

(11) Número de Publicação: **PT 2550258 E**

(51) Classificação Internacional:

C07D 295/112 (2015.01) **C07D 295/195**
(2015.01)

C07D 417/04 (2015.01) **C07D 211/58** (2015.01)

C07C 311/51 (2015.01) **A61K 31/451** (2015.01)

A61K 31/495 (2015.01) **A61K 31/18** (2015.01)

A61P 35/00 (2015.01)

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: 2011.03.10	(73) Titular(es): ABBVIE INC.
(30) Prioridade(s): 2010.03.25 US 317575 P	1 NORTH WAUKEGAN ROAD NORTH CHICAGO,
(43) Data de publicação do pedido: 2013.01.30	IL 60064 US
(45) Data e BPI da concessão: 2015.08.19 234/2015	(72) Inventor(es): HONG DING US STEVEN ELMORE US LAURA HEXAMER US AARON R.KUNZER US ANDREW J. SOUERS US
	(74) Mandatário: FERNANDO ANTÓNIO FERREIRA MAGNO RUA DAS FLORES, Nº 74, 4º 1200-195 LISBOA PT

(54) Epígrafe: **AGENTES INDUTORES DE APOPTOSE PARA O TRATAMENTO DE CANCRO E DE DOENÇAS IMUNITÁRIAS E AUTOIMUNES**

(57) Resumo:

SÃO DIVULGADOS COMPOSTOS QUE INIBEM A ATIVIDADE DE PROTEÍNAS BCL-2 ANTIAPOPTÓTICAS, COMPOSIÇÕES CONTENDO OS COMPOSTOS E MÉTODOS DE TRATAMENTO DE DOENÇAS DURANTE AS QUAIS É EXPRESSA PROTEÍNA BCL-2 ANTIAPOPTÓTICA.

RESUMO

"Agentes indutores de apoptose para o tratamento de cancro e de doenças imunitárias e autoimunes"

São divulgados compostos que inibem a atividade de proteínas Bcl-2 antiapoptóticas, composições contendo os compostos e métodos de tratamento de doenças durante as quais é expressa proteína Bcl-2 antiapoptótica.

DESCRIÇÃO

"Agentes indutores de apoptose para o tratamento de cancro e de doenças imunitárias e autoimunes"

CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se a compostos que inibem a atividade de proteínas Bcl-2 antiapoptóticas, composições contendo os compostos, e métodos de tratamento de doenças durante as quais são expressas proteínas Bcl-2 antiapoptóticas.

ANTERIORIDADE DA INVENÇÃO

As proteínas Bcl-2 antiapoptóticas estão associadas a várias doenças. Há portanto uma necessidade existente nas artes terapêuticas de compostos que inibem a atividade de proteínas Bcl-2 antiapoptóticas.

A sobre-expressão de proteínas Bcl-2 correlaciona-se com a resistência a quimioterapia, o resultado clínico, a progressão da doença, o prognóstico global, ou uma sua combinação, em vários cancros e desordens do sistema imunitário.

O envolvimento de proteínas Bcl-2 no cancro da bexiga, cancro do cérebro, cancro da mama, cancro da medula óssea, cancro cervical, leucemia linfocítica crónica, cancro colorretal, cancro esofágico, cancro hepatocelular, leucemia linfoblástica, linfoma folicular, malignidades linfoides de origem em células T ou células B, melanoma, leucemia mielógena, mieloma, cancro oral, cancro ovariano, cancro do pulmão de células não pequenas, cancro da próstata, cancro do pulmão de células pequenas, cancro do baço, e similares, está descrito nos pedidos PCT US 2004/36770, publicado como WO 2005/049593 e PCT US 2004/37911, publicado como WO 2005/024636 dos presentes titulares.

O envolvimento de proteínas Bcl-2 em doenças imunitárias e autoimunes está descrito em *Current Allergy and Asthma Reports* 2003, 3, 378-384; *British Journal of Haematology* 2000, 110(3), 584-90; *Blood* 2000, 95(4), 1283-92; e *New England Journal of Medicine* 2004, 351(14), 1409-1418. O envolvimento de proteínas

Bcl-2 na artrite está divulgado no pedido provisório de patente norte-americano com o n.º de série 60/988,479 dos presentes titulares. O envolvimento de proteínas Bcl-2 na rejeição de transplantes de medula óssea está divulgado in no pedido de patente dos Estados Unidos com o n.º de série 11/941,196, dos presentes titulares.

WO 02/24636 A2 divulga N-Benzoílarilsulfonamidas que são inibidores de BCL-Xl e são úteis para a promoção de apoptose. São aí também divulgadas composições inibidoras de BCL-Xl e métodos de promoção de apoptose num mamífero.

WO 2009/036035 A1 refere-se a inibidores de Bcl-2 e sua utilização no tratamento de doenças celulares proliferativas tais como o cancro.

WO 2005/049593 A2 divulga compostos de N-acilsulfonamida que inibem a atividade de membros da família das proteínas antiapoptóticas, composições contendo os compostos e utilizações dos compostos para a preparação de medicamentos para o tratamento de doenças durante as quais são expressos um ou mais do que um membros da família das proteínas antiapoptóticas.

WENDT M D *ET AL*: "Discovery and Structure-Activity Relationship of Antagonists of B-Cell Lymphoma 2 Family Proteins with Chemopotential Activity in Vitro and in Vivo"; JOURNAL OF MEDICAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, US, vol. 49, n.º 3, (2006-02-09), páginas 1165-1181, XP002615911 descrevem o desenvolvimento de um potenciador desenhado racionalmente da quimioterapia do cancro através da inibição da função de Bcl-X_L.

CHEOL-MIN PARK *ET AL*: "Discovery of an Orally Bioavailable Small Molecule Inhibitor of Prosurvival B-Cell Lymphoma2 Proteins", JOURNAL OF MEDICAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, US, vol. 51, n.º 21, (2008-11-13), páginas 6902-6915, XP002610165 relata sobre um composto 2 (ABT-263), que é oralmente eficaz num modelo de xenoinxerto estabelecido de cancro do pulmão de células pequenas humano, que induz regressões completas do tumor em todos os animais.

US 2007/015787 A1 divulga compostos que inibem a atividade de membros da família das proteínas antiapoptóticas, composições contendo os compostos e utilizações dos compostos para a preparação de medicamentos para o tratamento de doenças durante as quais ocorre expressão de um ou mais do que um membros da família das proteínas antiapoptóticas.

WO 2007/040650 A2 divulga compostos que inibem a atividade de membros da família das proteínas antiapoptóticas, composições contendo os compostos e métodos de tratamento de doenças durante as quais ocorre expressão de um ou mais do que um membros da família das proteínas antiapoptóticas.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

Uma concretização da presente invenção refere-se a compostos ou seus sais terapeuticamente aceitáveis, que são úteis como inibidores de proteínas Bcl-2 antiapoptóticas, sendo os compostos selecionados entre:

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

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

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

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

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

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

4-(4-{[3-bromo-5-metiladamantan-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(ciclo-hexilmetil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida;

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

N-({3-nitro-4-[(tetra-hidro-2H-piran-4-ilmetil) amino]fenil}-sulfonil)-4-(4-{2-[(1R,4R)-1,7,7-trimetilbiciclo[2.2.1]hept-2-en-2-il]benzil}piperazin-1-il)benzamida;

N-({3-nitro-4-[(tetra-hidro-2H-piran-4-ilmetil) amino]fenil}-sulfonil)-4-(4-{2-octa-hidro-1H-4,7-metanoinden-5-ilamino}-benzil}piperazin-1-il)benzamida;

N-({3-nitro-4-[(tetra-hidro-2H-piran-4-ilmetil) amino]fenil}-sulfonil)-4-[4-(2-{[(1R,4R,6S)-5,5,6-trimetilbiciclo[2.2.1]hept-2-il]amino}benzil)piperazin-1-il]benzamida;

4-[4-(2-{[(1R,5S)-6,6-dimetilbiciclo[3.1.1]hept-2-il]amino}-benzil)piperazin-1-il]-N-({3-nitro-4-[(tetra-hidro-2H-piran-4-ilmetil) amino]fenil}sulfonil)benzamida;

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

4-{4-[(2-{[adamantan-2-ilmetil] amino}-5,5-dimetilciclo-hexil)-metil]piperazin-1-il}-N-({3-nitro-4-[(tetra-hidro-2H-piran-4-ilmetil) amino]fenil}sulfonil)benzamida;

4-{4-[(5,5-dimetil-2-{[(1R,2S,3S,5S)-2,6,6-trimetilbiciclo[3.1.1]hept-3-il]amino}ciclo-hexil)metil]piperazin-1-il}-N-({3-nitro-4-[(tetra-hidro-2H-piran-4-ilmetil) amino]fenil}-sulfonil)benzamida;

4-{4-[2-(3-azabiciclo[3.2.2]non-3-il)-5-nitrobenzil]piperazin-1-il}-N-({3-nitro-4-[(tetra-hidro-2H-piran-4-ilmetil) amino]fenil}sulfonil)benzamida;

4-(4-{2-[2,3,3a,4,7,7a-hexa-hidro-1H-4,7-metanoinden-5-il]benzil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetra-hidro-2H-piran-4-ilmetil) amino]fenil}sulfonil)benzamida;

1-[adamantan-1-il]-4-{2-[(4-{4-[(3-nitro-4-[(tetra-hidro-2H-piran-4-ilmetil) amino]fenil}sulfonil)carbamoíl]fenil}piperazin-1-il)metil]fenil}-N,N-difenil-1H-pirazolo-3-carboxamida;

4-(4-{2-[2-(adamantan-1-il)-6-metilimidazo[1,2-a]piridin-8-il]benzil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetra-hidro-2H-piran-4-ilmetil) amino]fenil}sulfonil)benzamida;

N-(adamantan-2-il)-6-metil-8-{2-[(4-{4-[(3-nitro-4-[(tetra-hidro-2H-piran-4-ilmetil) amino]fenil}sulfonil)carbamoíl]-

fenil}piperazin-1-il)metil]fenil}imidazo[1,2-a]piridino-2-carboxamida;

4-(4-{2-[(1R,5S)-6,6-dimetilbiciclo[3.1.1]hept-2-en-2-il]benzil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetra-hidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida;

N-({3-nitro-4-[(tetra-hidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}-sulfonil)-4-(4-{2-[5,5,6-trimetilbiciclo[2.2.1]hept-2-en-2-il]benzil}piperazin-1-il)benzamida;

N-benzil-7,7-dimetil-2-{2-[(4-{4-[(3-nitro-4-[(tetra-hidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)carbamoíl]fenil}-piperazin-1-il)metil]fenil}biciclo[2.2.1]hept-2-eno-1-carboxamida;

4-[4-(2-{[(1R,5S)-8-metil-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]amino}-benzil)piperazin-1-il]-N-({3-nitro-4-[(tetra-hidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida;

N-({3-nitro-4-[(tetra-hidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}-sulfonil)-4-[4-(2-{[(1R,2S,3S,5S)-2,6,6-trimetilbiciclo[3.1.1]hept-3-il]amino}benzil)piperazin-1-il]benzamida;

4-(4-{2-[3-azabiciclo[3.2.2]non-3-il]benzil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetra-hidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}-sulfonil)benzamida;

N-({3-nitro-4-[(tetra-hidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}-sulfonil)-4-(4-{2-[triciclo[4.3.1.1^{3,8}]undec-4-en-4-il]benzil}piperazin-1-il)benzamida;

7,7-dimetil-2-{2-[(4-{4-[(3-nitro-4-[(tetra-hidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)carbamoíl]fenil}piperazin-1-il)metil]fenil}-N-fenilbiciclo[2.2.1]hept-2-eno-1-carboxamida;

7,7-dimetil-2-{2-[(4-{4-[(3-nitro-4-[(tetra-hidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)carbamoíl]fenil}piperazin-1-il)metil]fenil}-N-[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbiciclo[3.1.1]-hept-3-il]biciclo[2.2.1]hept-2-eno-1-carboxamida;

N-(adamantan-1-ilmetil)-7,7-dimetil-2-{2-[(4-{4-[(3-nitro-4-[(tetra-hidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)-carbamoíl]fenil}piperazin-1-il)metil]fenil}biciclo[2.2.1]hept-2-eno-1-carboxamida;

N-ciclopropil-7,7-dimetil-2-{2-[(4-{4-[(3-nitro-4-[(tetra-hidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)carbamoíl]-

fenil}piperazin-1-il)metil]fenil}biciclo[2.2.1]hept-2-eno-1-carboxamida;

