lavaron con tampón de bloqueo (SeaBlock (Pierce), 1% de BSA, 0,05% de Tween 20, 1 mM DTT) para eliminar el ligando no unido y reducir la unión no específica de fagos. Las reacciones de unión se ensamblaron combinando proteínas BCL2, perlas de afinidad ligadas y compuestos de ensayo en tampón de unión 1x (20% de SeaBlock, 0,17xPBS, 0,05% de Tween 20, 6 mM DTT). Los compuestos de prueba se prepararon como reservas 100x en DMSO al 100%. Los Kd se determinaron usando una serie de dilución de compuestos de tres veces de 11 puntos con un punto de control de DMSO. Todos los compuestos para las mediciones de Kd se distribuyeron por transferencia acústica en DMSO al 100%. A continuación, los compuestos se diluyeron directamente en los ensayos de tal manera que la concentración final de DMSO fuera del 0,9%. Todas las reacciones se realizaron en placas de polipropileno de 384 pocillos. Cada una tenía un volumen final de 0,02 ml. Las placas de ensayo se incubaron a temperatura ambiente con agitación durante 1 hora y las perlas de afinidad se lavaron con tampón de lavado (1x PBS, 0,05% de Tween 20, 2 μ M de ligando de afinidad no biotinilado) y se incubaron a temperatura ambiente con agitación durante 30 minutos. La concentración de BCL2 en los eluidos se midió mediante qPCR. Las constantes de unión (Kds) se calcularon con una curva de respuesta a la dosis usando la ecuación de Hill:

$$15 \quad \text{Respuesta} = \text{Fondo} \cdot \frac{\text{Señal} - \text{Fondo}}{1 + (Kd^{\text{Pendiente de Hill}})^{\text{Pendiente de Hill}} / \text{Dosis}^{\text{Pendiente de Hill}}}$$

La pendiente de Hill se fijó en -1.

20 Las curvas se ajustaron usando un ajuste no lineal de mínimos cuadrados con el algoritmo de Levenberg-Marquardt. Los resultados se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1

Ejemplo	Bcl-2 Kd (nM)	Bcl-X _L Kd (nM)
1	A	C
9	A	C
10	A	C
11	A	C
13	A	C
15	A	C
16*	A	C
17	A	B
20	A	C
23	A	C
25	A	C
26*	A	C
27	A	C
28	A	C
30	A	C
31*	A	C
32	A	C
33	A	C
34	A	C
35	A	C
36*	A	B
38	A	B
39	B	C
40	A	C
47*	C	B
48*	B	B
ABT-199	A	B
ABT-263	B	B

Ensayo de unión de Bcl-2 (Kd). A una única Kd \leq 10 nM; B una única Kd $>$ 10nM y $<$ 100nM; C= una única Kd \geq 100 nM; *ejemplos de referencia.

Ejemplo B

Ensayo de fluorescencia homogénea resuelta en el tiempo (HTRF) de Bcl-2/Bcl-X_L

5 También se evaluó la unión a las proteínas Bcl-2 y Bcl-X_L usando un ensayo HTRF. Antecedentes: FAM-Bak/Bad se une al bolsillo superficial de la familia de proteínas Bcl-2. Esta unión puede monitorizarse mediante señales HTRF entre el anti-GST-Tb y el péptido FAM usando proteínas Bcl etiquetadas con GST. Condiciones del ensayo: Bcl-2: Bcl-2 4 nM, péptido FAM-Ba 100 nM, Bcl-X_L: Bcl-X_L3 nM, péptido FAM-Bad 40 nM en K Fosfato 20 mM, pH 7,5, NaCl 50 mM, EDTA 1 mM, 0,005% de Triton X-100 y 1% de DMSO (final). Procedimiento de ensayo: Los compuestos se probaron en modo IC₅₀ de 10 dosis, por separado, con dilución en serie de 3 veces partiendo de 10 μ M o 1 μ M. Las soluciones madre de los compuestos se añadieron a la solución proteica usando tecnología Acústica. A continuación, los compuestos se incubaron con la proteína durante 10 min a temperatura ambiente. Se añadió el péptido marcado con FAM respectivo y se incubó durante otros 10 min y luego se añadió anti-GST-Tb. Después de 60 min a ta, se midió la relación de la señal de fluorescencia HTRF. Los ajustes de las curvas se realizaron en GraphPad Prism 4 con "respuesta a dosis sigmoidal (pendiente variable)"; 4 parámetros con pendiente de Hill. Los resultados se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2

Ejemplo	Bcl-2 IC ₅₀ (nM)	Bcl-X _L IC ₅₀ (nM)
15	A	C
20	A	C
34	A	B
46	A	A
48	A	A
49	A	A
50	A	A
55	A	A
58	A	A
59*	A	A
60*	A	A
61*	A	A
62*	A	A
63*	A	A
64*	A	A
67*	A	A
69*	A	A
70*	A	A
ABT-199	A	B
ABT-263	A	A

50 Ensayo de unión a Bcl-2 (IC₅₀): A = una única IC(50) \leq 10 nM; B = una única IC₅₀ > 10 nM y <100 nM; C = una única IC₅₀ \geq 100 nM; * ejemplos de referencia

Ejemplo C

55 Ensayo de proliferación celular de RS4;11 y NCI-H1963

La proliferación celular se midió mediante el ensayo de viabilidad celular luminiscente CellTiter-Glo®. El ensayo implicaba la adición de un único reactivo (Reactivo CellTiter-Glo®) directamente a las células cultivadas en medio suplementado con suero. Las células RS4;11 (ATCC, CRL-1873) se cultivaron de acuerdo con las recomendaciones del ATCC y se sembraron a 50.000 células por pocillo. Las células NCI-H1963 (ATCC CRL-5982) se cultivaron de acuerdo con las recomendaciones de la ATCC y se sembraron a 12.000 células por pocillo.

65 Cada compuesto evaluado se preparó como solución madre de DMSO (10 mM). Los compuestos se probaron por duplicado en cada placa, con una curva de dilución en serie de 10 puntos (dilución 1:3). El tratamiento con compuestos (1,0 μ l) se añadió desde la placa de dilución de compuestos a la placa de células. La concentración más

alta del compuesto fue de 10 μ M (final), con una concentración final de DMSO del 0,1%. A continuación, las placas se incubaron a 37° C, 5% de CO₂. Después de 48 h de tratamiento con el compuesto para RS4;11 o 72 h para NCI-H1963, las placas de células se equilibraron a ta durante aproximadamente 30 minutos. Se añadió a cada pocillo una cantidad de volumen equivalente de reactivo CellTiter-Glo® (40 μ l). Las placas se mezclaron durante 2 minutos en un agitador orbital para inducir la lisis celular y luego se incubaron a temperatura ambiente durante 10 minutos para estabilizar la señal luminiscente. La luminiscencia se registró usando un lector de placas Envision de acuerdo con el protocolo CellTiter-Glo. La IC₅₀ de cada compuesto se calculó usando GraphPad Prism mediante un análisis de regresión no lineal. Los valores de IC₅₀ se proporcionan en la Tabla 3.

Tabla 3

Nº de Ejemplo	RS4;11 (nM)	H1963 (nM)	Nº de Ejemplo	RS4;11 (nM)	H1963 (nM)
1	A		39	A	
2	A		40	A	
3	B		41		
4	B		42	A	
5	B		43	B	
6*	C		44		
7*	C		45*	C	
8*	B		46*	B	
9	A		47*	C	
10	A		48*	B	
11	A		49*	B	
12	A		50*	B	
13	A		51*	B	
14	A		52*	B	
15	A		53*	C	
16*	A		54*	C	
17	A		55*	B	
18	A		56*	C	B
19	A		57*	C	C
20	A		58*	B	
21	B		59*	B	B
22*	A		60*	A	B
23	A		61*	A	A
24	A		62*	B	A
25	A		63*	A	A
26*	A		64*	B	C
27	A		65*		B
28	A		66*		
29	A		67*	B	
30	A		68*	B	A
31*	A		69*		B
32	A		70*	B	C
33	A		71*		B
34	A		72	C	
35	A		73		
36*	A		ABT-199	A	C
37	A		ABT-263	A	A
38	A				

Para IC_{50} de RS4;11 CTG: A = una única $IC_{50} \leq 100$ nM; B = una única $IC_{50} > 100$ nM y <1000 nM; C = una única $IC_{50} \geq 1000$ nM. Para IC_{50} de H1963 CTG: A = una única $IC_{50} \leq 500$ nM; B = una única $IC_{50} > 500$ nM y <1000 nM; C = una única $IC_{50} \geq 1000$ nM.

5 Ejemplo D

Medición de la liberación de caspasas en células CD4 infectadas por el VIH-1 (cepa IIIB) y simuladas

10 Las células T CD4 primarias se purificaron mediante selección negativa, usando el cóctel de enriquecimiento de células T CD4 humanas RosetteSep (Stemcell Technologies) o un kit de aislamiento de células T CD4+ humanas EasySep (Stemcell Technologies) según el protocolo del fabricante. Se aislaron células T CD4 primarias y se activaron con IL-2 50 UI/ml y fitohemaglutinina (PHA) 1 μ g/ml durante 48 horas. A continuación, las células se infectaron con una reserva vírica de VIH-1_{IIIB} (Programa de Reactivos contra el SIDA de los NIH) durante 3-6 horas con 6 μ g/ml de Polybrene (Sigma-Aldrich), se lavaron y se volvieron a suspender con RPMI completo e IL-2 durante 48 horas. Las células se trataron con compuestos como soluciones madre de 100 μ M y 300 μ M DMSO o DMSO. La muerte celular se midió usando un sistema IncuCyte (Essen BioScience) y el reactivo de ensayo de apoptosis IncuCyte Caspase 3/7 Green (número de catálogo 4440, Essen BioScience). El análisis de los datos se realizó usando el software IncuCyte Zoom (2018A). El análisis estadístico se realizó usando GraphPad Prism. Los resultados se representan como error estándar (SE). Los cambios de veces para el análisis del área bajo la curva se compararon mediante pruebas t múltiples. Los valores de P de menos de 0,05 se consideraron estadísticamente significativos. Los resultados de este ensayo se resumen en la FIG. 5 e indican que los Ejemplos 34 y 36 muestran selectividad en la eliminación del VIH frente a las células infectadas de manera simulada.

25

30

35

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene la estructura:

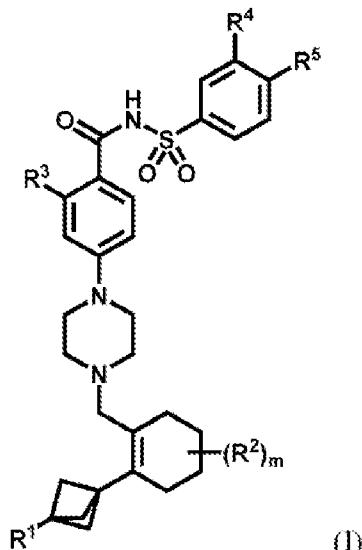
5

10

15

20

25



en donde:

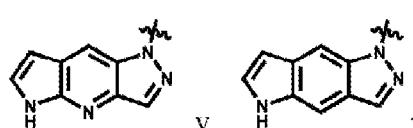
30

R¹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, un alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, un haloalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, un cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o no sustituido, un alcoxi C₁-C₆ sustituido o no sustituido, una mono-alquilamina C₁-C₆ no sustituida y una di-alquilamina C₁-C₆ no sustituida; cada R² se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno, un alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, un haloalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido y un cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o no sustituido; o

35

cuando m es 2 o 3, cada R² se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno, un alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, un haloalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido y un cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o no sustituido, o dos grupos R² tomados junto con el átomo o átomos a los que están unidos forman un cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o no sustituido o un heterociclico de 3 a 6 miembros sustituido o no sustituido; R³ se selecciona entre, X-R^{3A},

40



45

R^{3A} es un heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido o no sustituido;

R⁴ se selecciona del grupo que consiste en NO₂, S(O)R⁶, SO₂R⁶, halógeno, ciano y un haloalquilo C₁-C₆ no sustituido;

R⁵ es -X¹-(Alk¹)_n-R⁷;

50

Alk¹ se selecciona entre un alqueno C₁-C₄ no sustituido y un alqueno C₁-C₄ sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre flúor, cloro, un alquilo C₁-C₃ no sustituido y un haloalquilo C₁-C₃ no sustituido;

R⁶ se selecciona del grupo que consiste en un alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, un haloalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido y un cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o no sustituido;

55

R⁷ se selecciona entre un cicloalquilo C₃-C₁₀ sustituido o no sustituido y un heterociclico de 3 a 10 miembros sustituido o no sustituido;

m es 0, 1, 2 y 3;

n se selecciona entre 0 y 1;

X¹ es -NH-; y

60

X se selecciona del grupo que consiste en -O-, -S- y -NH-;

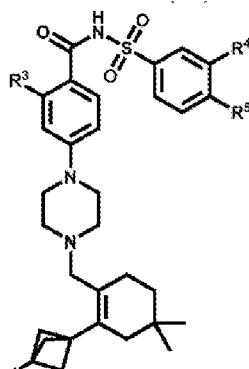
en donde cicloalquilo se refiere a un sistema de anillos hidrocarbonados mono- o multicíclicos completamente saturados que, cuando se componen de dos o más anillos, los anillos pueden unirse entre sí de manera fusionada, con puente o espiro; y

65

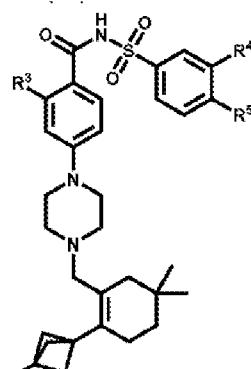
en donde heterociclico se refiere a sistemas de anillos monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos de tres a 18 miembros en donde los átomos de carbono junto con de 1 a 5 heteroátomos constituyen dicho sistema de

anillos que, cuando se compone de dos o más anillos, los anillos pueden unirse entre sí de manera fusionada, con puente o espiro.

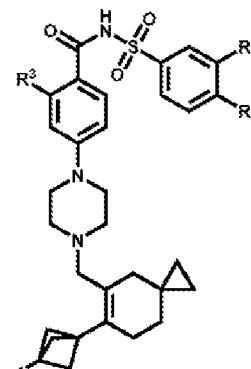
- 5 2. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R¹ es -CH₂F o -CF₃.
- 10 3. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R¹ es -CHF₂.
- 15 4. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R¹ no es -CH₂F, -CHF₂ o -CF₃.
- 20 5. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde m es 1, 2 o 3.
- 25 6. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada R² es independientemente un alquilo C₁-C₆ no sustituido o un R² es un alquilo C₁-C₆ no sustituido y cualquier otro R², si está presente, se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno, un alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, un haloalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido y un cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o no sustituido.
- 30 7. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-6, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde m es 2; y cada R² es un metilo no sustituido.
- 35 8. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde m es 0.
- 40 9. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde dos grupos R² tomados junto con el átomo o átomos a los que están unidos forman un cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o no sustituido, preferiblemente un ciclopropilo no sustituido o un heterociclo de 3 a 6 miembros sustituido o no sustituido.
- 45 10. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-9, que es también un compuesto de Fórmula (Ia), Fórmula (Ib), Fórmula (Ic) o Fórmula (Id):



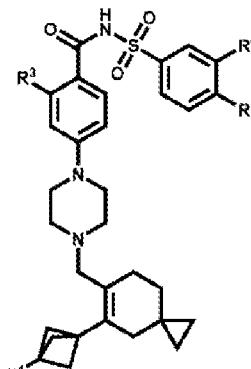
(Ia)



(Ib)



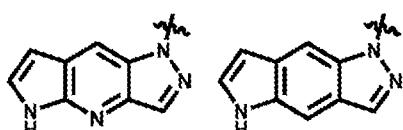
(Ic)



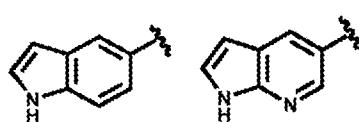
(Id)

o sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores.