7,7-dimetil-2-{2-[(4-{4-[(3-nitro-4-[(tetra-hidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)carbamoíl]fenil}piperazin-1-il)metil]fenil}biciclo[2.2.1]hept-2-eno-1-carboxílico;

4-[4-(2-{5-[8-azabíciclo[3.2.1]oct-8-ilmetil]-2-tienil}benzil)-piperazin-1-il]-N-({3-nitro-4-[(tetra-hidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida;

N-({4-[(ciclo-hexilmetil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)-4-(4-{(3-fenilpropanoíl)[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbíciclo[3.1.1]hept-3-il]amino}piperidin-1-il)benzamida;

4-{4-[adamantan-1-ilmetil]piperazin-1-il}-N-({4-[(ciclo-hexilmetil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida;

4-(4-{2-[adamantan-1-il]-2-oxoetil}piperazin-1-il)-N-({4-[(ciclo-hexilmetil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida;

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

4-{4-[adamantan-1-il]piperazin-1-il}-N-({4-[(ciclo-hexilmetil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida;

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

4-(4-{2-[adamantan-1-il]etil}piperazin-1-il)-N-({4-[(ciclo-hexilmetil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida;

N-({4-[(ciclo-hexilmetil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)-4'-({(3-fenilpropanoíl)[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbíciclo[3.1.1]hept-3-il]]amino}metil)bifenil-4-carboxamida;

N-({3-nitro-4-[(tetra-hidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)-4-(4-{2-[(1R,4R)-1,7,7-trimetilbíciclo[2.2.1]hept-2-en-2-il]benzilidene}piperidin-1-il)benzamida;

4-[4-(2-{5-[4-(adamantan-1-il)-1,3-tiazol-2-il]-2-tienil}-benzil)piperazin-1-il]-N-({3-nitro-4-[(tetra-hidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida;

1-[adamantan-1-il]-4-{2-[(1-{4-[(3-nitro-4-[(tetra-hidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)carbamoíl]fenil}-piperidin-4-ilideno)metil]fenil}-N,N-difenil-1H-pirazolo-3-carboxamida;

N-({3-nitro-4-[(tetra-hidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}-sulfonil)-4-(4-{2-[octa-hidro-1H-4,7-metanoinden-5-il(3-fenil-propanoíl)amino]benzil}piperazin-1-il)benzamida;

4-[4-(2-{5-[8-azabicciclo[3.2.1]oct-8-ilmetil]-2-tienil}-benzilideno)piperidin-1-il]-N-({3-nitro-4-[(tetra-hidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida;

N-({3-nitro-4-[(tetra-hidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}-sulfonil)-4-[4-(4-{[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbicciclo-[3.1.1]hept-3-il]amino}benzilideno)piperidin-1-il]benzamida;

N-({3-nitro-4-[(tetra-hidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}-sulfonil)-4-[4-(3-{[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbicciclo-[3.1.1]hept-3-il]amino}benzilideno)piperidin-1-il]benzamida;

4-[4-(2-{5-[4-(adamantan-1-il)-1,3-tiazol-2-il]-2-tienil}-benzilideno)piperidin-1-il]-N-({3-nitro-4-[(tetra-hidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida;

Outra concretização refere-se a uma composição farmacêutica para utilização no tratamento de cancro da bexiga, cancro do cérebro, cancro da mama, cancro da medula óssea, cancro cervical, leucemia linfocítica crónica, cancro colorretal, cancro esofágico, cancro hepatocelular, leucemia linfoblástica, linfoma folicular, malignidades linfoides de origem em células T ou células B, melanoma, leucemia mielógena, mieloma, cancro oral, cancro ovariano, cancro do pulmão de células não pequenas, cancro da próstata, cancro do pulmão de células pequenas ou cancro do baço, a referida composição compreendendo um excipiente e uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da presente invenção.

Outra concretização refere-se à utilização de um composto da presente invenção para o tratamento de cancro da bexiga, cancro do cérebro, cancro da mama, cancro da medula óssea, cancro cervical, leucemia linfocítica crónica, cancro colorretal, cancro esofágico, cancro hepatocelular, leucemia linfoblástica, linfoma folicular, malignidades linfoides de origem em células T ou células B, melanoma, leucemia mielógena, mieloma, cancro oral, cancro ovariano, cancro do pulmão de células não pequenas, cancro da próstata, cancro do pulmão de células pequenas ou cancro do baço, num paciente, a referida utilização compreendendo a administração ao paciente de uma

quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da presente invenção.

Outra concretização refere-se à utilização de um composto da presente invenção para o tratamento de cancro da bexiga, cancro do cérebro, cancro da mama, cancro da medula óssea, cancro cervical, leucemia linfocítica crónica, cancro colorretal, cancro esofágico, cancro hepatocelular, leucemia linfoblástica, linfoma folicular, malignidades linfoides de origem em células T ou células B, melanoma, leucemia mielógena, mieloma, cancro oral, cancro ovariano, cancro do pulmão de células não pequenas, leucemia linfocítica crónica, mieloma, cancro da próstata, cancro do pulmão de células pequenas ou cancro do baço, num paciente, a referida utilização compreendendo a administração ao paciente de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da presente invenção e uma quantidade terapeuticamente eficaz de um agente terapêutico adicional ou mais do que um agente terapêutico adicional.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

Porções variáveis aqui são representadas por identificadores (letras maiúsculas com expoentes numéricos e/ou alfabéticos) e podem ser especificamente concretizadas.

Pretende-se que seja entendido que são mantidas as valências corretas para todas as porções e suas combinações, que as porções monovalentes possuindo mais do que um átomo são desenhadas da esquerda para a direita e estão ligadas através das suas extremidades esquerdas, e que as porções bivalentes são também desenhadas da esquerda para a direita.

Pretende-se também que seja entendido que uma concretização específica de uma porção variável aqui possa ser igual ou diferente de outra concretização específica possuindo o mesmo identificador.

Compostos

Podem existir isómeros geométricos nos presentes compostos. Os compostos da presente invenção podem conter ligações duplas carbono-carbono ou ligações duplas carbono-azoto na configuração E ou Z, em que o termo "E" representa

substituintes de ordem superior em lados opostos da ligação dupla carbono-carbono ou carbono-azoto e o termo "Z" representa substituintes de ordem superior do mesmo lado da ligação dupla carbono-carbono ou carbono-azoto como determinado pelas regras de prioridade de Cahn-Ingold-Prelog. Os compostos da presente invenção podem também existir sob a forma de uma mistura de isómeros "E" e "Z". Os substituintes em torno de um cicloalquilo ou de um heterocicloalquilo são designados na configuração *cis* ou *trans*.

Os compostos da presente invenção podem conter átomos de carbono assimetricamente substituídos na configuração R ou S, em que os termos "R" e "S" são como definido pelas recomendações de IUPAC 1974 Recommendations for Section E, Fundamental Stereochemistry, *Pure Appl. Chem.* (1976) 45, 13-10. Os compostos possuindo átomos de carbono assimetricamente substituídos com quantidades iguais de configurações R e S são racêmicos nesses átomos de carbono. Os átomos com um excesso de uma configuração em relação à outra consideram-se com a configuração presente em maior quantidade, preferivelmente um excesso de cerca de 85%-90%, mais preferivelmente um excesso de cerca de 95%-99%, e ainda mais preferivelmente um excesso superior a cerca de 99%. Deste modo, a presente invenção inclui misturas racêmicas, estereoisómeros relativos e absolutos, e misturas de estereoisómeros relativos e absolutos.

Os compostos da presente invenção contendo porções NH, C(O)OH, OH ou SH podem ter a si ligadas porções que formam pró-fármacos. As porções que formam pró-fármacos são removidas através de processos metabólicos e libertam os compostos possuindo o hidroxilo, o amino ou o ácido carboxílico libertados *in vivo*. Os pró-fármacos são úteis para o ajustamento de propriedades farmacocinéticas dos compostos como a solubilidade e/ou a hidrofobicidade, a absorção no trato gastrointestinal, a biodisponibilidade, a penetração nos tecidos e a velocidade de depuração.

Compostos Enriquecidos ou Marcados com Isótopos

Os compostos da invenção podem existir numa forma marcada ou enriquecida com isótopos contendo um ou mais átomos possuindo uma massa atômica ou um número de massa diferentes da massa atômica ou do número de massa que se encontram mais

abundantemente na natureza. Os isótopos podem ser isótopos radioativos ou não radioativos. Os isótopos de átomos tais como hidrogénio, carbono, fósforo, enxofre, flúor, cloro e iodo incluem, mas não se lhes limitando, ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl e ^{125}I . Os compostos que contêm outros isótopos destes e/ou de outros átomos estão dentro do âmbito da presente invenção.

Em outra concretização, os compostos marcados com isótopos contêm deutério (^2H), trítio (^3H) ou isótopos ^{14}C . Os compostos marcados com isótopos da presente invenção podem ser preparados através dos métodos genéricos bem conhecidos das pessoas competentes na matéria. Estes compostos marcados com isótopos podem ser convenientemente preparados executando os procedimentos divulgados nos Exemplos e nos Esquemas aqui divulgados substituindo, por um reagente marcado com isótopos prontamente disponível, um reagente não marcado. Em alguns casos, os compostos podem ser tratados com reagentes marcados com isótopos para trocar um átomo normal pelo seu isótopo, por exemplo, hidrogénio pode ser trocado por deutério através da ação de um ácido deutérico tal como $\text{D}_2\text{SO}_4/\text{D}_2\text{O}$. Em adição ao anterior, procedimentos e intermediários relevantes estão divulgados, por exemplo, em Lizondo, J et al., *Drugs Fut*, 21(11), 1116 (1996); Brickner, S J et al., *J Med Chem*, 39(3), 673 (1996); Mallesham, B et al., *Org Lett*, 5(7), 963 (2003); publicações PCT WO1997010223, WO2005099353, WO1995007271, WO2006008754; Patentes US 7538189; 7534814; 7531685; 7528131; 7521421; 7514068; 7511013; e Publicação de Pedido de Patente US 20090137457; 20090131485; 20090131363; 20090118238; 20090111840; 20090105338; 20090105307; 20090105147; 20090093422; 20090088416; e 20090082471.

Os compostos marcados com isótopos da invenção podem ser utilizados como padrões para determinar a eficácia de inibidores de Bcl-2 em ensaios de ligação. Compostos contendo isótopos foram utilizados em investigação farmacêutica para investigar o destino metabólico *in vivo* dos compostos através da avaliação do mecanismo de ação e da via metabólica do composto progenitor não marcado com isótopos (Blake et al. *J. Pharm. Sci.* 64, 3, 367-391 (1975)). Estes estudos metabólicos são importantes no desenho de fármacos seguros, terapeuticamente eficazes, devido ao composto ativo administrado *in vivo* ao paciente ou devido

aos metabolitos produzidos a partir do composto progenitor se mostrarem tóxicos ou carcinogénicos (Foster *et al.*, *Advances in Drug Research* Vol. 14, pp. 2-36, Academic press, London, 1985; Kato *et al.*, *J. Labelled Comp. Radiopharmaceut.*, 36(10):927-932 (1995); Kushner *et al.*, *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 77, 79-88 (1999).

Em adição, fármacos contendo isótopos não radioativos, tais como fármacos deuterados, denominados "fármacos pesados", podem ser utilizados para o tratamento de doenças e condições relacionadas com a atividade de Bcl-2. Aumentar a quantidade de um isótopo presente num composto acima da sua abundância natural denomina-se enriquecimento. Os exemplos da quantidade de enriquecimento incluem de cerca de 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 16, 21, 25, 29, 33, 37, 42, 46, 50, 54, 58, 63, 67, 71, 75, 79, 84, 88, 92, 96, a cerca de 100% mol. A substituição de até cerca de 15% do átomo normal por um isótopo pesado foi efetuada e mantida durante um período de dias a semanas em mamíferos, incluindo roedores e cães, com um mínimo de efeitos adversos observados (Czajka D M e Finkel A J, *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1960 84: 770; Thomson J F, *Ann. New York Acad. Sci* 1960 84: 736; Czajka D M *et al.*, *Am. J. Physiol.* 1961 201: 357). Verificou-se que a substituição aguda de tanto quanto 15%-23% em fluidos humanos com deutério não causa toxicidade (Blagojevic N *et al.* em "Dosimetry & Treatment Planning for Neutron Capture Therapy", Zamenhof R, Solares G e Harling O Eds. 1994. Advanced Medical Publishing, Madison Wis. pp.125-134; *Diabetes Metab.* 23: 251 (1997)).

A marcação estável com isótopos de um fármaco pode alterar as suas propriedades físico-químicas tais como pKa e solubilidade nos lípidos. Estes efeitos e alterações podem afetar a resposta farmacodinâmica da molécula de fármaco se a substituição isotópica afetar uma região envolvida numa interação ligando-recetor. Embora algumas das propriedades físicas de uma molécula estável com isótopos sejam diferentes das da molécula não marcada, as propriedades químicas e biológicas são as mesmas, com uma importante exceção: devido à massa aumentada do isótopo pesado, qualquer ligação envolvendo o isótopo pesado e outro átomo será mais forte do que a mesma ligação entre o isótopo leve e esse átomo. Deste modo, a incorporação de um isótopo num local de metabolismo ou de

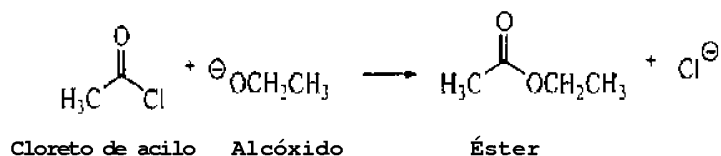
transformação enzimática irá retardar as referidas reações potencialmente alterando o perfil farmacocinético ou a eficácia relativamente ao composto não isotópico.

Amidas, Ésteres e Pró-fármacos

Os pró-fármacos são derivados de um fármaco ativo desenhados para melhorar alguma propriedade física ou biológica indesejável identificada. As propriedades físicas são normalmente a solubilidade (demasiada ou insuficiente solubilidade em lípidos ou em água) ou estabilidade relacionada, enquanto as propriedades biológicas problemáticas incluem metabolismo demasiado rápido ou fraca biodisponibilidade que por seu lado podem estar relacionadas com uma propriedade físico-química.

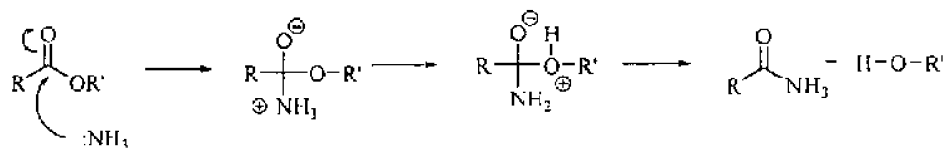
Os pró-fármacos são normalmente preparados por: a) formação de ésteres, hemi-ésteres, ésteres carbonato, ésteres nitrato, amidas, ácidos hidroxâmicos, carbamatos, iminas, bases de Mannich, fosfatos, ésteres fosfato e enaminas do fármaco ativo, b) funcionalização do fármaco com grupos funcionais azo, glicósido, péptido e éter, c) utilização de formas de amina, hemiaminais, polímeros, sais, complexos, fosforamidas, acetais, hemiacetais e cetálicas do fármaco. Por exemplo, veja-se Andrejus Korolkovas's, "Essentials of Medicinal Chemistry", John Wiley-Interscience Publications, John Wiley and Sons, New York (1988), pp. 97-118.

Os ésteres podem ser preparados a partir de substratos contendo um grupo hidroxilo ou um grupo carboxi, através de métodos gerais conhecidos dos peritos na especialidade. As reações típicas destes compostos são substituições que substituem um dos heteroátomos por outro átomo, por exemplo:

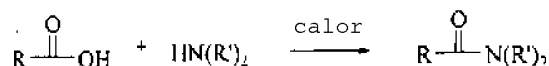


As amidas podem ser preparadas a partir de substratos contendo um grupo amino ou um grupo carboxi de maneira

semelhante. Os ésteres podem também reagir com aminas ou amónia para formar amidas.



Outra maneira de preparar amidas a partir de compostos consiste em aquecer em conjunto ácidos carboxílicos e aminas.



Uma concretização da presente invenção refere-se a compostos ou seus sais terapeuticamente aceitáveis, que são úteis como inibidores de proteínas Bcl-2 antiapoptóticas, sendo os compostos selecionados de

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

4-(4-{benzoil[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbiciclo[3.1.1]hept-3-il]amino}piperidin-1-il)-N-({4-[(ciclo-hexilmetil)amino]-3-nitrofenil}sulfonyl)benzamida;

N-({4-[(ciclo-hexilmetil)amino]-3-nitrofenil}sulfonyl)-3'-{[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbiciclo[3.1.1]hept-3-il]amino}-bifenil-4-carboxamida;

N-({4-[(ciclo-hexilmetil)amino]-3-nitrofenil}sulfonyl)-4-(4-{(fenilacetil)[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbiciclo[3.1.1]hept-3-il]amino}piperidin-1-il)benzamida;

N-({4-[(ciclo-hexilmetil)amino]-3-nitrofenil}sulfonyl)-4'-{[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbiciclo[3.1.1]hept-3-il]amino}-bifenil-4-carboxamida;

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

4-(4-{[3-bromo-5-metiladamantan-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(ciclo-hexilmetil)amino]-3-nitrofenil}sulfonyl)benzamida;

N-({4-[(ciclo-hexilmetil)amino]-3-nitrofenil}sulfonyl)-4-(4-{[3,5-dimetiladamantan-1-il]metil}piperazin-1-il)benzamida;

N-({3-nitro-4-[(tetra-hidro-2H-piran-4-ilmetil) amino] fenil}-sulfonil)-4-(4-{2-[(1R, 4R)-1, 7, 7-trimetilbicciclo[2.2.1]hept-2-en-2-il]benzil}piperazin-1-il)benzamida;

N-({3-nitro-4-[(tetra-hidro-2H-piran-4-ilmetil) amino] fenil}-sulfonil)-4-(4-{2-octa-hidro-1H-4, 7-metanoinden-5-ilamino}-benzil}piperazin-1-il)benzamida;

N-({3-nitro-4-[(tetra-hidro-2H-piran-4-ilmetil) amino] fenil}-sulfonil)-4-[4-(2-{[(1R, 4R, 6S)-5, 5, 6-trimetilbicciclo[2.2.1]-hept-2-il] amino}benzil)piperazin-1-il]benzamida;

4-[4-(2-{[(1R, 5S)-6, 6-dimetilbicciclo[3.1.1]hept-2-il] amino}-benzil)piperazin-1-il]-N-({3-nitro-4-[(tetra-hidro-2H-piran-4-ilmetil) amino] fenil}sulfonil)benzamida;

4-(4-{[(1R, 5R)-2-(4-clorofenil)-6, 6-dimetilbicciclo[3.1.1]hept-2-en-3-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(ciclo-hexilmetil)-amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida;

4-{4-[(2-{[adamantan-2-ilmetil] amino}-5, 5-dimetilciclo-hexil)-metil]piperazin-1-il}-N-({3-nitro-4-[(tetra-hidro-2H-piran-4-ilmetil) amino] fenil}sulfonil)benzamida;

4-{4-[(5, 5-dimetil-2-{[(1R, 2S, 3S, 5S)-2, 6, 6-trimetilbicciclo[3.1.1]hept-3-il] amino}ciclo-hexil)metil]piperazin-1-il}-N-({3-nitro-4-[(tetra-hidro-2H-piran-4-ilmetil) amino] fenil}-sulfonil)benzamida;

4-{4-[2-(3-azabicciclo[3.2.2]non-3-il)-5-nitrobenzil]piperazin-1-il}-N-({3-nitro-4-[(tetra-hidro-2H-piran-4-ilmetil) amino]-fenil}sulfonil)benzamida;

4-(4-{2-[2, 3, 3a, 4, 7, 7a-hexa-hidro-1H-4, 7-metanoinden-5-il]benzil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetra-hidro-2H-piran-4-ilmetil) amino] fenil}sulfonil)benzamida;

1-[adamantan-1-il]-4-{2-[(4-{4-[(3-nitro-4-[(tetra-hidro-2H-piran-4-ilmetil) amino] fenil}sulfonil)carbamoíl]fenil}piperazin-1-il)metil]fenil}-N,N-difenil-1H-pirazolo-3-carboxamida;

4-(4-{2-[2-(adamantan-1-il)-6-metilimidazo[1, 2-a]piridin-8-il]benzil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetra-hidro-2H-piran-4-ilmetil) amino] fenil}sulfonil)benzamida;

N-(adamantan-2-il)-6-metil-8-{2-[(4-{4-[(3-nitro-4-[(tetra-hidro-2H-piran-4-ilmetil) amino] fenil}sulfonil)carbamoíl]-fenil}piperazin-1-il)metil]fenil}imidazo[1, 2-a]piridino-2-carboxamida;

4-(4-{2-[(1R,5S)-6,6-dimetilbicciclo[3.1.1]hept-2-en-2-il]benzil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetra-hidro-2H-piran-4-ilmetil) amino]fenil}sulfonil)benzamida;

N-({3-nitro-4-[(tetra-hidro-2H-piran-4-ilmetil) amino]fenil}-sulfonil)-4-(4-{2-[5,5,6-trimetilbicciclo[2.2.1]hept-2-en-2-il]benzil}piperazin-1-il)benzamida;

N-benzil-7,7-dimetil-2-{2-[(4-{4-[(3-nitro-4-[(tetra-hidro-2H-piran-4-ilmetil) amino]fenil}sulfonil)carbamoíl]fenil}-piperazin-1-il)metil]fenil}bicciclo[2.2.1]hept-2-eno-1-carboxamida;

4-[4-(2-{[(1R,5S)-8-metil-8-azabicciclo[3.2.1]oct-3-il]amino}-benzil)piperazin-1-il]-N-({3-nitro-4-[(tetra-hidro-2H-piran-4-ilmetil) amino]fenil}sulfonil)benzamida;

N-({3-nitro-4-[(tetra-hidro-2H-piran-4-ilmetil) amino]fenil}-sulfonil)-4-[4-(2-{[(1R,2S,3S,5S)-2,6,6-trimetilbicciclo[3.1.1]hept-3-il]amino}benzil)piperazin-1-il]benzamida;

4-(4-{2-[3-azabicciclo[3.2.2]non-3-il]benzil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetra-hidro-2H-piran-4-ilmetil) amino]fenil}-sulfonil)benzamida;

N-({3-nitro-4-[(tetra-hidro-2H-piran-4-ilmetil) amino]fenil}-sulfonil)-4-(4-{2-[tricciclo[4.3.1.1^{3,8}]undec-4-en-4-il]benzil}piperazin-1-il)benzamida;

7,7-dimetil-2-{2-[(4-{4-[(3-nitro-4-[(tetra-hidro-2H-piran-4-ilmetil) amino]fenil}sulfonil)carbamoíl]fenil}piperazin-1-il)metil]fenil}-N-fenilbicciclo[2.2.1]hept-2-eno-1-carboxamida;

7,7-dimetil-2-{2-[(4-{4-[(3-nitro-4-[(tetra-hidro-2H-piran-4-ilmetil) amino]fenil}sulfonil)carbamoíl]fenil}piperazin-1-il)metil]fenil}-N-[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbicciclo[3.1.1]-hept-3-il]bicciclo[2.2.1]hept-2-eno-1-carboxamida;

N-(adamantan-1-ilmetil)-7,7-dimetil-2-{2-[(4-{4-[(3-nitro-4-[(tetra-hidro-2H-piran-4-ilmetil) amino]fenil}sulfonil)-carbamoíl]fenil}piperazin-1-il)metil]fenil}bicciclo[2.2.1]hept-2-eno-1-carboxamida;

N-ciclopropil-7,7-dimetil-2-{2-[(4-{4-[(3-nitro-4-[(tetra-hidro-2H-piran-4-ilmetil) amino]fenil}sulfonil)carbamoíl]-fenilpiperazin-1-il)metil]fenil}bicciclo[2.2.1]hept-2-eno-1-carboxamida;

ácido 7,7-dimetil-2-{2-[(4-{4-[(3-nitro-4-[(tetra-hidro-2H-piran-4-ilmetil) amino]fenil}sulfonil)carbamoíl]fenil}-piperazin-1-il)metil]fenil}biciclo[2.2.1]hept-2-eno-1-carboxílico;

4-[4-(2-{5-[8-azabicciclo[3.2.1]oct-8-ilmetil]-2-tienil}-benzil)piperazin-1-il]-N-({3-nitro-4-[(tetra-hidro-2H-piran-4-ilmetil) amino]fenil}sulfonil)benzamida;