- 55 11. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en donde R³ es



60 o X-R^{3A}, en donde X es -O- -S- o -NH- y R^{3A} es

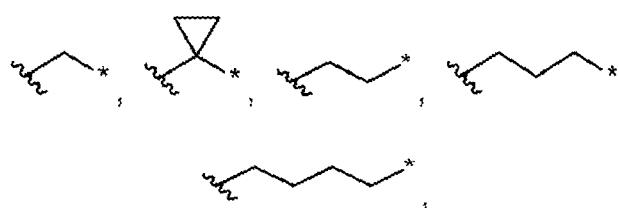


o un heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido X-R^{3A}.

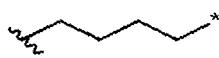
5 12. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-11, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R⁴ es NO₂, ciano, halógeno, S(O)R⁶, SO₂R⁶, o un haloalquilo C₁-C₆ no sustituido, preferiblemente -CF₃.

10 13. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R⁶ es un alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, un cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o no sustituido, o un haloalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, preferiblemente -CF₃.

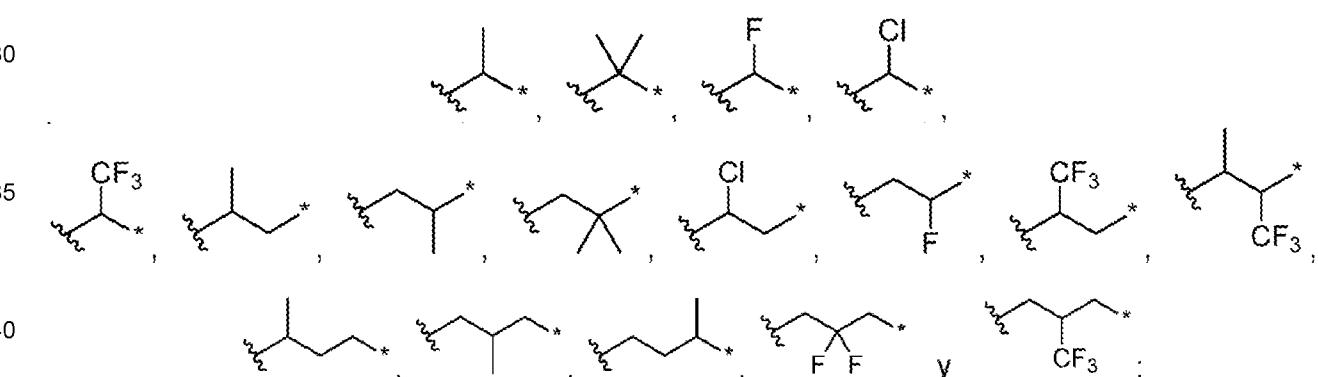
15 14. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-13, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Alk¹ es -(CH₂)₁₋₄-* no sustituido, para el que "/*" representa el punto de unión a R⁷, se selecciona entre



20 y



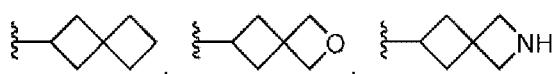
25 para el que "/*" representa el punto de unión a R⁷ o se selecciona entre:



40 n es 0 o 1; y R⁷ es un cicloalquilo C₃-C₁₀ sustituido o no sustituido, un espirocicloalquilo C₆-C₁₀ sustituido o no sustituido, un heterociclico de 3 a 10 miembros sustituido o no sustituido, o un espiroheterociclico de 6 a 10 miembros sustituido o no sustituido.

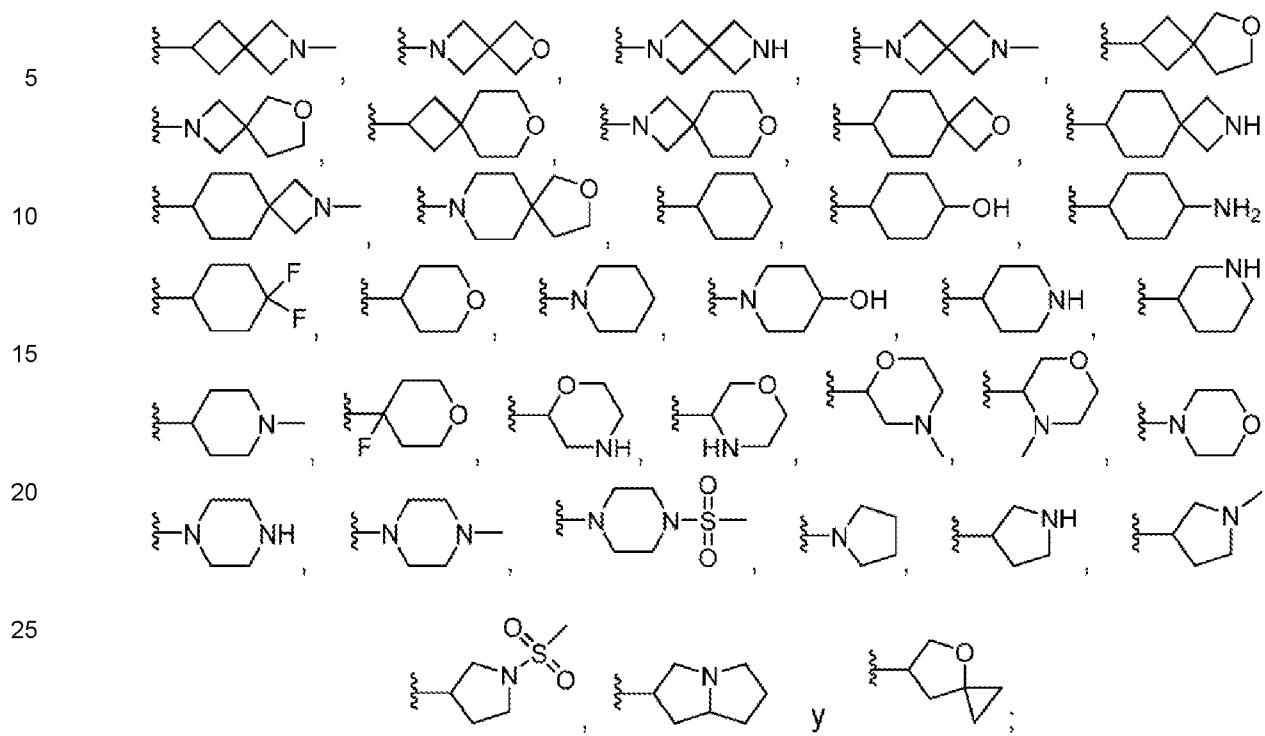
45 15. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-14, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R⁷ está sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de un alquilo C₁-C₆ no sustituido, un alcoxi C₁-C₆ no sustituido, flúor, cloro, hidroxi y -SO₂-(alquilo C₁-C₆ no sustituido).

50 16. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-14, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R⁷ se selecciona entre:



60

65



17. El compuesto de la Reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

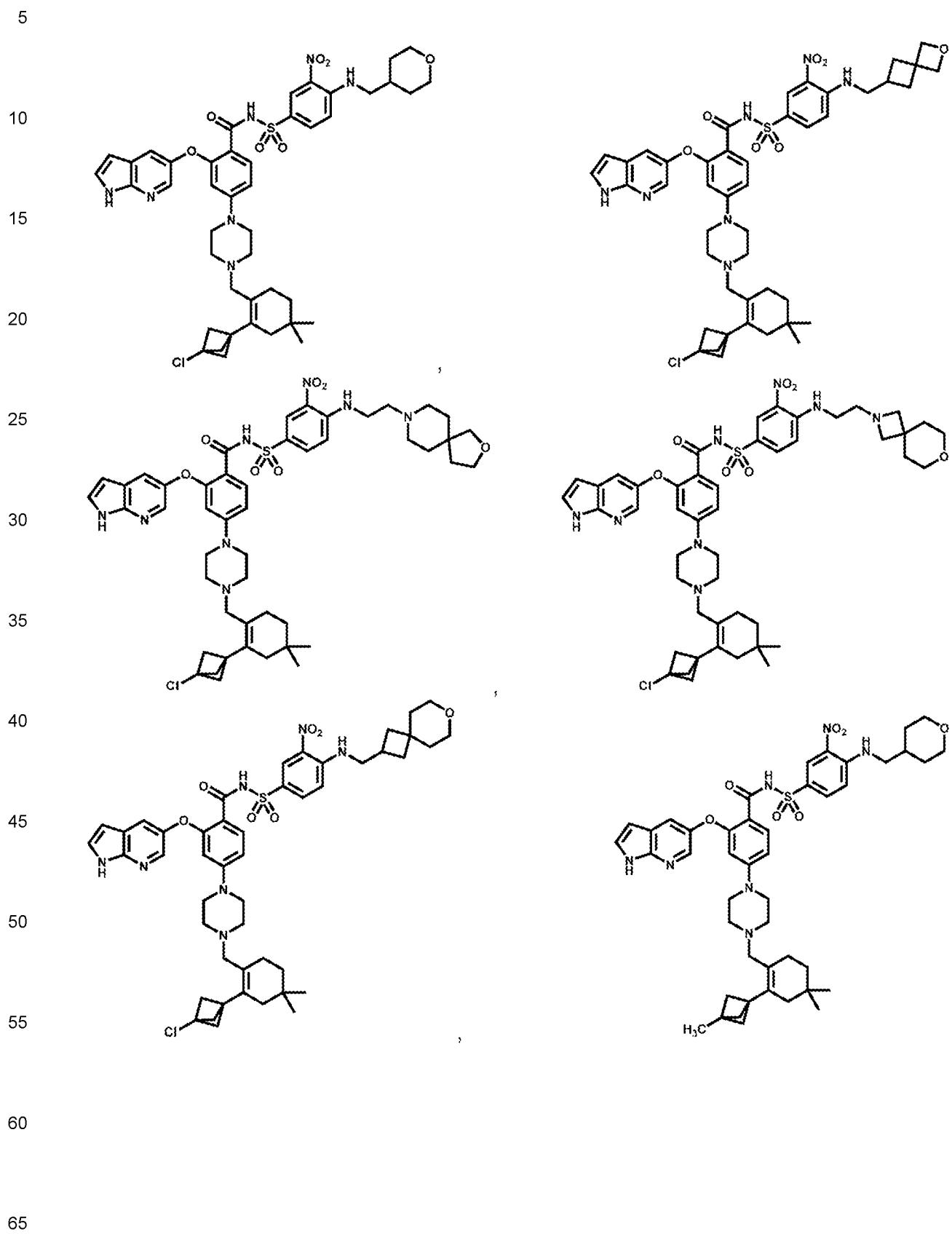
45

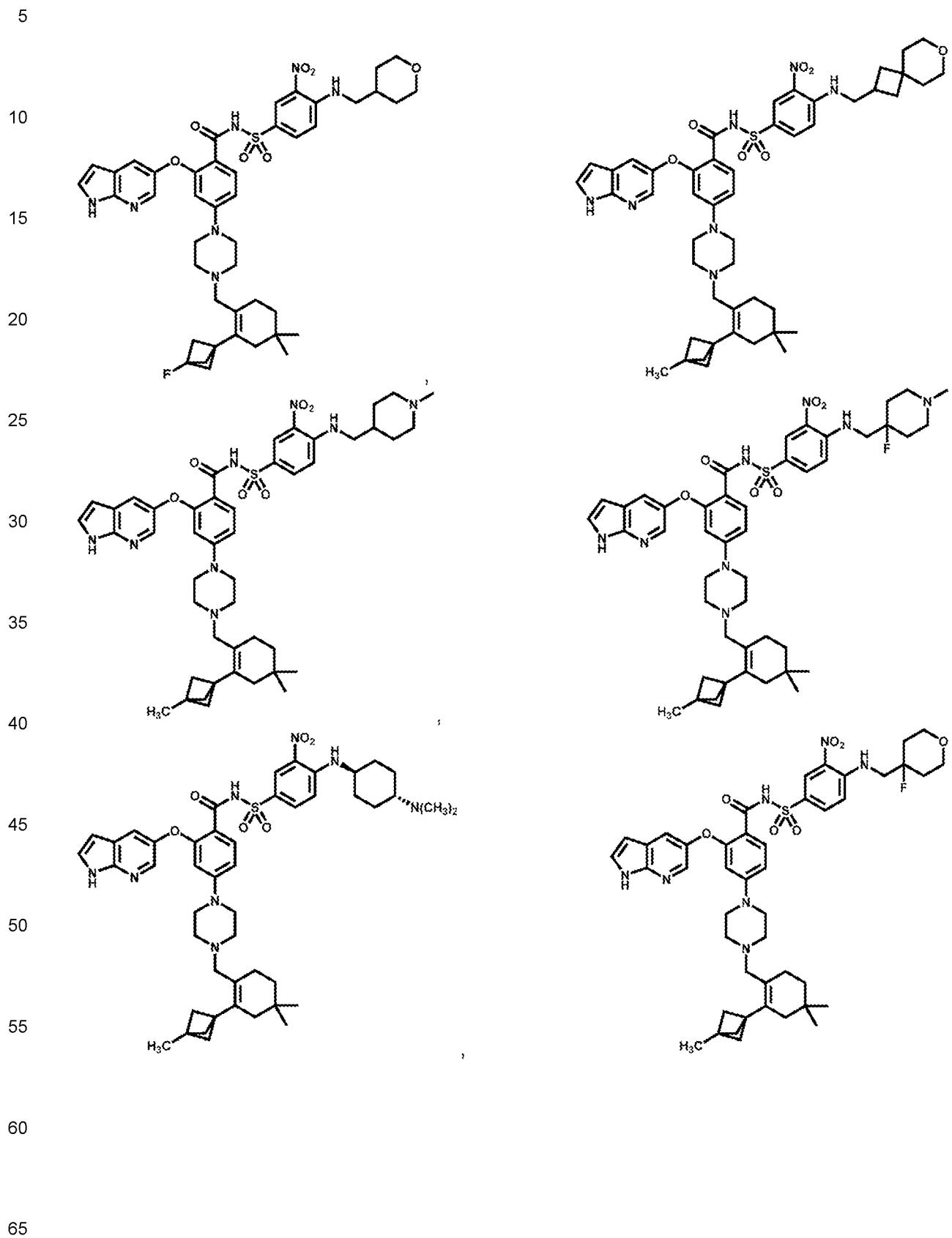
50

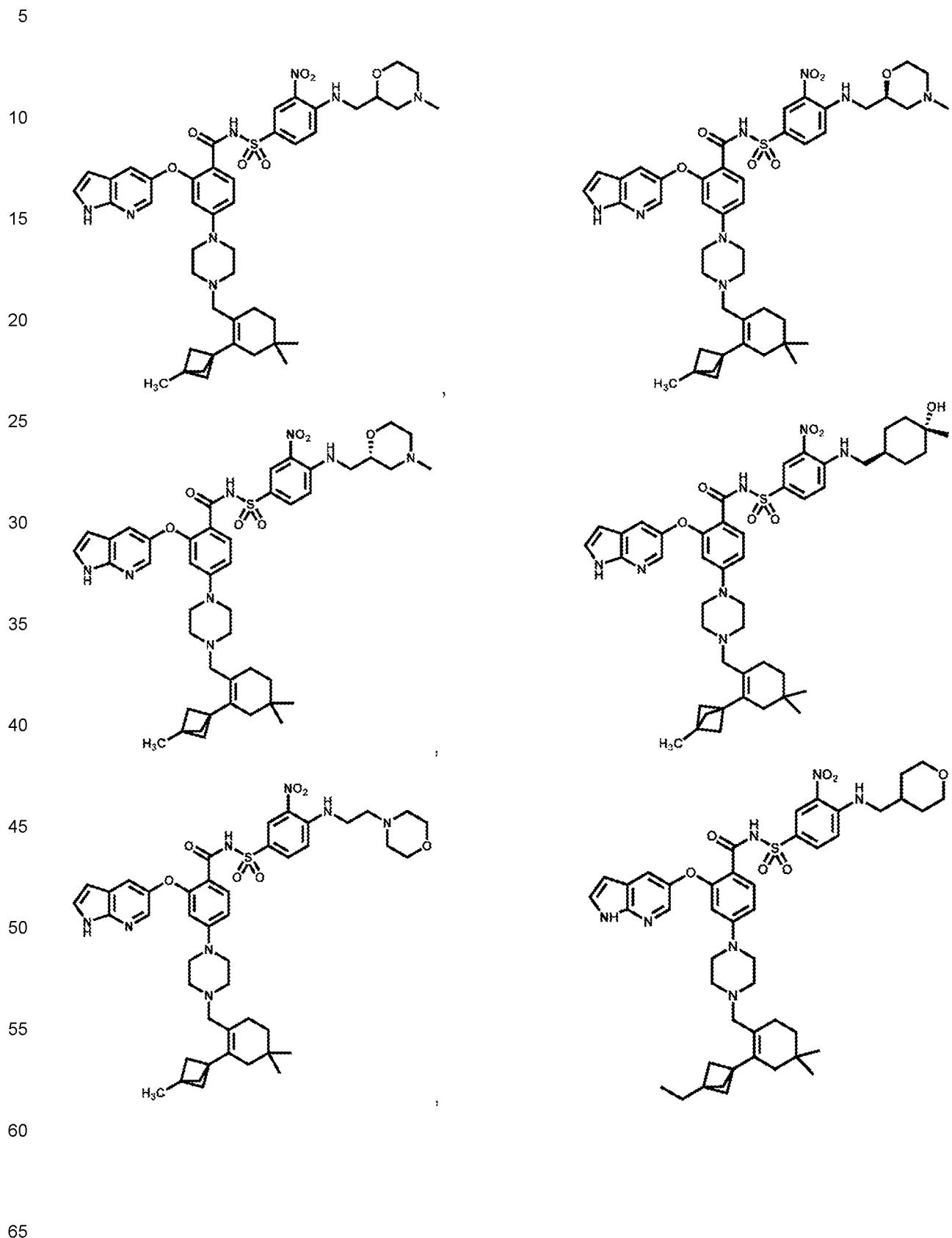
55

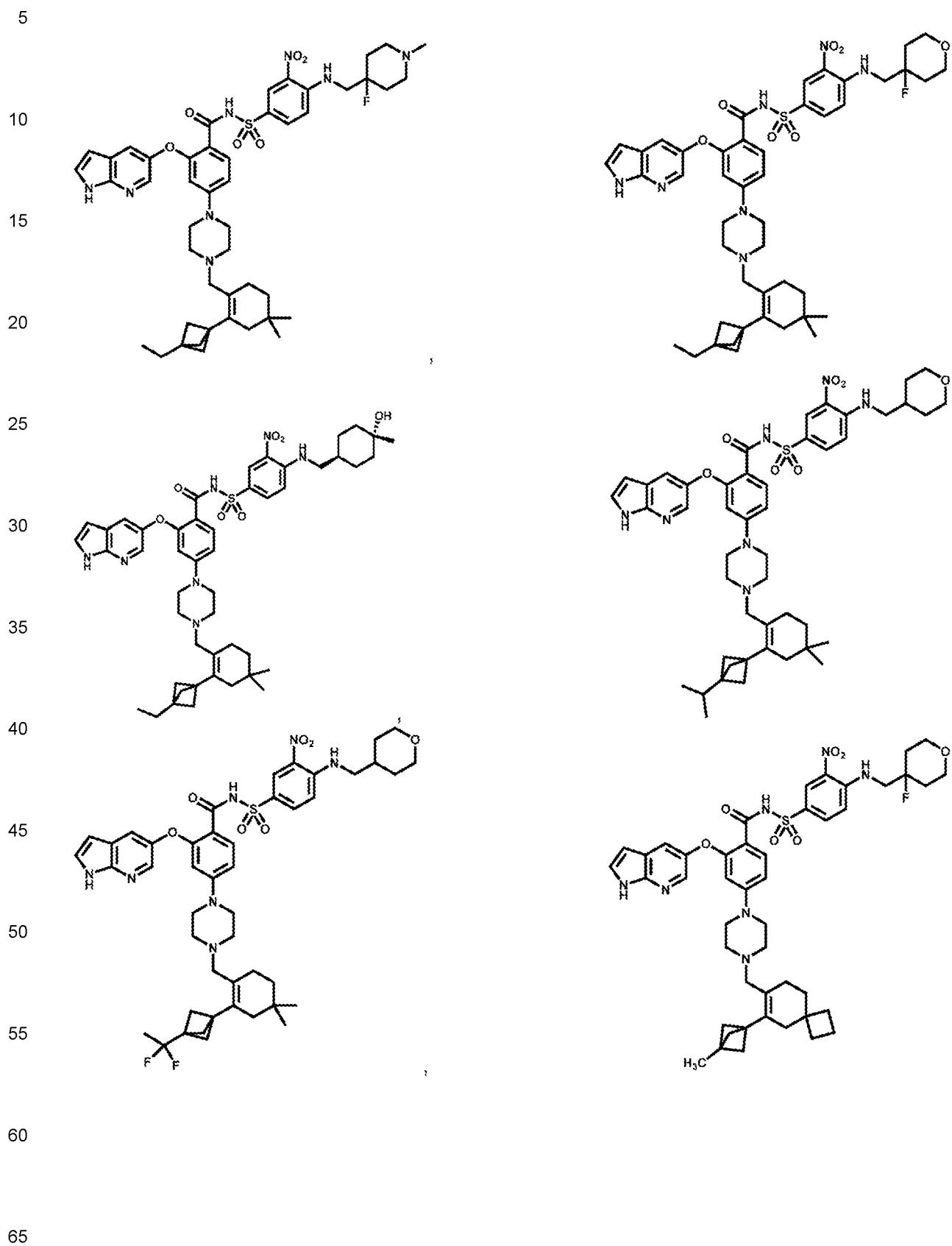
60

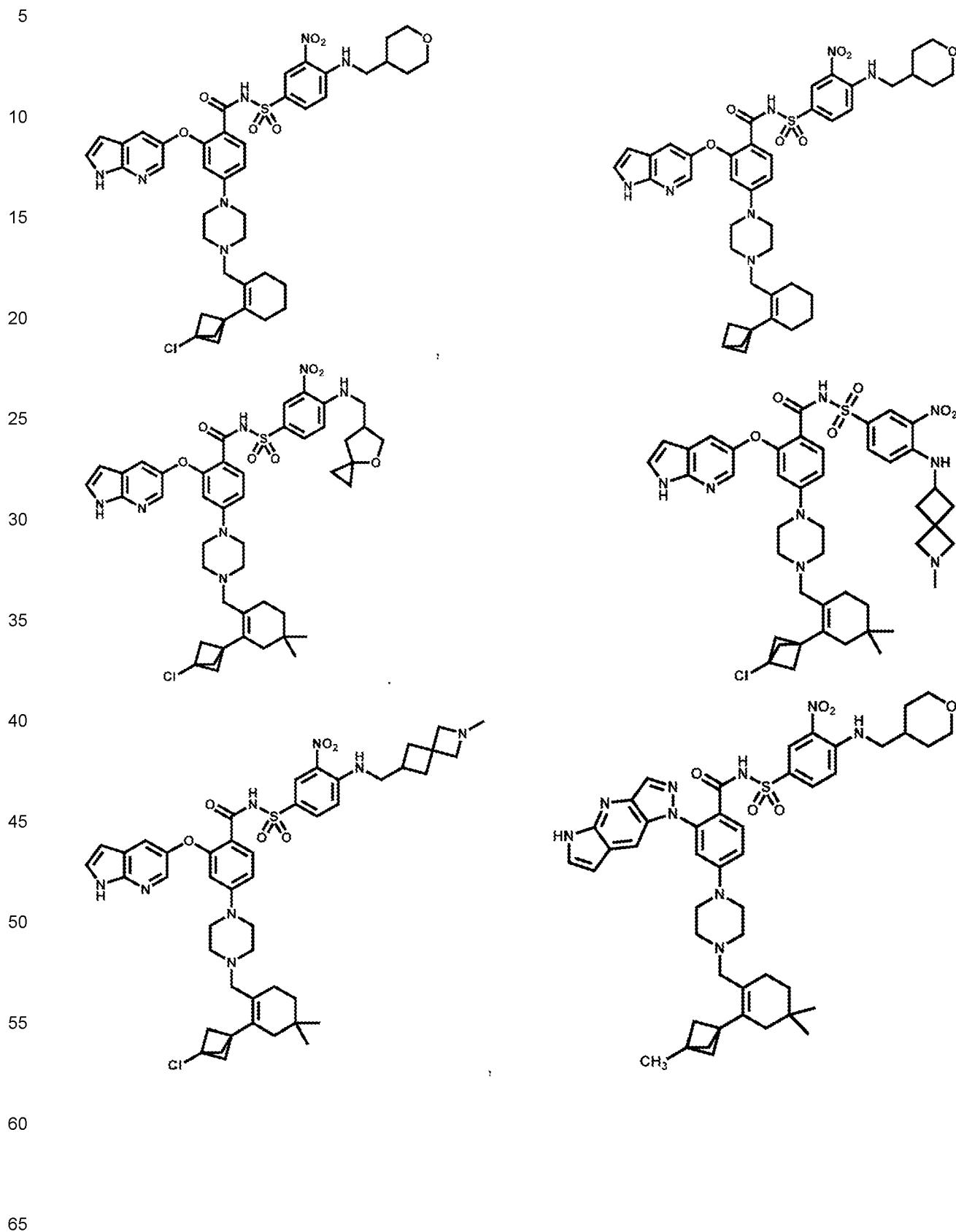
65

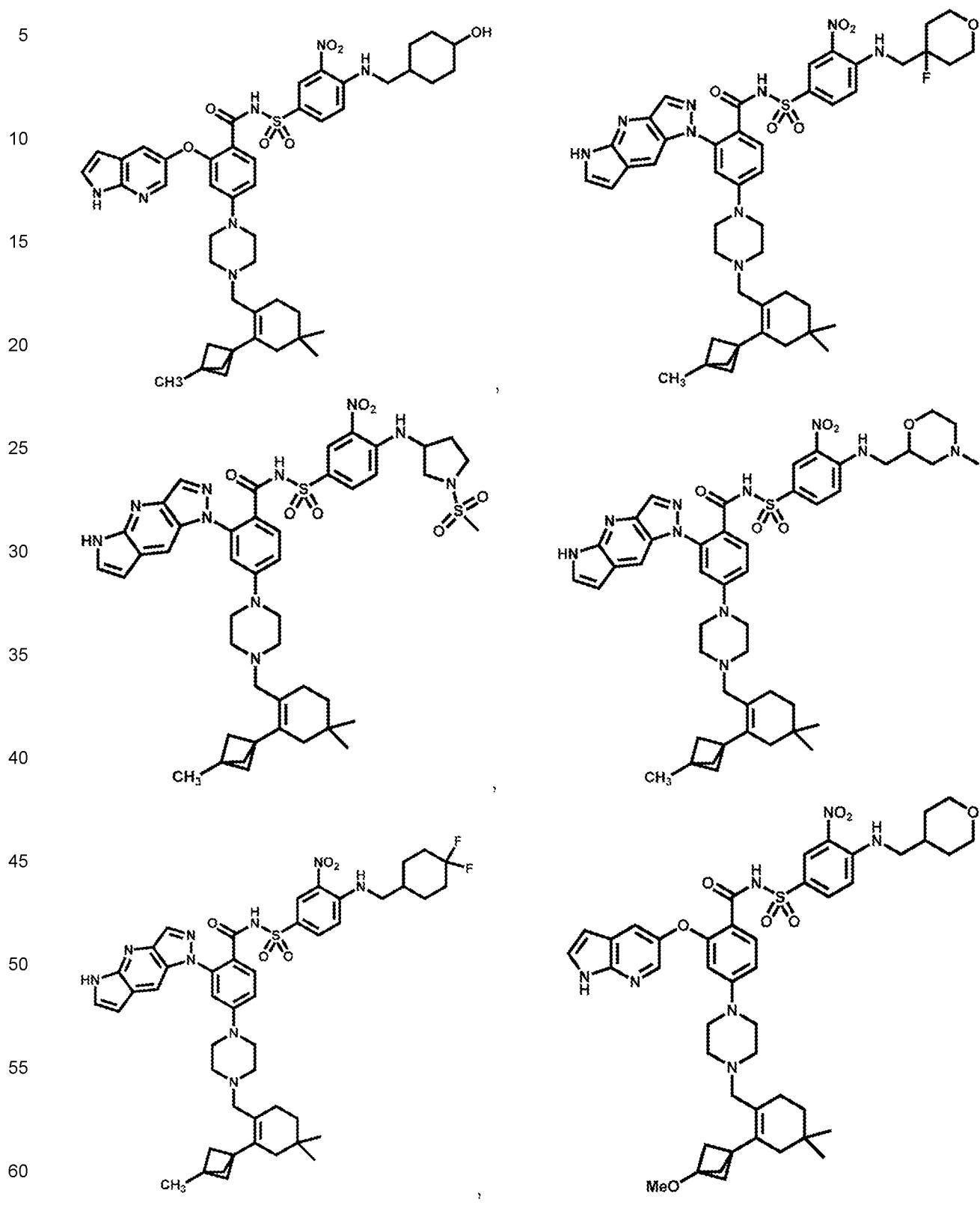