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

4-{4-[adamantan-1-ilmetil]piperazin-1-il}-N-({4-[(ciclo-hexilmetil) amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida;

4-(4-{2-[adamantan-1-il]-2-oxoetil}piperazin-1-il)-N-({4-[(ciclo-hexilmetil) amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida;

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

4-{4-[adamantan-1-il]piperazin-1-il}-N-({4-[(ciclo-hexilmetil) amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida;

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

4-(4-{2-[adamantan-1-il]etil}piperazin-1-il)-N-({4-[(ciclo-hexilmetil) amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida;

N-({4-[(ciclo-hexilmetil) amino]-3-nitrofenil}sulfonil)-4'-({(3-fenilpropanoíl)[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbiciclo[3.1.1]hept-3-il]amino}metil)bifenil-4-carboxamida;

N-({3-nitro-4-[(tetra-hidro-2H-piran-4-ilmetil) amino]fenil}sulfonil)-4-(4-{2-[(1R,4R)-1,7,7-trimetilbiciclo[2.2.1]hept-2-en-2-il]benzilidene}piperidin-1-il)benzamida;

4-[4-(2-{5-[4-(adamantan-1-il)-1,3-tiazol-2-il]-2-tienil}-benzil)piperazin-1-il]-N-({3-nitro-4-[(tetra-hidro-2H-piran-4-ilmetil) amino]fenil}sulfonil)benzamida;

1-[adamantan-1-il]-4-{2-[(1-{4-[(3-nitro-4-[(tetra-hidro-2H-piran-4-ilmetil) amino]fenil}sulfonil)carbamoíl]fenil}piperidin-4-ilideno)metil]fenil}-N,N-difenil-1H-pirazolo-3-carboxamida;

N-({3-nitro-4-[(tetra-hidro-2H-piran-4-ilmetil) amino]fenil}sulfonil)-4-(4-{2-[octa-hidro-1H-4,7-metanoinden-5-il(3-fenilpropanoíl) amino]benzil}piperazin-1-il)benzamida;

4-[4-(2-{5-[8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-ilmetil]-2-tienil}-benzilideno)piperidin-1-il]-N-({3-nitro-4-[(tetra-hidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida;

N-({3-nitro-4-[(tetra-hidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}-sulfonil)-4-[4-(4-{[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbicyclo-[3.1.1]hept-3-il]amino}benzilideno)piperidin-1-il]benzamida;

N-({3-nitro-4-[(tetra-hidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}-sulfonil)-4-[4-(3-{[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbicyclo-[3.1.1]hept-3-il]amino}benzilideno)piperidin-1-il]benzamida;

4-[4-(2-{5-[4-(adamantan-1-il)-1,3-tiazol-2-il]-2-tienil}-benzilideno)piperidin-1-il]-N-({3-nitro-4-[(tetra-hidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida;

Composições farmacêuticas, Terapias de Combinação, Utilização de Compostos e Administração

Outra concretização compreende composições farmacêuticas compreendendo um composto da presente invenção e um excipiente.

Ainda outra concretização compreende a utilização de um composto da presente invenção para utilização no tratamento do cancro num mamífero, compreendendo a administração de uma quantidade terapeuticamente aceitável de um composto da presente invenção.

Ainda outra concretização compreende a utilização de um composto da presente invenção para utilização no tratamento de doença autoimune num mamífero, compreendendo a administração de uma quantidade terapeuticamente aceitável de um composto da presente invenção.

Ainda outra concretização refere-se a composições farmacêuticas para utilização no tratamento de doenças durante as quais são expressas proteínas Bcl-2 antiapoptóticas, as referidas composições compreendendo um excipiente e uma quantidade terapeuticamente eficaz do composto da presente invenção.

Ainda outra concretização refere-se à utilização de um composto da invenção para utilização no tratamento de uma doença num paciente durante a qual são expressas proteínas Bcl-2 antiapoptóticas, os referidos métodos compreendendo a

administração ao paciente de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da presente invenção.

Ainda outra concretização refere-se a composições farmacêuticas para utilização no tratamento de cancro da bexiga, cancro do cérebro, cancro da mama, cancro da medula óssea, cancro cervical, leucemia linfocítica crónica, cancro colorretal, cancro esofágico, cancro hepatocelular, leucemia linfoblástica, linfoma folicular, malignidades linfoides de origem em células T ou células B, melanoma, leucemia mielógena, mieloma, cancro oral, cancro ovariano, cancro do pulmão de células não pequenas, cancro da próstata, cancro do pulmão de células pequenas ou cancro do baço, as referidas composições compreendendo um excipiente e uma quantidade terapeuticamente eficaz do composto da presente invenção.

Ainda outra concretização refere-se à utilização de um composto da presente invenção para utilização no tratamento de cancro da bexiga, cancro do cérebro, cancro da mama, cancro da medula óssea, cancro cervical, leucemia linfocítica crónica, cancro colorretal, cancro esofágico, cancro hepatocelular, leucemia linfoblástica, linfoma folicular, malignidades linfoides de origem em células T ou células B, melanoma, leucemia mielógena, mieloma, cancro oral, cancro ovariano, cancro do pulmão de células não pequenas, cancro da próstata, cancro do pulmão de células pequenas ou cancro do baço num paciente, os referidos métodos compreendendo a administração ao paciente de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da presente invenção.

Ainda outra concretização refere-se a composições farmacêuticas para utilização no tratamento de doenças durante as quais são expressas proteínas Bcl-2 antiapoptóticas, as referidas composições compreendendo um excipiente e uma quantidade terapeuticamente eficaz do composto da presente invenção e uma quantidade terapeuticamente eficaz de um agente terapêutico adicional ou mais do que um agente terapêutico adicional.

Ainda outra concretização refere-se à utilização de um composto da presente invenção para utilização no tratamento de uma doença num paciente durante a qual são expressas proteínas

Bcl-2 antiapoptóticas, os referidos métodos compreendendo a administração ao paciente de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da presente invenção e uma quantidade terapeuticamente eficaz de um agente terapêutico adicional ou mais do que um agente terapêutico adicional.

Ainda outra concretização refere-se a composições farmacêuticas para utilização no tratamento de cancro da bexiga, cancro do cérebro, cancro da mama, cancro da medula óssea, cancro cervical, leucemia linfocítica crónica, cancro colorretal, cancro esofágico, cancro hepatocelular, leucemia linfoblástica, linfoma folicular, malignidades linfoides de origem em células T ou células B, melanoma, leucemia mielógena, mieloma, cancro oral, cancro ovariano, cancro do pulmão de células não pequenas, leucemia linfocítica crónica, mieloma, cancro da próstata, cancro do pulmão de células pequenas ou cancro do baço, as referidas composições compreendendo um excipiente e uma quantidade terapeuticamente eficaz do composto da presente invenção e uma quantidade terapeuticamente eficaz de um agente terapêutico adicional ou mais do que um agente terapêutico adicional.

Ainda outra concretização refere-se à utilização de um composto da presente invenção para utilização no tratamento de cancro da bexiga, cancro do cérebro, cancro da mama, cancro da medula óssea, cancro cervical, leucemia linfocítica crónica, cancro colorretal, cancro esofágico, cancro hepatocelular, leucemia linfoblástica, linfoma folicular, malignidades linfoides de origem em células T ou células B, melanoma, leucemia mielógena, mieloma, cancro oral, cancro ovariano, cancro do pulmão de células não pequenas, leucemia linfocítica crónica, mieloma, cancro da próstata, cancro do pulmão de células pequenas ou cancro do baço num paciente, os referidos métodos compreendendo a administração ao paciente de uma quantidade terapeuticamente eficaz do composto da presente invenção e uma quantidade terapeuticamente eficaz de um agente terapêutico adicional ou mais do que um agente terapêutico adicional.

Os metabolitos de compostos da presente invenção, produzidos por processos metabólicos *in vitro* ou *in vivo*, podem

também ter utilidade para o tratamento de doenças associadas a proteínas Bcl-2 antiapoptóticas.

Certos compostos precursores que podem ser metabolizados *in vitro* ou *in vivo* para formar compostos da presente invenção podem também ter utilidade para o tratamento de doenças associadas à expressão de proteínas Bcl-2 antiapoptóticas.

Os compostos da presente invenção podem existir sob a forma de sais de adição de ácido, sais de adição de base ou *zwitteriões*. Os sais dos compostos são preparados durante o isolamento ou após a purificação dos compostos. Os sais de adição de ácido dos compostos são aqueles que são derivados da reação dos compostos com um ácido. Por exemplo, os sais acetato, adipato, alginato, bicarbonato, citrato, aspartato, benzoato, benzenossulfonato, bissulfato, butirato, canforato, canforsulfonato, digluconato, formiato, fumarato, glicerofosfato, glutamato, hemissulfato, heptanoato, hexanoato, cloridrato, bromidrato, iodidrato, lactobionato, lactato, maleato, mesitilenossulfonato, metanossulfonato, naftilenossulfonato, nicotinato, oxalato, pamoato, pectinato, persulfato, fosfato, picrato, propionato, succinato, tartarato, tiocianato, tricloroacético, trifluoroacético, *para*-toluenossulfonato e undecanoato dos compostos, e seus pró-fármacos, estão contemplados como estando abrangidos pela presente invenção. Os sais de adição de base dos compostos são aqueles que são derivados da reação dos compostos com o hidróxido, carbonato ou bicarbonato de catiões tais como lítio, sódio, potássio, cálcio e magnésio.

Os compostos da presente invenção podem ser administrados, por exemplo, por via bucal, oftálmica, oral, osmótica, parentérica (intramuscular, intraperitoneal, intrasternal, intravenosa, subcutânea), retal, tópica, transdérmica ou vaginal.

As quantidades terapeuticamente eficazes de compostos da presente invenção dependem do beneficiário do tratamento, da desordem que se está a tratar e da sua gravidade, da composição contendo o composto, dos tempos da administração, da via de administração, da duração do tratamento, da potência do composto, da sua velocidade de depuração e se é, ou não,

coadministrado outro fármaco. A quantidade de um composto da presente invenção utilizada para preparar uma composição para ser administrada diariamente a um paciente numa única dose ou em doses divididas é de cerca de 0,03 a cerca de 200 mg/kg de peso corporal. As composições de dose única contêm estas quantidades ou uma combinação de seus submúltiplos.

Os compostos da presente invenção podem ser administrados com ou sem um excipiente. Os excipientes incluem, por exemplo, materiais de encapsulação ou aditivos tais como aceleradores da absorção, antioxidantes, aglutinantes, tampões, agentes de revestimento, agentes corantes, diluentes, agentes desintegrantes, emulsionantes, extensores, enchimentos, agentes aromatizantes, humectantes, lubrificantes, perfumes, conservantes, propulsores, agentes de libertação, agentes esterilizantes, edulcorantes, solubilizantes, agentes molhantes e suas misturas.

Os excipientes para a preparação de composições compreendendo um composto da presente invenção para serem administradas oralmente sob a forma de dosagem sólida incluem, por exemplo, ágar, ácido algínico, hidróxido de alumínio, álcool benzílico, benzoato de benzilo, 1,3-butilenoglicol, carbómeros, óleo de rícino, celulose, acetato de celulose, manteiga de cacau, amido de milho, óleo de milho, óleo de semente de algodão, crospovidona, diglicéridos, etanol, etilcelulose, laureato de etilo, oleato de etilo, ésteres de ácidos gordos, gelatina, óleo de gérmen, glucose, glicerol, óleo de amendoim, hidroxipropilmetilcelulose, isopropanol, solução salina isotónica, lactose, hidróxido de magnésio, estearato de magnésio, malte, manitol, monoglicéridos, azeite, óleo de amendoim, sais fosfato de potássio, amido de batata, povidona, propilenoglicol, solução Ringer, óleo de cártamo, óleo de sésamo, carboximetilcelulose de sódio, sais fosfato de sódio, laurilsulfato de sódio, sorbitol de sódio, óleo de soja, ácidos esteáricos, fumarato de estearilo, sacarose, tensioativos, talco, goma adragante, álcool tetra-hidrofurfurílico, triglicéridos, água, e suas misturas. Os excipientes para a preparação de composições compreendendo um composto da presente invenção para administração oftálmica ou oral em formas de dosagem líquidas incluem, por exemplo, 1,3-butilenoglicol, óleo de rícino, óleo de milho, óleo de semente de algodão, etanol,

ácido gordo ésteres de sorbitano, óleo de gérmen, óleo de amendoim, glicerol, isopropanol, azeite, polietilenoglicóis, propilenoglicol, óleo de sésamo, água e suas misturas. Os excipientes para a preparação de composições compreendendo um composto da presente invenção para administração osmótica incluem, por exemplo, clorofluoro-hidrocarbonetos, etanol, água e suas misturas. Os excipientes para a preparação de composições compreendendo um composto da presente invenção para administração parentérica incluem, por exemplo, 1,3-butanodiol, óleo de rícino, óleo de milho, óleo de semente de algodão, dextrose, óleo de gérmen, óleo de amendoim, lipossomas, ácido oleico, azeite, óleo de amendoim, solução de Ringer, óleo de cártamo, óleo de sésamo, óleo de soja, solução de cloreto de sódio U.S.P. ou isotónica, água e suas misturas. Os excipientes para a preparação de composições compreendendo um composto da presente invenção para administração retal ou vaginal incluem, por exemplo, manteiga de cacau, polietilenoglicol, cera e suas misturas.

Espera-se que os compostos sejam úteis quando utilizados com agentes alquilantes, inibidores da angiogénese, anticorpos, antimetabolitos, antimitóticos, antiproliferativos, antivirais, inibidores da quinase aurora, outros inibidores de promotores da apoptose (por exemplo, Bcl-xL, Bcl-w e Bfl-1), ativadores da via do recetor de morte, inibidores de quinase Bcr-Abl, anticorpos BiTE ("*Bi-Specific T cell Engager*"), conjugados anticorpo-fármaco, modificadores da resposta biológica, inibidores de quinase dependente de ciclina, inibidores do ciclo celular, inibidores da ciclo-oxigenase-2, DVD, inibidores do recetor homólogo do oncogene viral da leucemia (ErbB2), inibidores de fatores do crescimento, inibidores da proteína de choque térmico (HSP)-90, inibidores da histona-desacetilase (HDAC), terapias hormonais, imunológicos, inibidores de inibidores de proteínas da apoptose (IAP), antibióticos intercaladores, inibidores de quinase, inibidores de quinesina, inibidores de Jak2, alvo mamífero de inibidores da rapamicina, microARN, inibidores de quinase regulados por sinais extracelulares ativados por mitogénios, proteínas de ligação multivalentes, fármacos anti-inflamatórios não esteroides (AINE), inibidores de polipéptido-ADP (adenosina-difosfato)-ribose-polimerase (PARP), quimioterapêuticos de platina, inibidores de quinase tipo polo (Plk), inibidores de

fosfoinositida-3-quinase (PI3K), inibidores do proteossoma, análogos de purina, análogos de pirimidina, inibidores do recetor de tirosina-quinase, alcaloides de plantas etinoides/deltoides, ácidos ribonucleicos inibidores pequenos (ARNip), inibidores da topoisomerase, inibidores de ubiquitina-ligase, e similares, e em combinação com um ou mais destes agentes.

Os anticorpos BiTE são anticorpos biespecíficos que dirigem células T para atacar células cancerosas através de ligação simultânea das duas células. A célula T ataca então a célula cancerosa alvo. Os exemplos de anticorpos BiTE incluem adecatumumab (Micromet MT201), blinatumomab (Micromet MT103) e similares. Sem limitação a uma teoria, um dos mecanismos através dos quais as células T eliciam a apoptose da célula cancerosa alvo é por exocitose de componentes de grânulos citolíticos, que incluem perforina e granzima B. A este respeito, mostrou-se que Bcl-2 atenua a indução de apoptose tanto por perforina como granzima B. Estes dados sugerem que a inibição de Bcl-2 pode melhorar os efeitos citotóxicos eliciados por células T quando direccionadas para células cancerosas (V.R. Sutton, D.L. Vaux e J.A. Trapani, *J. of Immunology* 1997, 158 (12), 5783).

Os ARNip são moléculas possuindo bases de ARN endógeno ou nucleótidos quimicamente modificados. As modificações não eliminam a atividade celular, mas em vez disso conferem estabilidade aumentada e/ou potência celular aumentada. Os exemplos de modificações químicas incluem grupos fosforotioato, 2'-desoxinucleótido, ribonucleótidos contendo 2'-OCH₃, 2'-F-ribonucleótidos, 2'-metoxietil-ribonucleótidos, suas combinações e similares. Os ARNip podem ter vários comprimentos (e.g., 10-200 pb) e estruturas (e.g., "gancho de cabelo", cadeias simples/duplas, protuberâncias, cortes/hiatos, erros de emparelhamento) e são processados em células para proporcionar silenciamento de genes ativos. Um ARNip de cadeia dupla (ARNcd) pode ter o mesmo número de nucleótidos em cada cadeia (extremidades lisas) ou ter extremidades assimétricas (protuberantes). A protuberância de 1-2 nucleótidos pode estar presente na cadeia de sentido direto e/ou na cadeia anti-sentido, assim como pode estar presente nas extremidades 5' e/ou 3' de uma determinada cadeia. Por exemplo, mostrou-se que ARNip que têm como alvo Mcl-1 melhoram a atividade de ABT-263,

(i.e., N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclo-hex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoíl)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)-metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonil)benzenossul-fonamida) ou ABT-737 (i.e., N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoíl)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenossulfona-mida) em múltiplas linhas celulares tumorais (Tse et. al, *Cancer Research* 2008, 68(9), 3421 e suas referências).

As proteínas de ligação multivalentes são proteínas de ligação compreendendo dois ou mais locais de ligação a antigénios. As proteínas de ligação multivalentes são manipuladas para possuírem os três ou mais locais de ligação a antigénios e geralmente não são anticorpos de ocorrência natural. A expressão "proteína de ligação multiespecífica" significa uma proteína de ligação capaz de ligação a dois ou mais alvos relacionados ou não relacionados. Proteínas de ligação de domínio variável duplo (DVD) são proteínas de ligação tetravalentes ou multivalentes compreendendo dois ou mais locais de ligação a antigénios. Estas DVD podem ser monoespecíficas (i.e., capazes de ligação a um antigénio) ou multiespecíficas (i.e., capazes de ligação a dois ou mais antigénios). As proteínas de ligação DVD compreendendo dois polipéptidos DVD de cadeia pesada e dois polipéptidos DVD de cadeia leve são referidas como Ig's DVD. Cada metade de uma Ig DVD compreende um polipéptido DVD de cadeia pesada, um polipéptido DVD de cadeia leve, e dois locais de ligação a antigénios. Cada local de ligação compreende um domínio variável da cadeia pesada e um domínio variável da cadeia leve com um total de 6 CDR envolvidas na ligação a antigénios por cada local de ligação a antigénios. As DVD multiespecíficas incluem proteínas de ligação DVD que ligam DLL4 e VEGF, ou C-met e EGFR ou ErbB3 e EGFR.

Os agentes alquilantes incluem altretamina, AMD-473, AP-5280, apaziquona, bendamustina, brostalicina, bussulfano, carboquona, carmustina (BCNU), clorambucilo, CLORETAZINE® (laromustina, VNP 40101M), ciclofosfamida, dacarbazina, estramustina, fotemustina, glufosfamida, ifosfamida, KW-2170, lomustina (CCNU), mafosfamida, melfalano, mitobronitol, mitolactol, nimustina, N-óxido de mostarda de azoto,

ranimustina, temozolomida, tiotepa, TREANDA® (bendamustina), treossulfano, rofosfamida e similares.

Os inibidores da angiogénese incluem inibidores de tirosina-quinase recetora específica endotelial (Tie-2), inibidores do recetor do fator de crescimento epidérmico (EGFR), inibidores do recetor do fator-2 de crescimento insulina (IGFR-2), inibidores de metaloproteinase-2 da matriz (MMP-2), inibidores de metaloproteinase-9 da matriz (MMP-9), inibidores do recetor do fator crescimento derivado de plaquetas (PDGFR), análogos de trombospondina, inibidores de tirosina-quinase recetora do fator de crescimento endotelial vascular (VEGFR) e similares.

Os antimetabolitos incluem ALIMTA® (pemetrexedo dissódico, LY231514, MTA), 5-azacitidina, XELODA® (capecitabina), carmofur, LEUSTAT® (cladribina), clofarabina, citarabina, ocfosfato de citarabina, arabinósido de citosina, decitabina, desferroxamina, doxifluridina, eflornitina, EICAR (5-etinil-1-D-ribofuranosilimidazolo-4-carboxamida), enocitabina, etinilcitidina, fludarabina, 5-fluorouracilo sozinho ou em combinação com leucovorina, GEMZAR® (gemcitabina), hidroxiureia, ALKERAN® (melfalano), mercaptopurina, metotrexato do ribósido de 6-mercaptopurina, ácido micofenólico, nelarabina, nolatrexedo, ocfosfato, pelitrexol, pentostatina, raltitrexedo, Ribavirina, triapina, trimetrexato, S-1, tiazofurina, tegafur, TS-1, vidarabina, UFT e similares.

Os antivirais incluem ritonavir, hidroxiclороquina e similares.

Os inibidores de quinase aurora incluem ABT-348, AZD-1152, mLN-8054, VX-680, inibidores de quinase específica de Aurora A, inibidores de quinase específica de Aurora B e inibidores de quinase pan-Aurora e similares.

Os inibidores de proteína Bcl-2 incluem AT-101 ((-)-gossipol), GENASENSE® (G3139 ou oblimersen (oligonucleótido anti-sentido direcionado para Bcl-2)), IPI-194, IPI-565, N-(4-(4-(4'-(4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoíl)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenossulfonamida) (ABT-737), N-(4-

(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclo-hex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoíl)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)-sulfonil)benzenossulfonamida (ABT-263), GX-070 (obatoclax) e similares.

Os inibidores de quinase Bcr-Abl incluem DASATINIB® (BMS-354825), GLEEVEC® (imatinib) e similares.

Os inibidores de CDK incluem AZD-5438, BMI-1040, BMS-032, BMS-387, CVT-2584, flavopiridol, GPC-286199, MCS-5A, PD0332991, PHA-690509, seliciclib (CYC-202, R-roscovitina), ZK-304709 e similares.

Os inibidores de COX-2 incluem ABT-963, ARCOXIA® (etoricoxib), BEXTRA® (valdecoxib), BMS347070, CELEBREX® (celecoxib), COX-189 (lumiracoxib), CT-3, DERAMAXX® (deracoxib), JTE-522, 4-metil-2-(3,4-dimetilfenil)-1-(4-sulfamoílfenil-1H-pirrole), MK-663 (etoricoxib), NS-398, parecoxib, RS-57067, SC-58125, SD-8381, SVT-2016, S-2474, T-614, VIOXX® (rofecoxib) e similares.

Os inibidores de EGFR incluem ABX-EGF, imunolipossomas anti-EGFR, EGF-vacina, EMD-7200, ERBITUX® (cetuximab), HR3, anticorpos IgA, IRESSA® (gefitinib), TARCEVA® (erlotinib ou OSI-774), TP-38, proteína de fusão EGFR, TYKERB® (lapatinib) e similares.

Os inibidores do recetor ErbB2 incluem CP-724-714, CI-1033 (canertinib), HERCEPTIN® (trastuzumab), TYKERB® (lapatinib), OMNITARG® (2C4, petuzumab), TAK-165, GW-572016 (ionafarnib), GW-282974, EKB-569, PI-166, dHER2 (vacina HER2), APC-8024 (vacina HER-2), anticorpo biespecífico anti-HER/2neu, B7.her2IgG3, anticorpos biespecíficos trifuncionais AS HER2, mAB AR-209, mAB 2B-1 e similares.

Os inibidores de histona-desacetilase incluem depsipéptido, LAQ-824, MS-275, trapoxina, suberoílanilida-ácido hidroxâmico (SAHA), TSA, ácido valproico e similares.

Os inibidores de HSP-90 incluem 17-AAG-nab, 17-AAG, CNF-101, CNF-1010, CNF-2024, 17-DMAG, geldanamicina, IPI-504,

KOS-953, MYCOGRAB® (anticorpo recombinante humano para HSP-90), NCS-683664, PU24Fc1, PU-3, radicicol, SNX-2112, STA-9090 VER49009 e similares.

Os inibidores de inibidores de proteínas da apoptose incluem HGS1029, GDC-0145, GDC-0152, LCL-161, LBW-242 e similares.