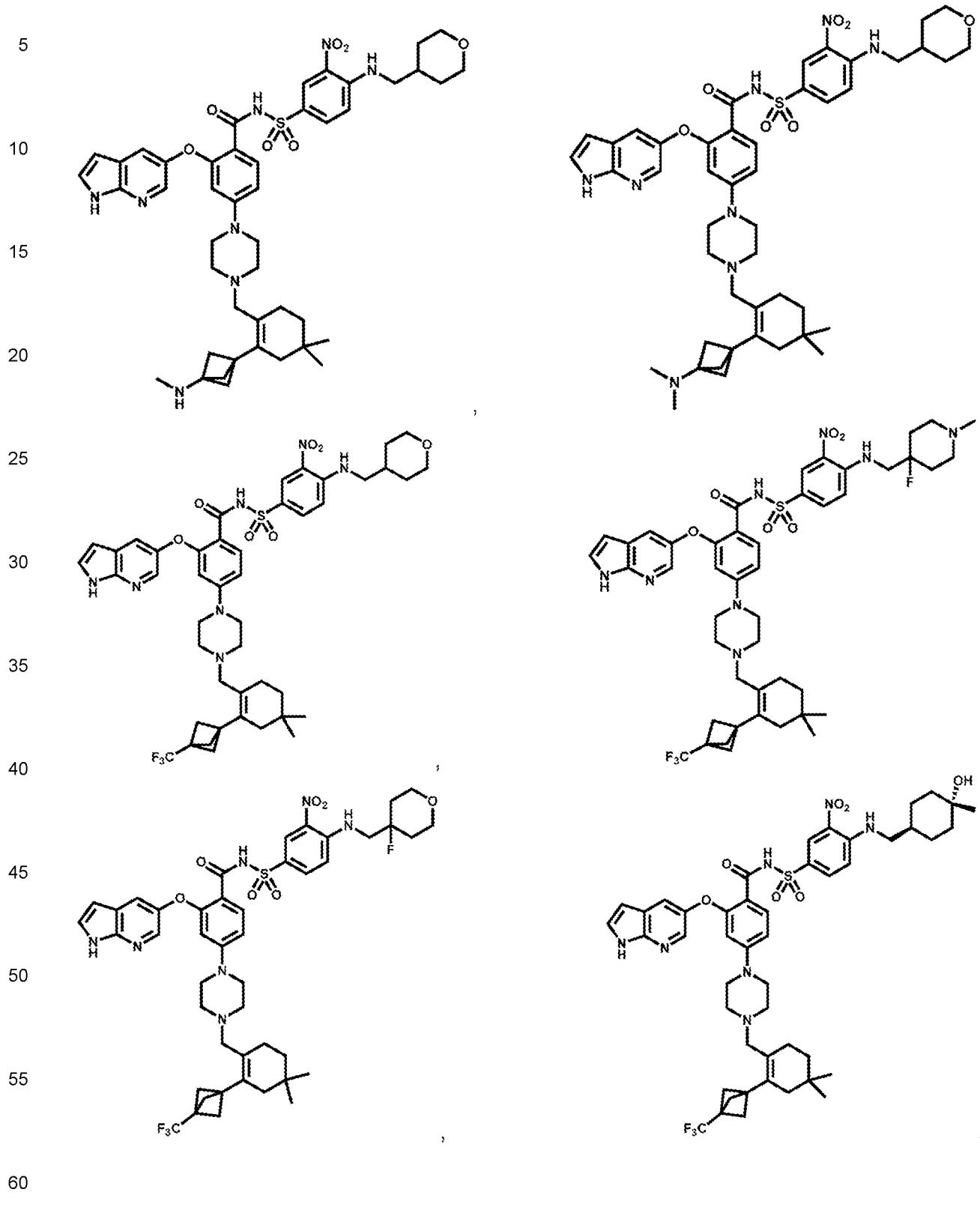


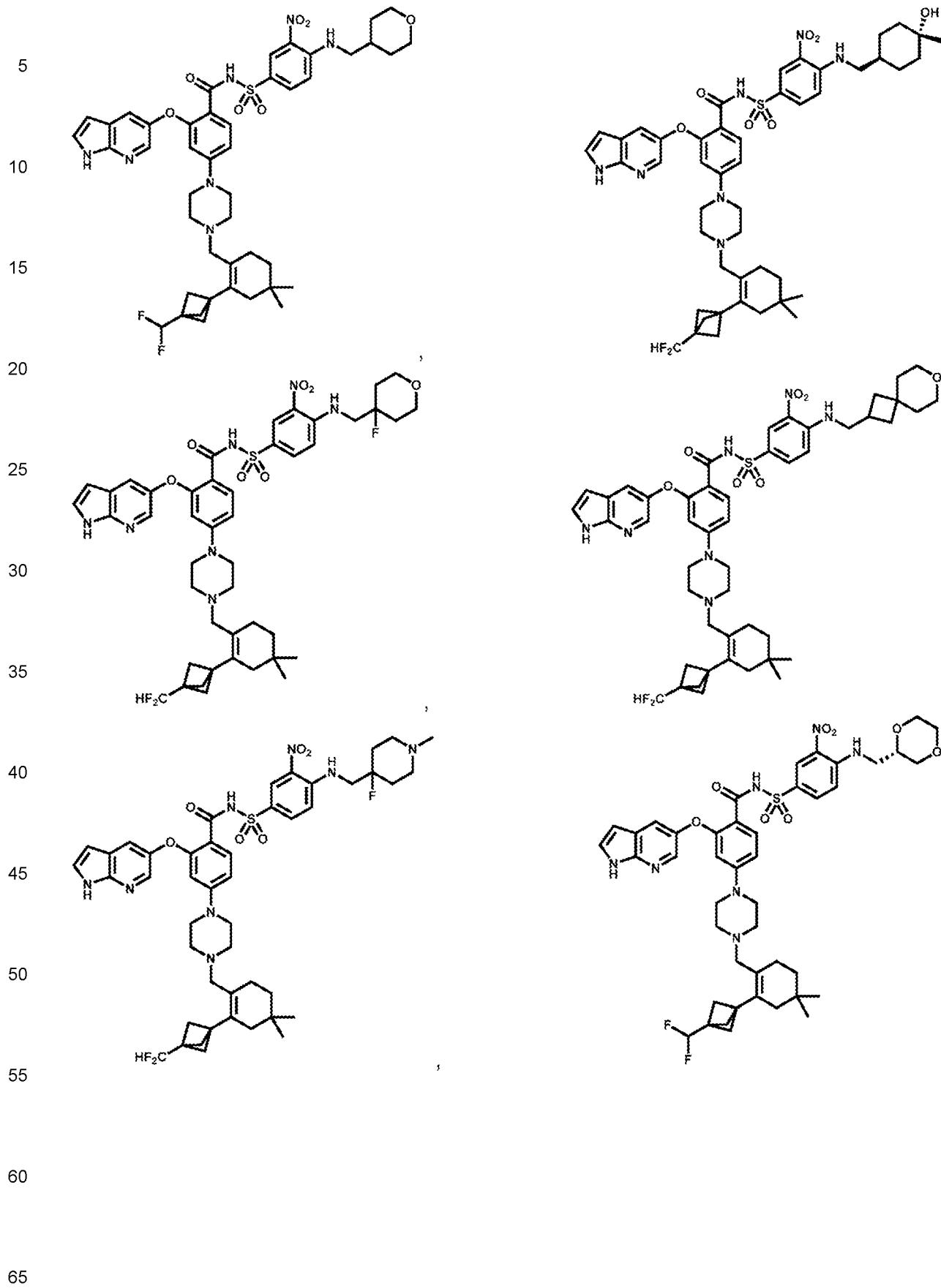


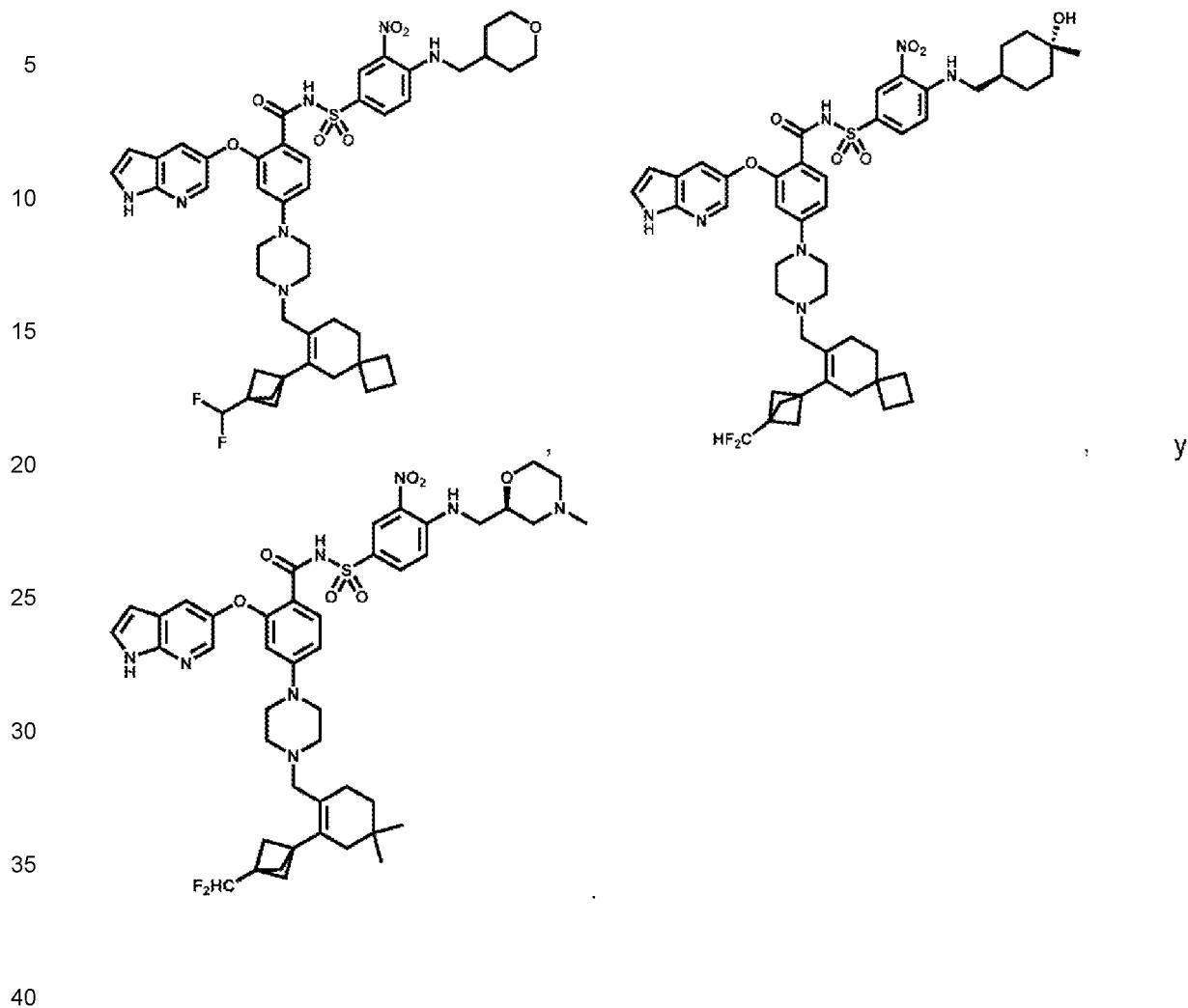




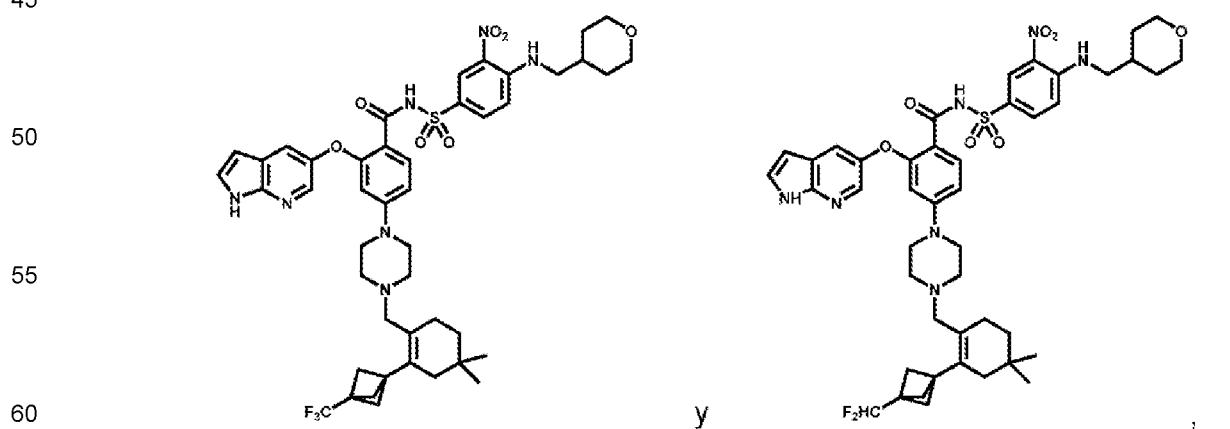








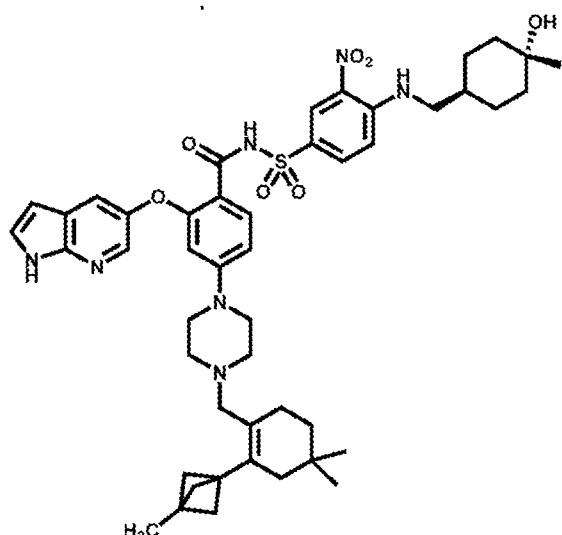
18. El compuesto de la reivindicación 17, en donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:



o una sal farmacéuticamente de cualquiera de los anteriores.

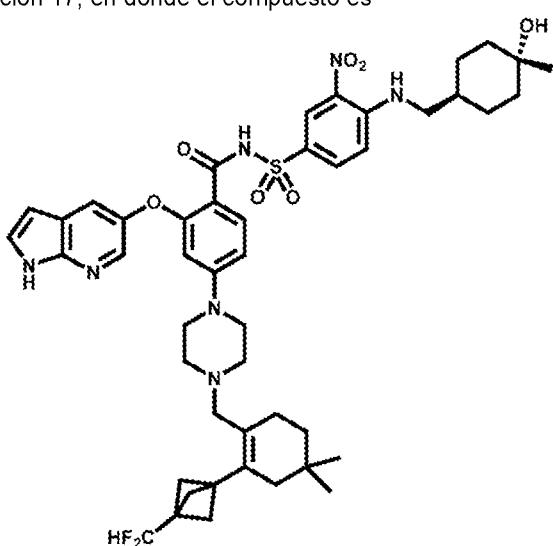
19. El compuesto de la Reivindicación 17, en donde el compuesto es

65



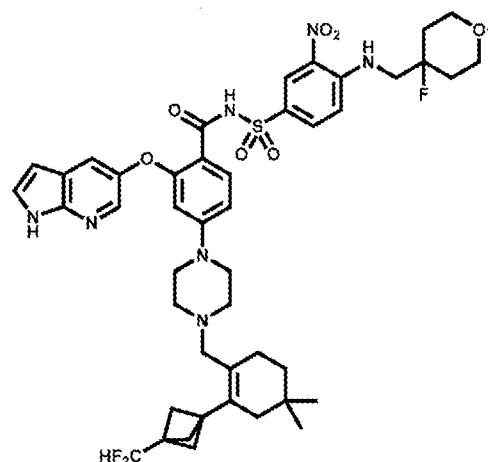
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20. El compuesto de la Reivindicación 17, en donde el compuesto es



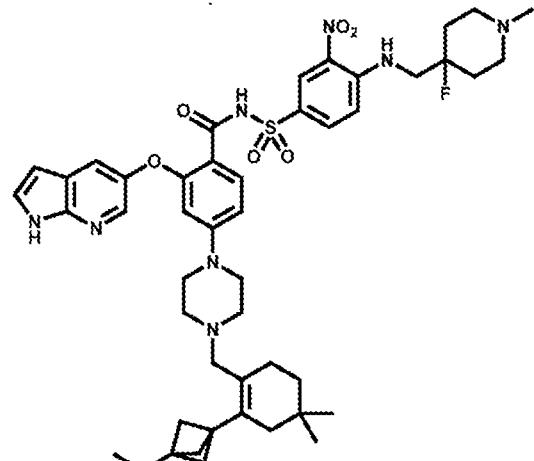
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

21. El compuesto de la Reivindicación 17, en donde el compuesto es



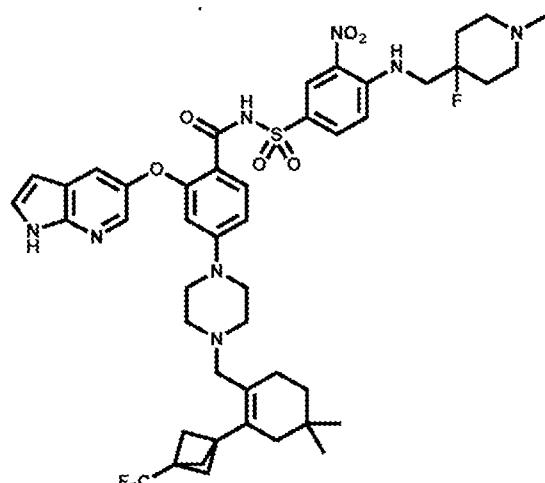
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

22. El compuesto de la Reivindicación 17, en donde el compuesto es



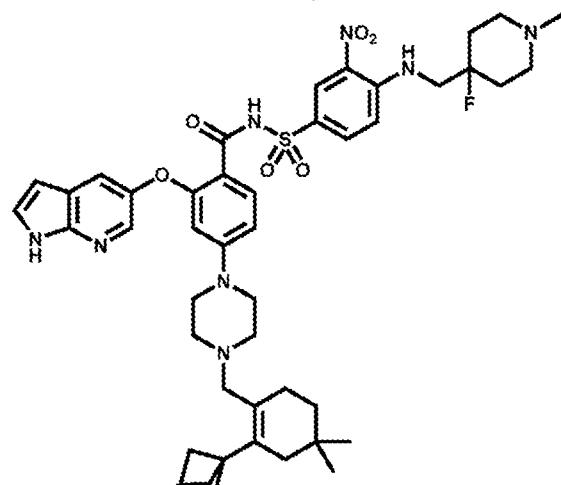
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

23. El compuesto de la Reivindicación 17, en donde el compuesto es



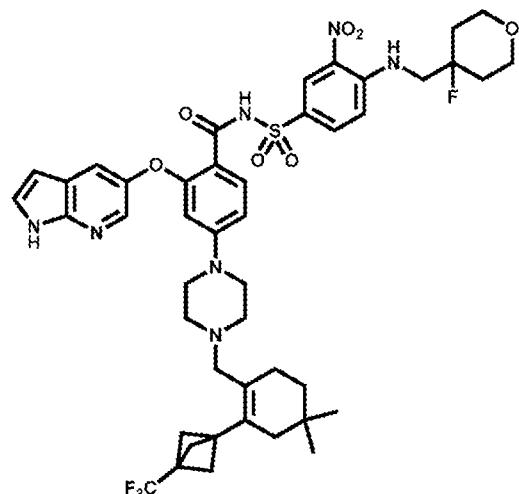
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

24. El compuesto de la Reivindicación 17, en donde el compuesto es



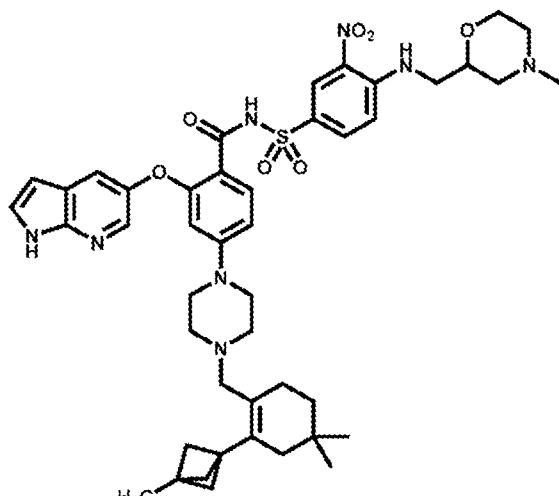
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25. El compuesto de la Reivindicación 17, en donde el compuesto es



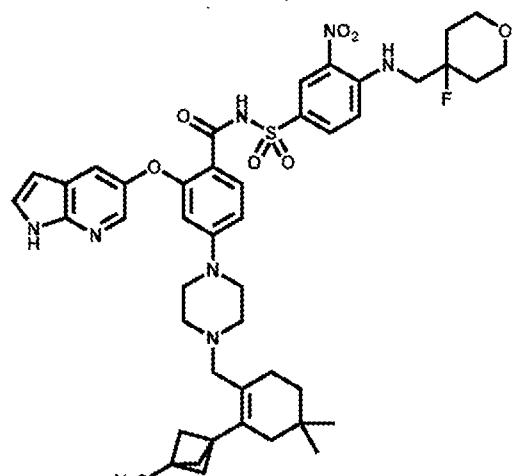
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

26. El compuesto de la Reivindicación 17, en donde el compuesto es



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

27. El compuesto de la Reivindicación 17, en donde el compuesto es



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

65

28. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz del compuesto de cualquiera de las Reivindicaciones 1-27, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador, diluyente, excipiente o combinación de los mismos farmacéuticamente aceptable.
- 5 29. El compuesto de cualquiera de las Reivindicaciones 1-27, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica de la Reivindicación 28 para su uso como medicamento para tratar un cáncer o un tumor, en donde el cáncer o el tumor se selecciona entre un cáncer de vejiga, un cáncer cerebral, un cáncer de mama, un cáncer de médula ósea, un cáncer cervical, un cáncer colorrectal, un cáncer esofágico, un cáncer hepatocelular, una leucemia linfoblástica, un linfoma folicular, una enfermedad maligna linfoide de origen de células T o B, un melanoma, una leucemia mielógena, un linfoma de Hodgkin, un linfoma no Hodgkin, un cáncer de cabeza y cuello (incluyendo el cáncer oral), un cáncer de ovario, un cáncer de pulmón de células no pequeñas, una leucemia linfocítica crónica, un mieloma, un cáncer de próstata, un cáncer de pulmón de células pequeñas, un cáncer de bazo, una policitemia vera, un cáncer de tiroides, un cáncer de endometrio, un cáncer de estómago, un cáncer de vesícula biliar, un cáncer de vías biliares, un cáncer de testículo, un neuroblastoma, un osteosarcoma, un tumor de Ewing y un tumor de Wilms.
- 10 30. El compuesto de cualquiera de las Reivindicaciones 1-27, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica de la Reivindicación 28 para su uso como medicamento para inhibir la replicación de un crecimiento maligno o un tumor, en donde el crecimiento maligno o el tumor se debe a un cáncer seleccionado entre un cáncer de vejiga, un cáncer cerebral, un cáncer de mama, un cáncer de médula ósea, un cáncer de cuello uterino, un cáncer colorrectal, un cáncer de esófago, un cáncer hepatocelular, una leucemia linfoblástica, un linfoma folicular, una enfermedad maligna linfoide de origen de células T o de células B, un melanoma, una leucemia mielógena, un linfoma de Hodgkin, un linfoma no Hodgkin, un cáncer de cabeza y cuello (incluyendo el cáncer oral), un cáncer de ovario, un cáncer de pulmón de células no pequeñas, una leucemia linfocítica crónica, un mieloma, un cáncer de próstata, un cáncer de pulmón de células pequeñas, un cáncer de bazo, una policitemia vera, un cáncer de tiroides, un cáncer de endometrio, un cáncer de estómago, un cáncer de vesícula biliar, un cáncer de vías biliares, un cáncer de testículo, un neuroblastoma, un osteosarcoma, un tumor de Ewing y un tumor de Wilms.
- 15 31. El compuesto de cualquiera de las Reivindicaciones 1-27, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica de la Reivindicación 28 para su uso como medicamento para tratar un crecimiento maligno o un tumor, en donde el crecimiento maligno o el tumor se debe a un cáncer seleccionado entre un cáncer de vejiga, un cáncer cerebral, un cáncer de mama, un cáncer de médula ósea, un cáncer cervical, un cáncer colorrectal, un cáncer esofágico, un cáncer hepatocelular, una leucemia linfoblástica, un linfoma folicular, una enfermedad maligna linfoide de origen de células T o de células B, un melanoma, una leucemia mielógena, un linfoma de Hodgkin, un linfoma no Hodgkin, un cáncer de cabeza y cuello (incluyendo cáncer oral), un cáncer de ovario, un cáncer de pulmón de células no pequeñas, una leucemia linfocítica crónica, un mieloma, un cáncer de próstata, un cáncer de pulmón de células pequeñas, un cáncer de bazo, una policitemia vera, un cáncer de tiroides, un cáncer de endometrio, un cáncer de estómago, un cáncer de vesícula biliar, un cáncer de vías biliares, un cáncer de testículo, un neuroblastoma, un osteosarcoma, un tumor de Ewing y un tumor de Wilms.
- 20 32. El compuesto de cualquiera de las Reivindicaciones 1-27, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o la composición farmacéutica de la Reivindicación 28, y una cantidad eficaz de un agente de reversión de la latencia del VIH, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso como medicamento para tratar una infección por VIH.
- 25 33. El compuesto de cualquiera de las Reivindicaciones 1-27, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o la composición farmacéutica de la Reivindicación 28, y una cantidad eficaz de un agente de reversión de la latencia del VIH, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso como medicamento para reducir la reaparición de una infección por VIH.
- 30 34. El compuesto de cualquiera de las Reivindicaciones 1-27, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o la composición farmacéutica de la Reivindicación 28, y una cantidad eficaz de un agente de reversión de la latencia del VIH, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso como medicamento para reducir la población de células infectadas por el VIH.
- 35 35. Una cantidad de un inhibidor de la proteína Bcl, de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y una cantidad de un agente de reversión de la latencia del VIH, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso como medicamento para tratar una infección por VIH.
- 40 36. Una cantidad de un inhibidor de la proteína Bcl, de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y una cantidad de un agente de reversión de la latencia del VIH, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso como medicamento para reducir la reaparición de una infección por VIH.
- 45 37. Una cantidad de un inhibidor de la proteína Bcl, de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y una cantidad de un agente de reversión de la latencia del VIH, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso como medicamento para tratar una infección por VIH.
- 50
- 55
- 60
- 65

aceptable del mismo, para su uso como medicamento para reducir la población de células infectadas por el VIH.

38. El compuesto para uso de la Reivindicación 34 o el inhibidor de proteína Bcl para el uso de la reivindicación 37, en donde las células son células CD4+T.

5 39. El compuesto para el uso de cualquiera de las Reivindicaciones 32-34 y 38 o el inhibidor de la proteína Bcl para el uso de cualquiera de las Reivindicaciones 35-38, en donde el agente de reversión de la latencia del VIH es un agonista de la proteína quinasa C.

10 40. El compuesto para el uso o el inhibidor de la proteína Bcl para el uso de la reivindicación 39, en donde el agente de reversión de la latencia del VIH se selecciona de: ingenol, rostatina, nivolumab, pembrolizumab, pidilizumab, AMP-224, AMP-514, PDR001, REGN2810, MEDI0680, Durvalumab, Atezolizumab, Avelumab, BMS-936559, BGB-A317, vorinostat, panobinostat, ácido valproico, romidepsina, prostratina, 12-miristato-13-acetato de forbol, brioostatina-1, 2-(4-(4-clorofenil)-2,3,9-trimetil-6H-tieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-6-il)acetato de (S)-terc-butilo, JQ1, I-BET762, OTX015, I-BET151, CPI203, PFI-1, MS436, CPI-0610, RVX2135, FT-1101, BAY1238097, INCB054329, TEN-010, GSK2820151, ZEN003694, BAY-299, BMS-986158, ABBV-075 y GS-5829.

20 41. El compuesto para el uso de cualquiera de las Reivindicaciones 32-34 y 38-40 o el inhibidor de la proteína Bcl para el uso de cualquiera de las Reivindicaciones 35-40, que comprende además el uso de uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste en un inhibidor no nucleosídico de la transcriptasa inversa (NNRTI), un inhibidor nucleosídico de la transcriptasa inversa (NRTI), un inhibidor de la proteasa (PI), un inhibidor de la fusión/entrada, un inhibidor de la transferencia de la cadena de la integrasa (INSTI), una vacuna contra el VIH, un compuesto de otra terapia antirretroviral contra el VIH y combinaciones de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los mencionados anteriormente.