Os conjugados anticorpo-fármaco incluem anti-CD22-MC-MMAF, anti-CD22-MC-MMAE, anti-CD22-MCC-DM1, CR-011-vcMMAE, PSMA-ADC, MEDI-547, SGN-19Am SGN-35, SGN-75 e similares

Os ativadores da via do recetor de morte incluem TRAIL, anticorpos ou outros agentes que têm como alvo TRAIL ou recetores de morte (e.g., DR4 e DR5) tais como Apomab, conatumumab, ETR2-ST01, GDC0145, (lexatumumab), HGS-1029, LBY-135, PRO-1762 e trastuzumab.

Os inibidores de quinesina incluem inibidores de Eg5 tais como AZD4877, ARRY-520; inibidores de CENPE tais como GSK923295A e similares.

Os inibidores de JAK-2 incluem CEP-701 (lesaurtinib), XL019 e INCB018424 e similares.

Os inibidores de MEK incluem ARRY-142886, ARRY-438162 PRODUTO-325901, PD-98059 e similares.

Os inibidores de mTOR incluem AP-23573, CCI-779, everolimus, RAD-001, rapamicina, temsirolimus, inibidores de TORC1/TORC2 competitivos com ATP, incluindo PI-103, PP242, PP30, Torina 1 e similares.

Os fármacos anti-inflamatórios não esteroides incluem AMIGESIC® (salsalato), DOLOBID® (diflunisal), MOTRIN® (ibuprofeno), ORUDIS® (cetoprofeno), RELAFEN® (nabumetona), FELDENE® (piroxicam), ibuprofeno creme, ALEVE® (naproxeno) e NAPROSYN® (naproxeno), VOLTAREN® (diclofenac), INDOCIN® (indometacina), CLINORIL® (sulindac), TOLECTIN® (tolmetina), LODINE® (etodolac), TORADOL® (cetorolac), DAYPRO® (oxaprozina) e similares.

Os inibidores de PDGFR incluem C-451, CP-673, CP-868596 e similares.

Os quimioterapêuticos de platina incluem cisplatina, ELOXATIN® (oxaliplatina) eptaplatina, lobaplatina, nedaplatina, PARAPLATIN® (carboplatina), satraplatina, picoplatina e similares.

Os inibidores de quinase tipo polo incluem BI-2536 e similares.

Os inibidores de fosfoinositida-3-quinase (PI3K) incluem wortmannina, LY294002, XL-147, CAL-120, ONC-21, AEZS-127, ETP-45658, PX-866, GDC-0941, BGT226, BEZ235, XL765 e similares.

Os análogos de trombospondina incluem ABT-510, ABT-567, ABT-898, TSP-1 e similares.

Os inibidores de VEGFR incluem AVASTIN® (bevacizumab), ABT-869, AEE-788, ANGIOZYME™ (uma ribozima que inibe a angiogénese (Rybozime Pharmaceuticals (Boulder, CO.) e Chiron, (Emeryville, CA)), axitinib (AG-13736), AZD-2171, CP-547,632, IM-862, MACUGEN (pegaptamib), NEXAVAR® (sorafenib, BAY43-9006), pazopanib (GW-786034), vatalanib (PTK-787, ZK-222584), SUTENT® (sunitinib, SU-11248), ratoeira de VEGF, ZACTIMA™ (vandetanib, ZD-6474), GA101, ofatumumab, ABT-806 (mAb-806), anticorpos específicos de ErbB3, anticorpos específicos BSG2, anticorpos específicos de DLL4 e anticorpos específicos de C-met, e similares.

Os antibióticos incluem antibióticos intercaladores aclarubicina, actinomicina D, amrubicina, anamicina, adriamicina, BLENOXANE® (bleomicina), daunorubicina, CAELYX® ou MYOCET® (doxorubicina lipossômica), elsamitrucina, epirbucina, glarbuicina, ZAVEDOS® (idarubicina), mitomicina C, nemorubicina, neocarzinostatina, peplomicina, pirarubicina, rebecamicina, estimalamer, estreptozocina, VALSTAR® (valrubicina), zinostatina e similares.

Os inibidores de topoisomerase incluem aclarubicina, 9-aminocamptotecina, amonafida, amsacrina, becatecarina, belotecano, BN-80915, CAMPTOSAR® (cloridrato de irinotecano),

camptotecina, CARDIOXANO® (dexrazoxina), diflomotecano, edotecarina, ELLENCE® ou PHARMORUBICIN® (epirubicina), etoposido, exatecano, 10-hidroxicamptotecina, gimatecano, lurtotecano, mitoxantrona, oratecina, pirarbucina, pixantrona, rubitecano, sobuzoxano, SN-38, tafluposido, topotecano e similares.

Os anticorpos incluem AVASTIN® (bevacizumab), anticorpos específicos de CD40, chTNT-1/B, denosumab, ERBITUX® (cetuximab), HUMAX-CD4® (zanolimumab), anticorpos específicos de IGF1R, lintuzumab, PANOREX® (edrecolomab), RENCAREX® (WX G250), RITUXAN® (rituximab), ticilimumab, trastuzimab, anticorpos de CD20 dos tipos I e II, e similares.

As terapias hormonais incluem ARIMIDEX® (anastrozole), AROMASIN® (exemestano), arzoxifeno, CASODEX® (bicalutamida), CETROTIDE® (cetorelix), degarelix, deslorelina, DESOPAN® (trilostano), dexametasona, DROGENIL® (flutamida), EVISTA® (raloxifeno), AFEMA™ (fadrozole), FARESTON® (toremifeno), FASLODEX® (fulvestrant), FEMARA® (letrozole), formestano, glucocorticoides, HECTOROL® (doxercalciferol), RENAGEL® (carbonato de sevelamer), lasofoxifeno, acetato de leuprolida, MEGACE® (megesterol), MIFEPREX® (mifepristona), NILANDRON™ (nilutamida), NOLVADEX® (citrato de tamoxifeno), PLENAXIS™ (abarelix), prednisona, PROPECIA® (finasterida), rilostano, SUPREFACT® (buserelina), TRELSTAR® (hormona libertadora da hormona luteinizante (LHRH)), VANTAS® (implante de Histrelina), VETORYL® (trilostano ou modrastano), ZOLADEx® (fosrelina, goserelina) e similares.

Os deltoides e retinoides incluem seocalcitol (EB 1089, CB 1093), lexacalcitrol (KH1060), fenretinida, PANRETIN® (aliretinoína), ATRAGEN® (tretinoína lipossômica), TARGRETIN® (bexaroteno), LGD-1550 e similares.

Os inibidores de PARP incluem ABT-888 (veliparib), olaparib, KU-59436, AZD-2281, AG-014699, BSI-201, BGP-15, INO-1001, ONO-2231 e similares.

Os alcaloides de plantas incluem, mas não se lhes limitando, vincristina, vinblastina, vindesina, vinorelbina e similares.

Os inibidores de proteassoma incluem VELCADE® (bortezomib), MG132, NPI-0052, PR-171 e similares.

Os exemplos de imunológicos incluem interferões e outros agentes imuno-melhoradores. Os interferões incluem interferão alfa, interferão alfa-2a, interferão alfa-2b, interferão beta, interferão gama-1a, ACTIMMUNE® (interferão gama-1b) ou interferão gama-n1, suas combinações e similares. Outros agentes incluem ALFAFERONE®, (IFN-), BAM-002 (glutathione oxidada), BEROMUN® (tasonermina), BEXXAR® (tositumomab), CAMPATH® (alemtuzumab), CTLA4 (antígeno 4 de linfócitos citotóxicos), dacarbazina, denileucina, epratuzumab, GRANOCYTE® (lenograstim), lentinano, interferão de leucócitos alfa, imiquimod, MDX-010 (anti-CTLA-4), vacina de melanoma, mitumomab, molgramostim, MYLOTARG™ (gemtuzumab ozogamicina), NEUPOGEN® (filgrastim), OncoVAC-CL, OVAREX® (oregovomab), pentumomab (Y-muHMFG1), PROVENGE® (sipuleucel-T), sargaramostim, sizofilano, teceleucina, THERACYS® (Bacilo de Calmette-Guerin), ubenimex, VIRULIZIN® (imunoterapêutico, Lorus Pharmaceuticals), Z-100 (Substância Específica de Maruyama (SSM)), WF-10 (Tetraclorodecaóxido (TCDO)), PROLEUKIN® (aldesleucina), ZADAXIN® (timalfasina), ZENAPAX® (daclizumab), ZEVALIN® (90Y-Ibritumomab tiuxetano) e similares.

Os modificadores da resposta biológica são agentes que modificam os mecanismos de defesa de organismos vivos ou respostas biológicas, tais como sobrevivência, crescimento ou diferenciação de células tissulares para os dirigir para ter atividade antitumoral e incluem creolina, lentinano, sizofirano, picibanil PF-3512676 (CpG-8954), ubenimex e similares.

Os análogos de pirimidina incluem citarabina (ara C ou Arabinósido C), arabinósido de citosina, doxifluridina, FLUDARA® (fludarabina), 5-FU (5-fluorouracilo), floxuridina, GEMZAR® (gemcitabina), TOMUDEX® (ratitrexed), TROXATYL™ (triacetiluridina troxacitabina) e similares.

Os análogos de purina incluem LANVIS® (tioguanina) e PURI-NETHOL® (mercaptipurina).

Os agentes antimitóticos incluem batabulina, epotilona D (KOS-862), N-(2-((4-hidroxifenil)amino)piridin-3-il)-4-metoxibenzenossulfonamida, ixabepilona (BMS 247550), paclitaxel, TAXOTERE® (docetaxel), PNU100940 (109881), patupilona, XRP-9881 (larotaxel), vinflunina, ZK-EPO (epotilona sintética) e similares.

Os inibidores de ubiquitina-ligase incluem inibidores de MDM2, tais como nutlinas, inibidores de NEDD8 tais com MLN4924 e similares.

Os compostos da presente invenção podem também ser utilizados como radiosensibilizadores que melhoram a eficácia da radioterapia. Os exemplos de radioterapia incluem radioterapia de feixe externo, teleterapia, braquiterapia e radioterapia de fonte selada, não selada e similares.

Adicionalmente, os compostos da presente invenção podem ser combinados com outros agentes quimioterapêuticos tais como ABRAXANE™ (ABI-007), ABT-100 (inibidor de farnesil-transferase), ADVEXIN® (vacina de Ad5CMV-p53), ALTOCOR® ou MEVACOR® (lovastatina), AMPLIGEN® (poli I:poli C12U, um ARN sintético), APTOSYN® (exisulind), AREDIA® (ácido pamidrónico), arglabina, L-asparaginase, atamestano (1-metil-3,17-dionandrosta-1,4-dieno), AVAGE® (tazaroteno), AVE-8062 (derivado de combrestatina) BEC2 (mitumomab), caquectina ou caquexina (fator de necrose tumoral), canvaxina (vacina), CEAVAC® (vacina do cancro), CELEUK® (celmoleucina), CEPLENE® (dicloridrato de histamina), CERVARIX® (vacina de papilomavírus humano), CHOP® (C: CYTOXAN® (ciclofosfamida); H: ADRIAMYCIN® (hidroxidoxorubicina); O: Vincristina (ONCOVIN®); P: prednisona), CYPAT™ (acetato de ciproterona), combrestatina A4P, DAB(389) EGF (domínios catalítico e de translocação da toxina diftérica fundidos por via de um ligante His-Ala com fator de crescimento epidérmico humano) ou TransMID-107R™ (toxinas diftéricas), dacarbazina, dactinomicina, ácido 5,6-dimetilxantenon-4-acético (DMXAA), eniluracilo, EVIZON™ (lactato de esqualamina), DIMERICINE® (loção lipossômica T4N5), discodermolida, DX-8951f (mesilato de exatecano), enzastaurina, EPO906 (epitilona B), GARDASIL® (vacina recombinante de papilomavírus humano quadrivalente (Tipos 6, 11, 16, 18)), GASTRIMMUNE®, GENASENSE®, GMK (vacina de conjugado de