25

30

35

40

45

50

55

60

FIGURA 1

Nombre Común/ Nº de Compuesto	Estructura	Nombre Químico
prostratina		acetato de (1aR,1bS,4aR,7aS,7bR,8R,9aS)-4a,7b-dihidroxi-3-(hidroximetil)-1,1,6,8-tetrametil-5-oxo-1,1a,1b,4,4a,5,7a,7b,8,9-decahidro-9aH-ciclopropa[3,4]benzo[1,2-e]azulen-9a-ilo
briostatina-1		(1S,3S,5Z,7R,8E,11S,12S,13E,15S,17R,20R,23R,25S)-25-Acetoxy-1,11,20-trihidroxi-17-[(1R)-1-hidroxietil-5,13-bis(2-metoxi-2-oxoetilideno)-10,10,26,26-tetrametil-19-oxo-18,27,28,29-tetraoxatetraciclo 21.3.1.1 ^{3,7} .1 ^{11,15}]nonacos-8-en-12-il (2E,4E)-2,4-octadiencato
ingenol		(1aR,2S,5R,5aS,6S,8aS,9R,10aR)-5,5a-Dihidroxi-4-(hidroximetil)-1,1,7,9-tetrametil-11-oxo-1a,2,5,5a,6,9,10,10a-octahidro-1H-2,8a-metanociclopenta[a]ciclopropa[e][10]annulen-6-il (2Z)-2-metilbut-2-enoato
nivolumab	Anticuerpo anti-PD-1	--
pembrolizumab	Anticuerpo anti-PD-1	--
BGB-A317	Anticuerpo anti-PD-1	--
pidilizumab	Anticuerpo anti-PD-1	--
AMP-224	Anticuerpo anti-PD-1	--
AMP-514	Anticuerpo anti-PD-1	--
PDR001	Anticuerpo anti-PD-1	--
REGN2810	Anticuerpo anti-PD-1	--
MEDI0680	Anticuerpo anti-PD-1	--
atezolizumab	Anticuerpo anti-PD-L1	--
durvalumab	Anticuerpo anti-PD-L1	--
avelumab	Anticuerpo anti-PD-L1	--
BMS-936559	Anticuerpo anti-PD-L1	--
vorinostat		N-Hidroxi-N'-feniloctanodiamida

FIGURA 1 (cont.)

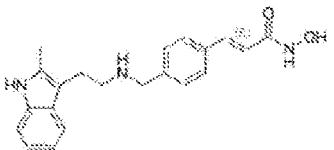
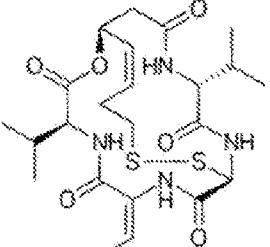
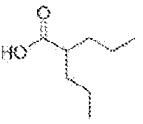
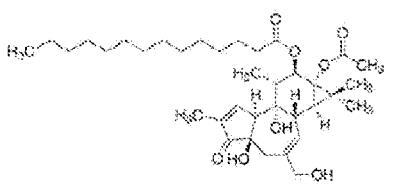
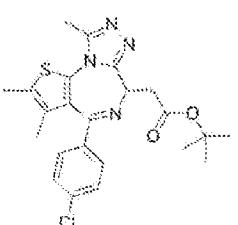
Nombre Común/ Nº de Compuesto	Estructura	Nombre Químico
panobinostat		(2E)-N-hidroxi-3-[4-({{[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino}metil)fenil]acrilamida
romidepsin		(1S,4S,7Z,10S,16E,21R)-7-etiliden-4,21-diisopropil-2-oxa-12,13-ditia-5,8,20,23-tetrazabiciclo[8.7.6]tricos-16-eno-3,6,9,19,22-pentona
ácido valproico		ácido 2-propilpentanoico
12-miristato-13-acetato de forbol		miristato de (1aR,1bS,4aR,7aS,7bS,8R,9R,9aS)-9a-(acetoxi)-4a,7b-dihidroxi-3-(hidroximetil)-1,1,6,8-tetrametil-5-oxo-1a,1b,4,4a,5,7a,7b,8,9,9a-decahidro-H-ciclopropa[3,4]benzo[1,2-e]azulen-9-ilo
JQ1		(S)-terc-butil-2-(4-(4-clorofenil)-2,3,9-trimetil-6H-tieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-6-il)acetato)

FIGURA 1 (cont.)

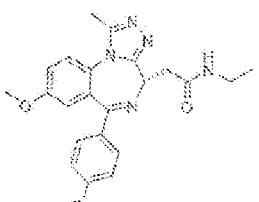
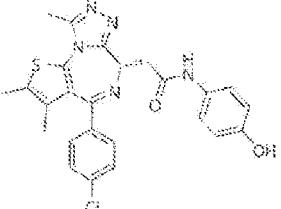
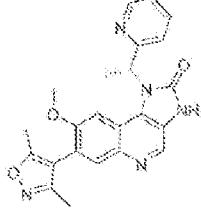
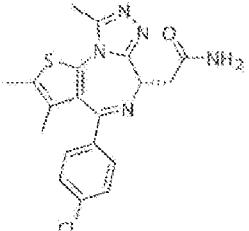
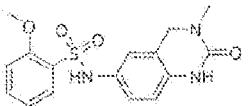
Nombre Común/ Nº de Compuesto	Estructura	Nombre Químico
I-BET762		(4S)-6-(4-clorofenil)-N-etyl-8-metoxi-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina-4-acetamida
OTX015		(6S)-4-(4-clorofenil)-N-(4-hidroxifenil)-2,3,9-trimetil-6H-tieno[3,2-f][1,2,4]-triazolo[4,3-a][1,4]diazepina-6-acetamida
I-BET151		7-(3,5-dimetiloxazol-4-il)-8-metoxi-1-((R)-1-(piridin-2-il)etyl)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-2(3H)-ona
CPI203 (TEN-010)		amida (6S)-4-(4-clorofenil)-2,3,9-trimetil-6H-Tieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina-6-acética
PFI-1		2-metoxi-N-(1,2,3,4-tetrahidro-3-metil-2-oxo-6-quinazolinil)-bencenosulfonamida,

FIGURA 1 (cont.)

Nombre Común/ Nº de Compuesto	Estructura	Nombre Químico
MS436		(E)-4-[2-(2-amino-4-hidroxi-5-metilfenil)diazenil]-N-2-piridinilbencenosulfonamida
CPI-0610		(4S)-6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-isoxazolo[5,4-d][2]benzazepina-4-acetamida
RVX2135		2-(4-(2-(isopropilamino)etoxi)-3,5-dimetilfenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona
BAY1238097		(S)-7,8-dimetoxi-N,4-dimetil-1-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-4,5-dihidro-3H-benzo[d][1,2]diazepina-3-carboxamida
BAY-299		6-(3-Hidroxipropil)-2-(1,3,6-trimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-il)-1H-benzo[de]isoquinolina-1,3(2H)-diona

FIGURA 1 (cont.)

Nombre Común/ Nº de Compuesto	Estructura	Nombre Químico
BMS-986158		(S)-2-(3-(1,4-dimethyl-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-(fenyl(tetrahydro-2H-piran-4-il)methyl)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il)propan-2-ol
ABBV-075		N-[4-(2,4-difluorofenoxy)-3-(6,7-dihidro-6-metil-7-oxo-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenil]-etanosulfonamida
FT-1101		
INCB054329		
GSK2820151		
ZEN003694		
GS-5829		

FIGURA 2

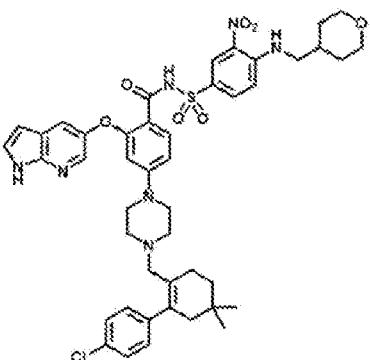
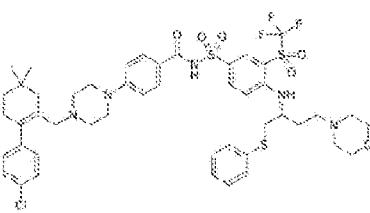
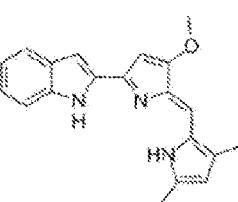
Nombre Común/ Nº de Compuesto	Estructura	Nombre Químico
venetoclax		2-((1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-5- <i>il</i>)oxi)-4-((4'-(4'-cloro-5,5-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-1,1-bifenil]-2- <i>il</i>)metil)piperazin-1- <i>il</i>)-N-((3-nitro-4-((tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4- <i>il</i>)metil)amino)fenil)sulfonil)benzamida
navitoclax		4-(4-(12-(4-chlorophenyl)-5,5-dimethyl-1-cyclohexen-1-yl)metil)-1-piperazinil)-N-[(4-((2 <i>R</i>)-4-(4-morpholinyl)-1-(phenylsulfanil)-2-butaniyl)amino)-3-[(trifluoromethyl)sulfonyl]phenyl)sulfonyl]benzamida
obatoclax		2-((3,5-Dimetil-1 <i>H</i> -pirrol-2- <i>il</i>)metileno)-3-metoxi-2 <i>H</i> -pirrol-5- <i>il</i>)-1 <i>H</i> -indol

FIGURA 2 (cont.)

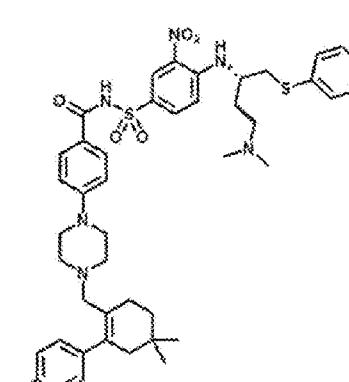
Nombre Común/ Nº de Compuesto	Estructura	Nombre Químico
ABT-737		(S)-4-(4-((4'-cloro-5,5-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-[1,1'-bifenil]-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((dimetilamino)-1-(feniltio)butan-2-il)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida
S55746		N-(4-hidroxifenil)-3-(6-[((35)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1H)-isoquinolinil)carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-N-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizina carboxamida
AT-101		ácido R-(-)-gossipol acético
APG-1252		
APG-2575		

FIGURA 2 (cont.)

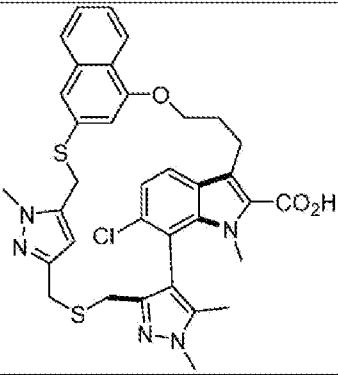
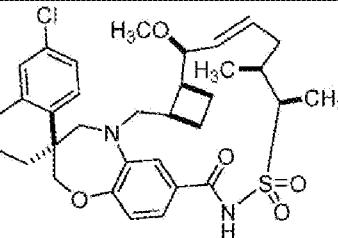
Nombre Común/ Nº de Compuesto	Estructura	Nombre Químico
AZD5991		<p>Ácido</p> <p>(Z)-1⁶-cloro-1¹,2¹,2⁵,6¹-tetrametil-1¹H,2¹H,6¹H-10-oxa-4,8-ditiaz-1(7,3)-indola-2(4,3),6(3,5)-dipirazola-9(3,1)-naftalenaciclotridecafan-1²-carboxílico</p>
AMG176		<p>--</p>

FIGURA 3

Ejemplo N°	Estructura	Nombre
45		(R)-4-(4-((2-(3-chlorocyclopropyl)pentan-1-yl)amino)-3-((trifluoromethyl)sulfonyl)phenyl)sulfonyl)benzamida
46		(R)-4-(4-((2-(3-chlorocyclopropyl)pentan-1-yl)amino)-3-((trifluoromethyl)sulfonyl)phenyl)sulfonyl)benzamida
47		(R)-4-(4-((5,5-dimethylcyclohex-1-en-1-yl)amino)-3-((trifluoromethyl)sulfonyl)phenyl)sulfonyl)benzamida
48		(R)-4-(4-((5,5-dimethylcyclohex-1-en-1-yl)amino)-3-((trifluoromethyl)sulfonyl)phenyl)sulfonyl)benzamida

FIGURA 3 (cont.)

Ejemplo N°	Estructura	Nombre
49		(R)-4-(4-((4,4-dimethyl-2-(3-methylcyclo[1.1.1]pentan-1-yl)cyclohex-1-en-1-yl)methyl)piperazin-1-yl)-N-((4-((2-hydroxyethyl)(methyl)amino)-1-(fentio)butan-2-yl)amino)-3-((trifluoromethyl)sulfonyl)fentil)sulfonil)benzamida
50		(R)-4-(4-((2-(3-ethylcyclo[1.1.1]pentan-1-yl)-4,4-dimethylcyclohex-1-en-1-yl)methyl)piperazin-1-yl)-N-((4-((2-hydroxyethyl)(methyl)amino)-1-(fentio)butan-2-yl)amino)-3-((trifluoromethyl)sulfonyl)fentil)sulfonil)benzamida
51		(R)-4-(4-((4,4-dimethyl-2-(3-(trifluoromethyl)cyclo[1.1.1]pentan-1-yl)cyclohex-1-en-1-yl)methyl)piperazin-1-yl)-N-((4-((2-hydroxyethyl)(methyl)amino)-1-(fentio)butan-2-yl)amino)-3-((trifluoromethyl)sulfonyl)fentil)sulfonil)benzamida
52		(R)-4-(4-((4,4-dimethyl-2-(3-methylcyclo[1.1.1]pentan-1-yl)cyclohex-1-en-1-yl)methyl)piperazin-1-yl)-N-((4-((4-morpholino-1-fentio)butan-2-yl)amino)-3-((trifluoromethyl)sulfonyl)fentil)sulfonil)benzamida

FIGURA 3 (cont.)

Ejemplo N°	Estructura	Nombre
53		(R)-4-((2-(3-ethylbicyclo[1.1.1]pentan-1-yl)-4,4-dimethylcyclohex-1-en-1-yl)metil)piperazin-1-yl)-N-((4-((4-morpholino-1-feniltio)butan-2-yl)amino)-3-((trifluoromethyl)sulfonyl)fenil)sulfonil)benzamida
54		(R)-4-((4,4-dimethyl-2-(3-(trifluoromethyl)bicyclo[1.1.1]pentan-1-yl)cyclohex-1-en-1-yl)metil)piperazin-1-yl)-N-((4-((4-morpholino-1-feniltio)butan-2-yl)amino)-3-((trifluoromethyl)sulfonyl)fenil)sulfonil)benzamida
55		(R)-4-((2-(3-(difluoromethyl)bicyclo[1.1.1]pentan-1-yl)-4,4-dimethylcyclohex-1-en-1-yl)metil)piperazin-1-yl)-N-((4-((4-morpholino-1-feniltio)butan-2-yl)amino)-3-((trifluoromethyl)sulfonyl)fenil)sulfonil)benzamida
56		(R)-4-((4,4-dimethyl-2-(3-methylbicyclo[1.1.1]pentan-1-yl)cyclohex-1-en-1-yl)metil)piperazin-1-yl)-N-((4-((4-morpholino-1-feniltio)butan-2-yl)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida

FIGURA 3 (cont.)