gangliósido), GVAX® (vacina do cancro da próstata), halofuginona, histerelina, hidroxycarbamida, ácido ibandrónico, IGN-101, IL-13-PE38, IL-13-PE38QQR (cintredequina besudotox), exotoxina de IL-13-pseudomonas, interferão- α , interferão- γ , JUNOVAN™ ou MEPACT™ (mifamurtida), lonafarnib, 5,10-metilenotetra-hidrofolato, miltefosina (hexadecil-fosfocolina), NEOVASTAT® (AE-941), NEUTREXIN® (glucuronato de trimetrexato), NIPENT® (pentostatina), ONCONASE® (uma enzima ribonuclease), ONCOPHAGE® (tratamento de vacina de melanoma), ONCOVAX® (vacina de IL-2), ORATHECIN™ (rubitecano), OSIDEM® (fármaco de células à base de anticorpos), OVAREX® MAb (anticorpo monoclonal murino), paclitaxel, PANDIMEX™ (saponinas agliconas de *ginseng* compreendendo 20(S)protopanaxadiol (aPPD) e 20(S)protopanaxatriol (aPPT)), panitumumab, PANVAC®-VF (vacina do cancro experimental), pegaspargase, PEG-Interferão A, fenoxodiol, procarbazona, rebimastat, REMOVAB® (catumaxomab), REVLIMID® (lenalidomida), RSR13 (efaproxiral), SOMATULINE® LA (lanreotida), SORIATANE® (acitretina), estaurosporina (*Streptomyces staurospores*), talabostat (PT100), TARGRETIN® (bexaroteno), TAXOPREXIN® (DHA-paclitaxel), TELCYTA® (canfosfamida, TLK286), temilifeno, TEMODAR® (temozolomida), tesmilifeno, talidomida, THERATOPE® (STn-KLH), timitaq (dicloridrato de 2-amino-3,4-di-hidro-6-metil-4-oxo-5-(4-piridiltio)quinazolina), TNFERADE™ (adenovector: transportador de ADN contendo o gene para o fator de necrose tumoral- α), TRACLEER® ou ZAVESCA® (bosentano), tretinoína (Retin-A), tetrandrina, TRISENOX® (trióxido arsénico), VIRULIZIN®, ucraina (derivado de alcaloides da quelidónia-maior), vitaxina (anticorpo anti-alfavbeta3), XCYTRIN® (motexafina gadolínio), XINLAY™ (atrasentano), XYOTAX™ (paclitaxel poliglumex), YONDELIS® (trabectedina), ZD-6126, ZINECARD® (dexrazoxano), ZOMETA® (ácido zolendrónico), zorubicina e similares.

Determinação da Atividade Biológica

Os ensaios quanto a inibição de proteínas da família Bcl-2, utilizando Bcl-xL como exemplo representativo, foram realizados em placas de microtítulo de 96 poços. Os compostos da presente invenção foram diluídos em DMSO até concentrações entre 10 M e 10 pM e introduzidos em cada célula da placa. Uma mistura totalizando 125 L por poço de tampão de ensaio (tampão fosfato 20 mM (pH 7,4), EDTA 1 mM, NaCl 50 mM, pluronic F-68 a 0,05%),

6 nM de proteína BCL-X_L (preparada de acordo com o procedimento descrito em *Science* 1997, 275, 983-986), péptido BAD marcado com fluoresceína 1 nM (adquirido a Synpep, CA), e a solução em DMSO do composto da presente invenção foi agitada durante 2 minutos e colocada num analisador LJL Analyst (LJL Bio Systems, CA). Um controlo negativo (DMSO, péptido BAD 15 nM, tampão de ensaio) e um controlo positivo (DMSO, péptido BAD 15 nM, BCL-X_L 30 nM, tampão de ensaio) foram utilizados para determinar a gama do ensaio. A polarização foi medida à temperatura ambiente utilizando uma lâmpada de Fluoresceína contínua (excitação a 485 nm, emissão a 530 nm). O valor de K_i foi calculado diretamente a partir do valor de mP através do Microsoft Excel.

Os ensaios quanto à inibição de Bcl-2 foram realizados em placas de microtítulo de 96 poços. Os compostos da presente invenção foram diluídos em DMSO até concentrações entre 10 M e 10 pM e introduzidos em cada poço da placa. Uma mistura totalizando 125 L por poço de tampão de ensaio (tampão fosfato 20 mM (pH 7,4), EDTA 1 mM, PF-68 a 0,05%), 10 nM de proteína Bcl-2 (preparada de acordo com o procedimento descrito em *PNAS* 2001, 98, 3012 - 3017), péptido BAX marcado com fluoresceína 1 nM (preparado internamente), e a solução em DMSO do composto da presente invenção, foi agitada durante 2 minutos e colocada num analisador LJL Analyst (LJL Bio Systems, CA). A polarização foi medida à temperatura ambiente utilizando uma lâmpada de Fluoresceína contínua (excitação a 485 nm, emissão a 530 nm). Os valores de K_i foram calculados utilizando o Microsoft Excel.

Constantes de inibição (K_i) para compostos de acordo com a invenção estão apresentadas na TABELA 1 adiante. Quando a K_i para um composto é representada como ">" (maior que) um determinado valor numérico, pretende-se significar que o valor da afinidade de ligação é superior aos limites de deteção do ensaio utilizado. Quando a K_i para um composto é representada como "<" (menor que) um determinado valor numérico, pretende-se significar que o valor da afinidade de ligação é inferior ao limite de deteção do ensaio utilizado.

TABELA 1. FPA de Ki de Ligação de Bcl-2 (μM)

Exemplo N.º	Bcl-2 FPA 11pt Ki (μM)	Exemplo N.º	Bcl-2 FPA 11pt Ki (μM)
*1	0,174	44	>6,245
2	0,22	45	0,079
3	0,065	46	0,033
4	0,19089	47	0,066928
5	0,059174	48	1,388
6	0,15496	49	0,342
7	1,2644	50	3,556
*8	0,084635	51	1,049
*9	< 0,020	52	1,392
*10	< 0,020	53	0,84492
*11	1,3044	54	>9,7305
12	0,3038	55	0,35156
13	0,60807	56	< 0,020
*14	0,047406	57	0,13387
15	< 0,020	58	> 18,674
16	0,039706	59	0,066678
17	0,030083	60	0,50423
18	< 0,020	61	< 0,020
19	0,6035	62	0,28077
20	>51,897	63	0,27762
21	5,5988	64	1,4727
22	0,031403	65	0,9281
23	< 0,020	66	0,0078655
24	2,2651	67	4,0442
25	0,97859	68	0,092644
26	1,1655	69	0,78864
27	0,027114	70	0,03537
28	0,029579	71	< 0,020
*29	0,35402	72	0,28748
30	0,29489	73	0,093189
31	0,031861	74	0,10238

Exemplo N.º	Bcl-2 FPA 11pt K _i (uM)	Exemplo N.º	Bcl-2 FPA 11pt K _i (uM)
32	0,091893	75	0,25081
33	< 0,020	76	nd
34	0,047684	77	nd
35	0,021652	78	nd
36	0,12146	79	1,42
37	0,16544	80	1,303
38	0,14942	81	4,726
39	2,9135	82	2,18
40	0,054683	83	> 6,245
*41	5,186	84	2,378
*42	2,479	85	2,878
*43	>6,245		

* comparativo

A constante de inibição (K_i) é a constante de dissociação de um complexo enzima-inibidor ou um complexo proteína/molécula pequena, em que a molécula pequena inibe a ligação de uma proteína a outra proteína. Assim, um valor de K_i grande indica uma baixa afinidade de ligação e um valor de K_i pequeno indica uma elevada afinidade de ligação.

Estes dados inibitórios demonstram a utilidade de compostos possuindo a fórmula (I) como inibidores de proteína Bcl-2 antiapoptótica.

Espera-se que, porque os compostos da presente invenção se ligam a Bcl-2, terão também utilidade como aglutinantes para proteínas antiapoptóticas possuindo uma homologia estrutural próxima de Bcl-2, tais como, por exemplo, as proteínas antiapoptóticas Bcl-X_L, Bcl-w, Mcl-1 e Bfl-1/Al.

O envolvimento de proteínas Bcl-2 no cancro da bexiga, cancro do cérebro, cancro da mama, cancro da medula óssea, cancro cervical, leucemia linfocítica crónica, cancro colorretal, cancro esofágico, cancro hepatocelular, leucemia linfoblástica, linfoma folicular, malignidades linfoides de

origem em células T ou células B, melanoma, leucemia mielógena, mieloma, cancro oral, cancro ovariano, cancro do pulmão de células não pequenas, cancro da próstata, cancro do pulmão de células pequenas, leucemia linfocítica crónica, mieloma, cancro da próstata, cancro do baço, e similares está descrito no pedido da mesma requerente PCT US 2004/36770, publicado como WO 2005/049593, e PCT US 2004/37911, publicado como WO 2005/024636.

O envolvimento de proteínas Bcl-2 em doenças imunitárias e autoimunes está descrito em *Current Allergy and Asthma Reports* 2003, 3, 378-384; *British Journal of Haematology* 2000, 110(3), 584-90; *Blood* 2000, 95(4), 1283-92; e *New England Journal of Medicine* 2004, 351(14), 1409-1418.

O envolvimento de proteínas Bcl-2 na artrite está divulgado no pedido provisório de patente dos Estados Unidos com o n.º de série 60/988,479 da mesma requerente.

O envolvimento de proteínas Bcl-2 na rejeição de transplante de medula óssea está divulgado no pedido de patente dos Estados Unidos da mesma requerente com o n.º de série 11/941,196.

A sobre-expressão de proteínas Bcl-2 correlaciona-se com a resistência a quimioterapia, o resultado clínico, a progressão da doença, o prognóstico global ou uma sua combinação, em vários cancros e desordens do sistema imunitário. Os cancros incluem, mas não se lhes limitando, tipos de tumores hematológicos e sólidos tais como neuroma acústico, leucemia aguda, leucemia aguda linfoblástica, leucemia aguda mielógena (monocítica, mieloblástica, adenocarcinoma, angiossarcoma, astrocitoma, mielomonocítica e promielocítica), leucemia de célula T aguda, carcinoma de células basais, carcinoma do duto biliar, cancro da bexiga, cancro do cérebro, cancro da mama (incluindo cancro da mama positivo para recetores de estrogénio), carcinoma broncogénico, linfoma de Burkitt, cancro cervical, condrossarcoma, cordoma, coriocarcinoma, leucemia crónica, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielocítica crónica (granulocítica), leucemia mielógena crónica, cancro do cólon, cancro colorretal, craniofaringioma, cistadenocarcinoma, alterações disproliferativas (displasias e metaplasias),

carcinoma embrionário, cancro endometrial, endoteliossarcoma, ependimoma, carcinoma epitelial, eritroleucemia, cancro esofágico, cancro da mama positivo para recetores de estrogénio, trombocitemia essencial, tumor de Ewing, fibrossarcoma, carcinoma gástrico, cancro testicular de células germinais, doença trofoblástica gestacional, glioblastoma, cancro da cabeça e pescoço, doença da cadeia pesada, hemangioblastoma, hepatoma, cancro hepatocelular, cancro da próstata insensível a hormonas, leiomiossarcoma, lipossarcoma, cancro do pulmão (incluindo cancro do pulmão de células pequenas e cancro do pulmão de células não pequenas), linfangioendoteliossarcoma, linfangiossarcoma, leucemia linfoblástica, linfoma (linfoma, incluindo linfoma difuso de células B grandes, linfoma folicular, linfoma de Hodgkin e linfoma não de Hodgkin), malignidades e desordens hiperproliferativas da bexiga, da mama, do cólon, do pulmão, dos ovários, do pâncreas, da próstata, da pele e do útero, malignidades linfoides de origem em células T ou células B, leucemia, carcinoma medular, meduloblastoma, melanoma, meningioma, mesotelioma, mieloma múltiplo, leucemia mielógena, mieloma, mixossarcoma, neuroblastoma, oligodendroglioma, cancro oral, sarcoma osteogénico, cancro ovariano, cancro pancreático, adenocarcinomas papilares, carcinoma papilar, linfoma de células T periférico, pinealoma, policitemia verdadeira, cancro da próstata (incluindo cancro da próstata insensível a hormonas (refratário)), cancro retal, carcinoma de células renais, retinoblastoma, rabdomiossarcoma, sarcoma, carcinoma das glândulas sebáceas, seminoma, cancro da pele, carcinoma do pulmão de células pequenas, tumores sólidos (carcinomas e sarcomas), cancro do estômago, carcinoma de células escamosas, sinovioma, carcinoma das glândulas sudoríparas, cancro testicular (incluindo cancro testicular de células germinais), cancro da tiroide, macroglobulinemia de Waldenström, tumores testiculares, cancro uterino, tumor de Wilms e similares.