Ejemplo N°	Estructura	Nombre
57		(R)-4-(4-((2-(3-ethylbicyclo[1.1.1]pentan-1-yl)-4,4-dimethylcyclohex-1-en-1-yl)metil)piperazin-1-yl)-N-((4-((4-morpholino-1-feniltio)butan-2-yl)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida
58		(R)-4-(4-((2-(3-(difluoromethyl)bicyclo[1.1.1]pentan-1-yl)-4,4-dimethylcyclohex-1-en-1-yl)metil)piperazin-1-yl)-N-((4-((4-morpholino-1-feniltio)butan-2-yl)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida
59		(R)-4-(4-((4,4-dimethyl-2-(3-methylbicyclo[1.1.1]pentan-1-yl)cyclohex-1-en-1-yl)metil)piperazin-1-yl)-N-((4-((4-(dimethylamino)-1-feniltio)butan-2-yl)amino)-3-((trifluoromethyl)sulfonyl)fenil)sulfonil)benzamida
60		(R)-4-(4-((2-(3-(difluoromethyl)bicyclo[1.1.1]pentan-1-yl)-4,4-dimethylcyclohex-1-en-1-yl)metil)piperazin-1-yl)-N-((4-((2-hydroxyethyl)(methyl)amino)-1-feniltio)butan-2-yl)amino)-3-((trifluoromethyl)sulfonyl)fenil)sulfonil)benzamida

FIGURA 3 (cont.)

Ejemplo N°	Estructura	Nombre
61		(R)-4-((2-(3-(trifluoromethyl)butan-2-yl)amino)-3-((trifluoromethyl)sulfonyl)phenyl)sulfonil)benzamida
62		(R)-4-((2-(3-(dimethylamino)butan-2-yl)amino)-3-((trifluoromethyl)sulfonyl)phenyl)sulfonil)benzamida
63		(R)-4-((2-(3-(dimethylamino)butan-2-yl)amino)-3-((trifluoromethyl)sulfonyl)phenyl)sulfonil)benzamida
64		(R)-4-((2-(3-(dimethylamino)butan-2-yl)amino)-3-((trifluoromethyl)sulfonyl)phenyl)sulfonil)benzamida

FIGURA 3 (cont.)

Ejemplo N°	Estructura	Nombre
65		(R)-4-(4-((2-(3-(trifluoromethyl)sulfonyl)phenyl)methyl)piperazin-1-yl)-1-(4-(4-hydroxypiperidin-1-yl)-1-(trifluoromethyl)sulfonyl)butan-2-yl)amino)-3-((trifluoromethyl)sulfonyl)phenyl)sulfonyl)benzamida
66		(R)-4-(4-((2-(3-(trifluoromethyl)sulfonyl)phenyl)methyl)piperazin-1-yl)-1-(4-(3-hydroxiazetidin-1-yl)-1-(trifluoromethyl)sulfonyl)butan-2-yl)amino)-3-((trifluoromethyl)sulfonyl)phenyl)sulfonyl)benzamida
67		(R)-4-(4-((6-(3-(trifluoromethyl)sulfonyl)phenyl)spiro[3.5]non-6-en-7-yl)methyl)piperazin-1-yl)-1-(4-(4-hydroxypiperidin-1-yl)-1-(trifluoromethyl)sulfonyl)butan-2-yl)amino)-3-((trifluoromethyl)sulfonyl)phenyl)sulfonyl)benzamida
68		(R)-4-(4-((4,4-dimethyl-2-(3-methylcyclo[1.1.1]pentan-1-yl)cyclohex-1-en-1-yl)methyl)piperazin-1-yl)-1-(4-(4-hydroxypiperidin-1-yl)-1-(trifluoromethyl)sulfonyl)butan-2-yl)amino)-3-((trifluoromethyl)sulfonyl)phenyl)sulfonyl)benzamida

FIGURA 3 (cont.)

Ejemplo Nº	Estructura	Nombre
69		(R)-4-((2-(3-(trifluoromethyl)sulfonyl)phenyl)methyl)piperazin-1-yl)-1-(4-(4-(2-hydroxyethyl)butan-2-yl)amino)-3-((trifluoromethyl)sulfonyl)phenyl)sulfonil)benzamida
70		(R)-4-((2-(3-(trifluoromethyl)sulfonyl)phenyl)methyl)piperazin-1-yl)-1-(4-(4-(2-hydroxyethyl)butan-2-yl)amino)-3-((trifluoromethyl)sulfonyl)phenyl)sulfonil)benzamida
71		4-((2-(3-(trifluoromethyl)sulfonyl)phenyl)methyl)piperazin-1-yl)-1-(4-(4-(2-hydroxypyrrolidin-1-yl)butan-2-yl)amino)-3-((trifluoromethyl)sulfonyl)phenyl)sulfonil)benzamida
74		(R)-4-((4,4-dimethyl-2-(3-methylcyclohex-1-en-1-yl)methyl)piperazin-1-yl)-1-(4-(4-(4-hydroxy-4-methylpiperidin-1-yl)butan-2-yl)amino)-3-((trifluoromethyl)sulfonyl)phenyl)sulfonil)benzamida

FIGURA 3 (cont.)

Ejemplo N°	Estructura	Nombre
75		(R)-N-((4-((4-hidroxipiperidin-1-il)-1-(feniltio)butan-2-il)amino)-3-((trifluorometil)sulfonil)fenil)sulfonil)-4-(4-((6-(3-metilbiciclo[1.1.1]pentan-1-il)espiro[3.5]non-6-en-7-il)metil)piperazin-1-il)benzamida
76		(R)-4-(4-((2-(3-(difluorometil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-il)-1-(feniltio)butan-2-il)amino)-3-((trifluorometil)sulfonil)fenil)sulfonil)benzamida
77		Ácido (R)-1-(3-((4-(N-(4-(4-((2-(3-(difluorometil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoyl)sulfamoyl)-2-((trifluorometil)sulfonil)fenil)amino)-4-(feniltio)butil)piperidina-4-carboxílico

FIGURA 3 (cont.)

Ejemplo Nº	Estructura	Nombre
78		(R)-4-(4-((5,5-dimethyl-2-(3-(trifluoromethyl)bicyclo[1.1.1]pentan-1-yl)cyclohex-1-en-1-yl)methyl)piperazin-1-yl)-N-((4-((4-morpholino-1-fenyl)butan-2-yl)amino)-3-((trifluoromethyl)sulfonyl)fenyl)sulfonil)benzamida
79		(R)-4-(4-((5,5-dimethyl-2-(3-methylbicyclo[1.1.1]pentan-1-yl)cyclohex-1-en-1-yl)methyl)piperazin-1-yl)-N-((4-((4-morpholino-1-fenyl)butan-2-yl)amino)-3-nitrofenyl)sulfonil)benzamida
80		(R)-4-(4-((5,5-dimethyl-2-(3-methylbicyclo[1.1.1]pentan-1-yl)cyclohex-1-en-1-yl)methyl)piperazin-1-yl)-N-((4-((4-morpholino-1-fenyl)butan-2-yl)amino)-3-((trifluoromethyl)phenyl)sulfonil)benzamida
81		(R)-4-(4-((5,5-dimethyl-2-(3-methylbicyclo[1.1.1]pentan-1-yl)cyclohex-1-en-1-yl)methyl)piperazin-1-yl)-N-((4-((dimethylamino)-1-fenyl)butan-2-yl)amino)-3-((trifluoromethyl)sulfonyl)phenyl)sulfonil)benzamida

FIGURA 3 (cont.)

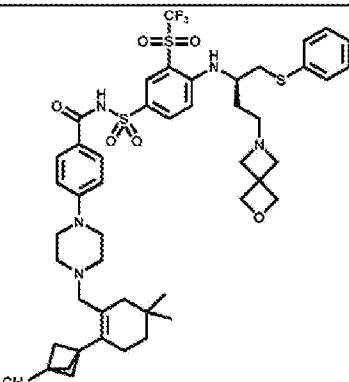
Ejemplo N°	Estructura	Nombre
82		(R)-4-(4-((5,5-dimethyl-2-(3-methylcyclo[1.1.1]pentan-1-yl)cyclohex-1-en-1-yl)methyl)piperazin-1-yl)-N-((4-((1-(fentiltio)-4-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-yl)butan-2-yl)amino)-3-((trifluoromethyl)sulfonyl)fenil)sulfonyl)benzamida

FIGURA 4A

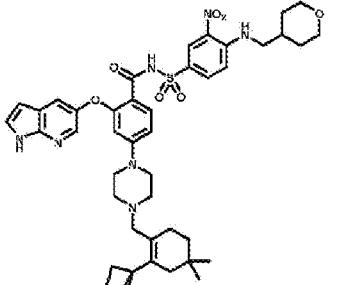
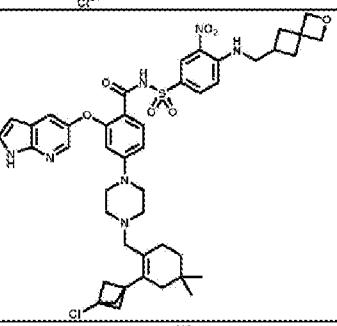
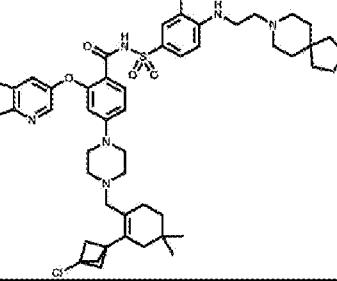
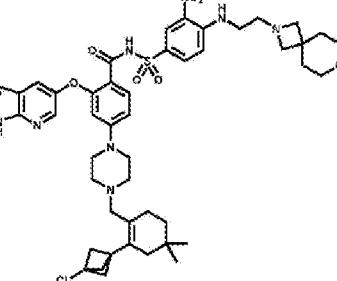
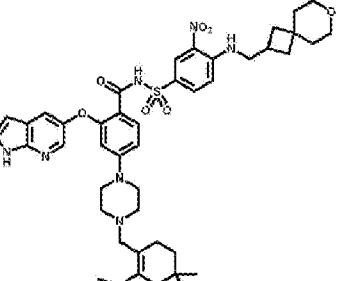
Ejemplo Nº	Estructura	Nombre
1		2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)oxi)-N-((4-((2-(3-chlorocyclo[1.1.1]pentan-1-il)-4,4-dimethylcyclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)amino)fenil)sulfonil)benzamida
2		2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)oxi)-N-((4-((2-oxaspiro[3.3]heptan-6-il)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)-4-((2-(3-chlorocyclo[1.1.1]pentan-1-il)-4,4-dimethylcyclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzamida
3		2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)oxi)-N-((4-((2-(2-oxi-8-azaspiro[4.5]decan-8-il)ethyl)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)-4-((2-(3-chlorocyclo[1.1.1]pentan-1-il)-4,4-dimethylcyclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzamida
4		2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)oxi)-N-((4-((2-(7-oxa-2-azaspiro[3.5]nonan-2-il)ethyl)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)-4-((2-(3-chlorocyclo[1.1.1]pentan-1-il)-4,4-dimethylcyclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzamida
5		2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)oxi)-N-((4-((7-oxaspiro[3.5]nonan-2-il)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)-4-((2-(3-chlorocyclo[1.1.1]pentan-1-il)-4,4-dimethylcyclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzamida

FIGURA 4A (cont.)

Ejemplo N°	Estructura	Nombre
9		2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-oxi)-4-(4-((4,4-dimetil-2-(3-metilbiciclo[1.1.1]pentan-1-il)ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)amino)fenil)sulfonil)benzamida
10		2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-oxi)-4-(4-((2-(3-fluorobiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)amino)fenil)sulfonil)benzamida
11		2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-oxi)-N-((4-(((7-oxaspiro[3.5]nonan-2-il)metil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)-4-(4-((4,4-dimetil-2-(3-metilbiciclo[1.1.1]pentan-1-il)ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzamida
12		2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-oxi)-4-(4-((4,4-dimetil-2-(3-metilbiciclo[1.1.1]pentan-1-il)ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-(((1-metilpiperidin-4-il)metil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida
13		2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-oxi)-4-(4-((4,4-dimetil-2-(3-metilbiciclo[1.1.1]pentan-1-il)ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-(((4-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)metil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida

FIGURA 4A (cont.)

Ejemplo N°	Estructura	Nombre
14		2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)oxi)-4-(4-((4,4-dimetil-2-(3-metilbiciclo[1.1.1]pentan-1-il)ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((1r,4r)-4-(dimetilamino)ciclohexil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida
15		2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)oxi)-4-(4-((4,4-dimetil-2-(3-metilbiciclo[1.1.1]pentan-1-il)ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida
17		2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)oxi)-4-(4-((4,4-dimetil-2-(3-metilbiciclo[1.1.1]pentan-1-il)ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((4-metilmorfolin-2-il)metil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida
18		(R)-2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)oxi)-4-(4-((4,4-dimetil-2-(3-metilbiciclo[1.1.1]pentan-1-il)ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((4-metilmorfolin-2-il)metil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida *(estereoquímica asignada arbitrariamente)
19		(S)-2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)oxi)-4-(4-((4,4-dimetil-2-(3-metilbiciclo[1.1.1]pentan-1-il)ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((4-metilmorfolin-2-il)metil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida *(estereoquímica asignada arbitrariamente)

FIGURA 4A (cont.)

Ejemplo N°	Estructura	Nombre
20		2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)oxi)-4-(4-(4,4-dimetil-2-(3-metilbiciclo[1.1.1]pentan-1-il)ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-(((1r,4r)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)metil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida
21		2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)oxi)-4-(4-(4,4-dimetil-2-(3-metilbiciclo[1.1.1]pentan-1-il)ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((2-morfolinoetil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida
23		2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)oxi)-4-(4-((2-(3-ethylbiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)amino)fenil)sulfonil)benzamida
24		2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)oxi)-4-(4-((2-(3-ethylbiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((4-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)metil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida
25		2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)oxi)-4-(4-((2-(3-ethylbiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida

FIGURA 4A (cont.)

Ejemplo N°	Estructura	Nombre
27		2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)oxi)-4-(4-((2-(3-ethylbicyclo[1.1.1]pentan-1-il)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-(((1r,4r)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)metil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida
39		2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)oxi)-4-(4-((2-(3-isopropilbicyclo[1.1.1]pentan-1-il)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)amino)fenil)sulfonil)benzamida
40		2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)oxi)-4-(4-((2-(3-(1,1-difluoroetil)bicyclo[1.1.1]pentan-1-il)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)amino)fenil)sulfonil)benzamida
43		2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)oxi)-N-((4-(((4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)-4-(4-((6-(3-metilbicyclo[1.1.1]pentan-1-il)espiro[3.5]non-6-en-7-il)metil)piperazin-1-il)benzamida

FIGURA 4A (cont.)

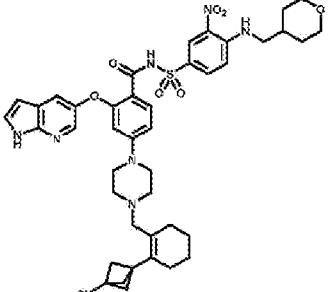
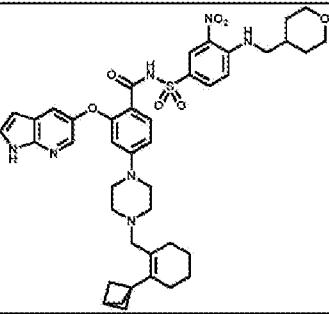
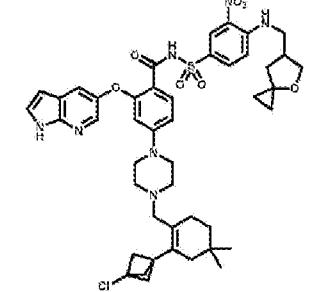
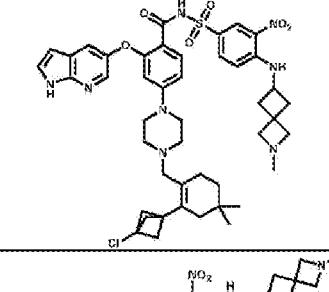
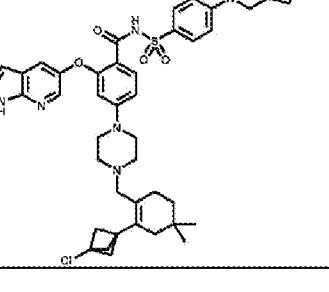
Ejemplo N°	Estructura	Nombre
72		2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)oxi)-4-(4-((2-(3-chlorocyclo[1.1.1]pentan-1-il)cyclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)amino)fenil)sulfonil)benzamida
83		2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)oxi)-4-(4-((2-(biclo[1.1.1]pentan-1-il)-4,4-dimetilcyclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)amino)fenil)sulfonil)benzamida
84		2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)oxi)-N-((4-(((4-oxaspiro[2.4]heptan-6-il)metil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)-4-(4-((2-(3-chlorocyclo[1.1.1]pentan-1-il)-4,4-dimetilcyclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzamida
85		2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)oxi)-4-(4-((2-(3-chlorocyclo[1.1.1]pentan-1-il)-4,4-dimetilcyclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((2-metil-2-azaspiro[3.3]heptan-6-il)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida
86		2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)oxi)-4-(4-((2-(3-chlorocyclo[1.1.1]pentan-1-il)-4,4-dimetilcyclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((2-metil-2-azaspiro[3.3]heptan-6-il)metil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida

FIGURA 4A (cont.)

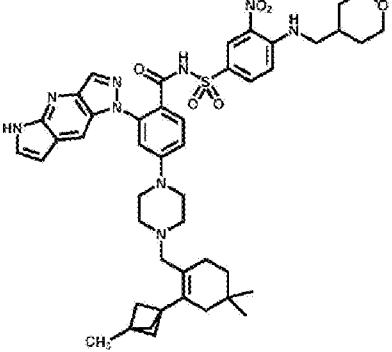
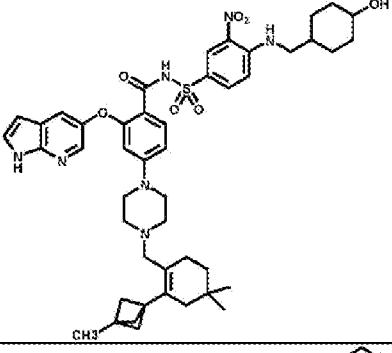
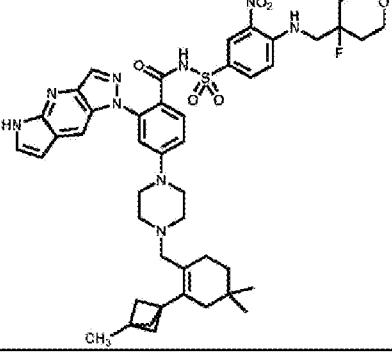
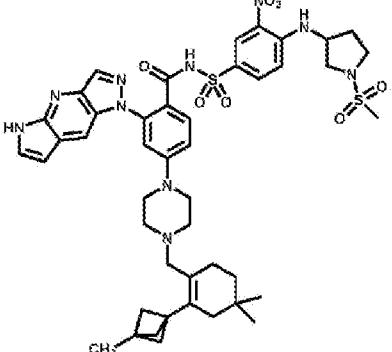
Ejemplo N°	Estructura	Nombre
87		4-((4,4-dimethyl-2-(3-methylcyclohex-1-en-1-yl)methyl)piperazin-1-yl)-N-((3-nitro-4-(((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)amino)phenyl)sulfonyl)-2-(pyrazolo[4,3-b]pyrrolo[3,2-e]pyridin-1(5H)-yl)benzamida
88		2-((1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)oxy)-4-((4,4-dimethyl-2-(3-methylcyclohex-1-en-1-yl)methyl)piperazin-1-yl)-N-((4-((4-hydroxycyclohexyl)methyl)amino)-3-nitrophenyl)sulfonyl)benzamida
89		4-((4,4-dimethyl-2-(3-methylcyclohex-1-en-1-yl)methyl)piperazin-1-yl)-N-((4-((4-fluorotetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)amino)-3-nitrophenyl)sulfonyl)-2-(pyrazolo[4,3-b]pyrrolo[3,2-e]pyridin-1(5H)-yl)benzamida
90		4-((4,4-dimethyl-2-(3-methylcyclohex-1-en-1-yl)methyl)piperazin-1-yl)-N-((4-((1-methylsulfonyl)pyrrolidin-3-yl)amino)-3-nitrophenyl)sulfonyl)-2-(pyrazolo[4,3-b]pyrrolo[3,2-e]pyridin-1(5H)-yl)benzamida

FIGURA 4A (cont.)

Ejemplo N°	Estructura	Nombre
91		4-(4-((4,4-dimethyl-2-(3-methylcyclohex-1-en-1-yl)methyl)piperazin-1-yl)-N-((4-((4-methylmorpholin-2-yl)methyl)amino)-3-nitrophenyl)sulfonyl)-2-(pyrazolo[4,3-c]pyrrolo[3,2-e]pyridin-1(5H)-yl)benzamida
92		N-((4-((4,4-difluorocyclohexyl)methyl)amino)-3-nitrophenyl)-4-(4-((4,4-dimethyl-2-(3-methylcyclohex-1-en-1-yl)methyl)piperazin-1-yl)-2-(pyrazolo[4,3-b]pyrrolo[3,2-e]pyridin-1(5H)-yl)benzamida
93		2-((1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((2-(3-methoxy)cyclohex-1-en-1-yl)methyl)piperazin-1-yl)-N-(3-nitro-4-(((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)amino)phenyl)sulfonylbenzamida
94		2-((1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4,4-dimethyl-2-(3-methylamino)cyclohex-1-en-1-yl)methyl)piperazin-1-yl)-N-(3-nitro-4-(((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)amino)phenyl)sulfonylbenzamida

FIGURA 4A (cont.)

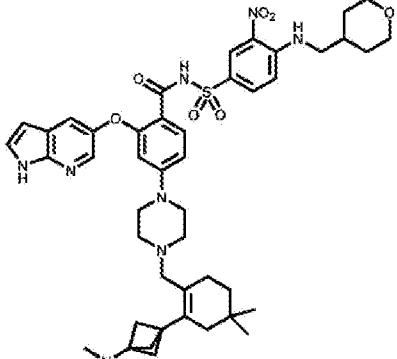
Ejemplo N°	Estructura	Nombre
95		2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)oxi)-4-(4-((2-(3-(dimethylamino)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-4,4-dimethylcyclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)amino)fenil)sulfonil)benzamida

FIGURA 4B

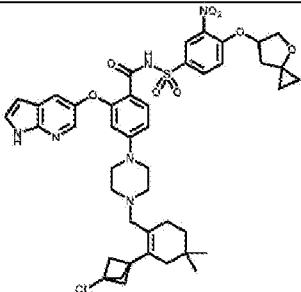
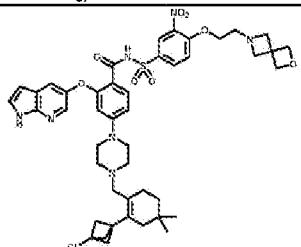
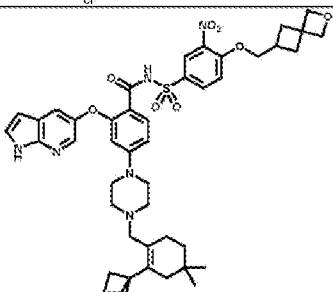
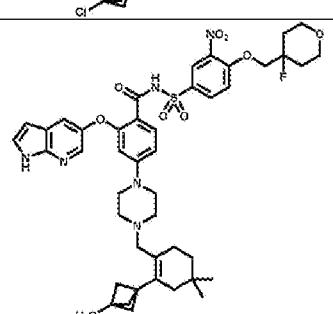
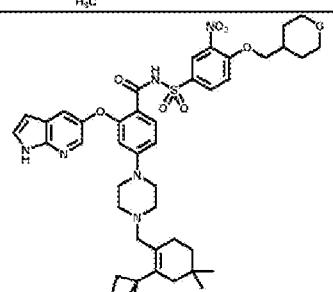
Ejemplo N°	Estructura	Nombre
6		2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)oxi)-N-((4-((4-oxaspiro[2.4]heptan-6-il)oxi)-3-nitrofenil)sulfonil)-4-(4-((2-(3-clorobiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)methyl)piperazin-1-il)benzamida
7		2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)oxi)-N-((4-(2-oxi-6-azaspiro[3.3]heptan-6-il)ethoxy)-3-nitrofenil)sulfonil)-4-(4-((2-(3-clorobiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)methyl)piperazin-1-il)benzamida
8		2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)oxi)-N-((4-((2-oxaspiro[3.3]heptan-6-il)metoxy)-3-nitrofenil)sulfonil)-4-(4-((2-(3-clorobiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)methyl)piperazin-1-il)benzamida
16		2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)oxi)-4-(4-((4,4-dimetil-2-(3-metilbiciclo[1.1.1]pentan-1-il)ciclohex-1-en-1-il)methyl)piperazin-1-il)-N-((4-((4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metoxy)-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida
22		2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)oxi)-4-(4-((4,4-dimetil-2-(3-metilbiciclo[1.1.1]pentan-1-il)ciclohex-1-en-1-il)methyl)piperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxy)fenil)sulfonil)benzamida

FIGURA 4B (cont.)

Ejemplo N°	Estructura	Nombre
26		2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-yl)oxy)-4-(4-((2-(3-ethylbicyclo[1.1.1]pentan-1-yl)-4,4-dimethylcyclohex-1-en-1-yl)methyl)piperazin-1-yl)-N-((4-((4-fluorotetrahydro-2H-piran-4-yl)metoxy)-3-nitrofenyl)sulfonyl)benzamida
31		2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4,4-dimethyl-2-(3-trifluoromethyl)bicyclo[1.1.1]pentan-1-yl)cyclohex-1-en-1-yl)methyl)piperazin-1-yl)-N-((4-((4-fluorotetrahydro-2H-piran-4-yl)metoxy)-3-nitrofenyl)sulfonyl)benzamida
36		2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-yl)oxy)-4-(4-((2-(3-difluoromethyl)bicyclo[1.1.1]pentan-1-yl)-4,4-dimethylcyclohex-1-en-1-yl)methyl)piperazin-1-yl)-N-((4-((4-fluorotetrahydro-2H-piran-4-yl)metoxy)-3-nitrofenyl)sulfonyl)benzamida
96		2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-yl)oxy)-4-(4-((2-(3-chlorobicyclo[1.1.1]pentan-1-yl)-4,4-dimethylcyclohex-1-en-1-yl)methyl)piperazin-1-yl)-N-((4-((2-methyl-2-azaspiro[3.3]heptan-6-yl)oxy)-3-nitrofenyl)sulfonyl)benzamida
97		2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-yl)oxy)-4-(4-((2-(3-chlorobicyclo[1.1.1]pentan-1-yl)-4,4-dimethylcyclohex-1-en-1-yl)methyl)piperazin-1-yl)-N-((4-((2-methyl-2-azaspiro[3.3]heptan-6-yl)metoxy)-3-nitrofenyl)sulfonyl)benzamida

FIGURA 4C

Ejemplo N°	Estructura	Nombre
28		2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)oxi)-4-(4-(4,4-dimetil-2-(3-(trifluorometil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)amino)fenil)sulfonil)benzamida
29		2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)oxi)-4-(4-(4,4-dimetil-2-(3-(trifluorometil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((4-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)metil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida
30		2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)oxi)-4-(4-(4,4-dimetil-2-(3-(trifluorometil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida
32		2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)oxi)-4-(4-(4,4-dimetil-2-(3-(trifluorometil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-(((11,4r)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)metil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida
33		2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)oxi)-4-(4-(2-(3-(difluorometil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)amino)fenil)sulfonil)benzamida

FIGURA 4C (cont.)

Ejemplo N°	Estructura	Nombre
34		2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)oxi)-4-(4-((2-(3-(difluorometil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-(((1r,4r)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)metil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida
35		2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)oxi)-4-(4-((2-(3-(difluorometil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-(((4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida
37		2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)oxi)-N-((4-((7-oxaspiro[3.5]nonan-2-il)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)-4-(4-((2-(3-(difluorometil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzamida
38		2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)oxi)-4-(4-((2-(3-(difluorometil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-(((4-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)metil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida

FIGURA 4C (cont.)

Ejemplo N°	Estructura	Nombre
41		(S)-N-((4-(((1,4-dioxan-2-yl)methyl)amino)-3-nitrophenyl)sulfonyl)-2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-yl)oxy)-4-(4-(2-(3-(difluoromethyl)bicyclo[1.1.1]pentan-1-yl)-4,4-dimethylcyclohex-1-en-1-yl)methyl)piperazin-1-yl)benzamida
42		2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-yl)oxy)-4-(4-(6-(3-(difluoromethyl)bicyclo[1.1.1]pentan-1-yl)spiro[3.5]non-6-en-7-yl)methyl)piperazin-1-yl)-N-((3-nitro-4-((tetrahydro-2H-piran-4-yl)methyl)amino)phenyl)sulfonylbenzamida
44		2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-yl)oxy)-4-(4-(6-(3-(difluoromethyl)bicyclo[1.1.1]pentan-1-yl)spiro[3.5]non-6-en-7-yl)methyl)piperazin-1-yl)-N-((4-(((1r,4r)-4-hidroxi-4-methylcyclohexyl)methyl)amino)-3-nitrophenyl)sulfonylbenzamida
73		(R)-2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-yl)oxy)-4-(4-(2-(3-(difluoromethyl)bicyclo[1.1.1]pentan-1-yl)-4,4-dimethylcyclohex-1-en-1-yl)methyl)piperazin-1-yl)-N-((4-((4-metilmorfolin-2-yl)methyl)amino)-3-nitrophenyl)sulfonylbenzamida

FIGURA 5