Espera-se também que os compostos da presente invenção inibam o crescimento de células que expressam proteínas Bcl-2 derivadas de um cancro ou um neoplasma pediátricos incluindo rabdomiossarcoma embrionário, leucemia aguda linfoblástica pediátrica, leucemia aguda mielógena pediátrica, rabdomiossarcoma alveolar pediátrico, ependimoma anaplásico pediátrico, linfoma de células grandes anaplásico pediátrico,

meduloblastoma anaplásico pediátrico, tumor teratoide/rabdoide pediátrico atípico do sistema nervoso central, leucemia aguda bifenotípica pediátrica, linfoma de Burkitt pediátrica, cancros pediátricos da família de tumores de Ewing tais como tumores neuroectodérmicos primitivos, tumor de Wilm anaplásico difuso pediátrico, tumor de Wilm de histologia favorável pediátrico, glioblastoma pediátrico, meduloblastoma pediátrico, neuroblastoma pediátrico, mielocitomatose pediátrica derivada de neuroblastoma, cancros de pré-células B pediátricos (tais como leucemia), osteossarcoma pediátrico, tumor do rim rabdoide pediátrico, rabdomiossarcoma pediátrico, e cancros de células T pediátricos tais como linfoma e cancro da pele e similares.

As desordens autoimunes incluem síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA), síndrome autoimune linfoproliferativo, anemia hemolítica, doenças inflamatórias e trombocitopenia, doença imunitária aguda ou crónica associada a transplantação de órgãos, doença de Addison, doenças alérgicas, alopecia, alopecia areata, doença ateromatosa/arteriosclerose, aterosclerose, artrite (incluindo osteoartrite, artrite crónica juvenil, artrite séptica, artrite de Lyme, artrite psoriática e artrite reativa), doença bolhosa autoimune, abetalipoproteemia, doenças relacionadas com imunodeficiência adquirida, doença imunitária aguda associada a transplantação de órgãos, acrocianose adquirida, processos parasíticos ou infecciosos agudos e crónicos, pancreatite aguda, insuficiência renal aguda, febre reumática aguda, mielite transversal aguda, adenocarcinomas, ritmo ectópico auricular, síndrome da dificuldade respiratória do adulto (aguda), complexo de demência da SIDA, cirrose alcoólica, lesão hepática induzida pelo álcool, hepatite induzida pelo álcool, conjuntivite alérgica, dermatite de contacto alérgica, rinite alérgica, alergia e asma, rejeição de aloenxertos, deficiência de antitripsina alfa-1, doença de Alzheimer, esclerose lateral amiotrófica, anemia, angina de peito, doença pulmonar associada a espondilite anquilosante, degeneração de células do corno anterior, citotoxicidade mediada por anticorpos, síndrome antifosfolípidos, reações de hipersensibilidade anti-recetores, aneurismas aórticos e periféricos, dissecação aórtica, hipertensão arterial, arteriosclerose, fistula arteriovenosa, artropatia, astenia, asma, ataxia, alergia atópica, fibrilação auricular (sustentada ou paroxismal), *flutter* auricular,

bloqueio atrioventricular, hipotireoidismo autoimune atrofico, anemia hemolítica autoimune, hepatite autoimune, hepatite autoimune tipo-1 (hepatite autoimune clássica ou lupoide), hipoglicemia mediada por condição autoimune, neutropenia autoimune, trombocitopenia autoimune, doença autoimune da tireoide, linfoma de células B, rejeição de enxerto ósseo, rejeição de transplante de medula óssea (BMT), bronquiolite obliterante, bloqueio dos ramos ("*bundle branch block*"), queimaduras, caquexia, arritmias cardíacas, síndrome de aturdimento cardíaco, tumores cardíacos, cardiomiopatia, resposta a inflamação por *bypass* cardiopulmonar, rejeição de transplante de cartilagem, degenerações corticais cerebelares, desordens cerebelares, taquicardia auricular caótica ou multifocal, desordens associadas a quimioterapia, clamídia, coleostase, alcoolismo crónico, hepatite ativa crónica, síndrome de fadiga crónica, doença imunitária crónica associada a transplantação de órgãos, pneumonia eosinofílica crónica, patologias inflamatórias crónicas, candidíase mucocutânea crónica, doença pulmonar obstrutiva crónica (COPD), intoxicação por salicilato crónica, imunodeficiência variada comum colorretal (hipogamaglobulinemia variável comum), conjuntivite, doença do tecido conjuntivo associada a doença pulmonar intersticial, dermatite de contacto, anemia hemolítica positiva no teste de Coombs, coração pulmonar, doença de Creutzfeldt-Jakob, hepatite autoimune criptogénica, alveolite fibrosante criptogénica, sépsia de cultura negativa, fibrose quística, desordens associadas a terapia com citoquinas, doença de Crohn, demência pugilística, doenças desmielinizantes, febre hemorrágica de dengue, dermatite, esclerodermia de dermatite, condições dermatológicas, doença pulmonar associada a dermatomiosite/polimiosite, diabetes, doença arteriosclerótica diabética, diabetes *mellitus*, doença de corpos de Lewy difusos, cardiomiopatia dilatada, cardiomiopatia congestiva dilatada, lúpus eritematoso discoide, desordens dos gânglios basais, coagulação intravascular disseminada, Síndrome de Down na meia-idade, doença pulmonar intersticial induzida por fármacos, hepatite induzida por fármacos, desordens dos movimentos induzidas por fármacos induzidas por fármacos que bloqueiam a dopamina no SNC, recetores, sensibilidade a fármacos, eczema, encefalomielite, endocardite, endocrinopatia, sinovite enteropática, epigloteite, infeção pelo vírus de Epstein-Barr, eritromelalgia, desordens extrapiramidais e cerebelares, linfo-

histiocitose hematofagocítica familiar, rejeição de implantes do timo fetal, ataxia de Friedreich, desordens arteriais periféricas funcionais, infertilidade feminina, fibrose, doença pulmonar fibrótica, sepsia fúngica, gangrena gasosa, úlcera gástrica, arterite de células gigantes, nefrite glomerular, glomerulonefrites, síndrome de Goodpasture, hipotireoidismo autoimune com bócio (doença de Hashimoto), artrite gotosa, rejeição de enxertos de qualquer órgão ou tecido, doença de enxerto versus hospedeiro, sepsia por Gram-negativos, sepsia por Gram-positivos, granulomas devidos a organismos intracelulares, infecção por estreptococos do grupo B (GBS), doença de Grave, doença pulmonar associada a hemossiderose, leucemia de células pilosas, leucemia de células pilosas, doença de Hallerorden-Spatz, tireoidite de Hashimoto, febre dos fenos, rejeição de transplante cardíaco, hemacromatose, malignidades hematopoiéticas (leucemia e linfoma), anemia hemolítica, síndrome urêmica hemolítica/púrpura trombocitopénica trombótica, hemorragia, púrpura de Henoch-Schoenlein, Hepatite A, Hepatite B, Hepatite C, infecção por HIV/neuropatia por HIV, doença de Hodgkin, hipoparatiroidismo, coreia de Huntington, desordens hipercinéticas do movimento, reações de hipersensibilidade, pneumonite de hipersensibilidade, hipertireoidismo, desordens hipocinéticas do movimento, avaliação do eixo hipotalâmico-pituitário-supra-renal, doença de Addison idiopática, leucopenia idiopática, fibrose pulmonar idiopática, trombocitopenia idiopática, doença idiossincrática do fígado, atrofia muscular espinal infantil, doenças infecciosas, inflamação da aorta, doença inflamatória do intestino, diabetes *mellitus* dependente de insulina, pneumonite intersticial, iridociclite/uveíte/ neurite ótica, lesão por isquemia-reperfusão, ictó isquémico, anemia perniciosa juvenil, artrite reumatoide juvenil, atrofia muscular espinal juvenil, sarcoma de Kaposi, doença de Kawasaki, rejeição de transplante renal, legionelose, leishmaniose, lepra, lesões do sistema corticoespinal, doença de IgA linear, lipidemia, rejeição de transplante hepático, doença de Lyme, linfedermia, doença pulmonar infiltrativa linfocítica, malária, infertilidade masculina idiopática ou NOS, histiocitose maligna, melanoma maligno, meningite, meningococemia, vasculite microscópica dos rins, cefaleia de enxaqueca, desordem mitocondrial multissistemas, doença mista do tecido conjuntivo, doença pulmonar associada a doença mista do tecido conjuntivo,

gamopatia monoclonal, mieloma múltiplo, degenerações de sistemas múltiplos (Mencel Dejerine-Thomas Shi-Drager e Machado-Joseph), encefalite miálgica/Doença do Royal Free, miastenia grave, vasculite microscópica dos rins, *Mycobacterium avium intracellulare*, *Mycobacterium tuberculosis*, síndrome mielodisplásica, enfarte do miocárdio, desordens isquêmicas do miocárdio, carcinoma nasofaríngeo, doença pulmonar crônica neonatal, nefrite, nefrose, síndrome nefrótica, doenças neurodegenerativas, atrofia muscular neurogênica I, febre neutropênica, esteato-hepatite não alcoólica, oclusão da aorta abdominal e seus ramos, desordens arteriais oclusivas, rejeição de transplante de órgãos, orquite/epididimite, orquite/procedimentos de vasectomia inversa, organomegalia, osteoartrose, osteoporose, insuficiência ovariana, rejeição de transplante do pâncreas, doenças parasíticas, rejeição de transplante da paratiroide, doença de Parkinson, doença inflamatória pélvica, pênfigo vulgar, pênfigo foliáceo, pênfigo figoide, rinite perene, doença do pericárdio, doença aterosclerótica periférica, desordens vasculares periféricas, peritonite, anemia perniciosa, uveíte facogénica, pneumonia por *Pneumocystis carinii*, pneumonia, síndrome POEMS (síndrome de polineuropatia, organomegalia, endocrinopatia, gamopatia monoclonal e alterações cutâneas), síndrome pós-perfusão, síndrome de pós-bypass cardiopulmonar, síndrome de pós-cardiotomia MI, pós- doença pulmonar intersticial infecciosa, insuficiência ovariana prematura, cirrose biliar primária, hepatite esclerosante primária, mixedema primário, hipertensão pulmonar primária, colangite esclerosante primária, vasculite primária, paralisia supranuclear progressiva, psoríase, psoríase tipo 1, psoríase tipo 2, artropatia psoriática, hipertensão pulmonar secundária a doença do tecido conjuntivo, manifestação pulmonar de poliarterite nodosa, pós-doença pulmonar intersticial inflamatória, fibrose por radiação, terapia de radiação, fenómeno e doença de Raynaud, doença de Raynaud, doença de Refsum, taquicardia QRS estreita regular, doença de Reiter, doença renal NOS, hipertensão renovascular, lesão por reperfusão, cardiomiopatia restritiva, doença pulmonar intersticial associada a artrite reumatoide, espondilite reumatoide, sarcoidose, síndrome de Schmidt, esclerodermia, coreia senil, Demência Senil do tipo corpos de Lewy, síndrome de sepsia, choque séptico, artropatias seronegativas, choque, anemia falciforme, doença pulmonar

associada a doença de Sjögren, síndrome de Sjögren, rejeição de aloenxerto cutâneo, síndrome de alterações cutâneas, rejeição de transplante do intestino delgado, autoimunidade de esperma, esclerose múltipla (todos os subtipos), ataxia espinal, degenerações espinocerebelares, espondiloartropatia, espondiloartropatia, esporádica, deficiência poliglandular tipo I esporádica, deficiência poliglandular tipo II, doença de Still, miosite por estreptococos, icto, lesões estruturais do cerebelo, panencefalite esclerosante subaguda, oftalmia simpática, Síncope, sífilis do sistema cardiovascular, anafilaxia sistêmica, síndrome da resposta inflamatória sistêmica, artrite reumatoide sistêmica com início na juventude, lúpus eritematoso sistêmico, doença pulmonar associada a lúpus eritematoso sistêmico, esclerose sistêmica, doença pulmonar intersticial associada a esclerose sistêmica, LLA de células T ou FAB, doença de Takayasu/arterite, Telangiectasia, doenças mediadas por tipo Th2 e tipo Th1, tromboangite obliterante, trombocitopenia, tiroidite, toxicidade, síndrome do choque tóxico, transplantes, traumatismo/hemorragia, hepatite autoimune tipo-2 (hepatite por anticorpo anti-LKM), resistência a insulina tipo B com acantose *nigricans*, reações de hipersensibilidade tipo III, hipersensibilidade tipo IV, artropatia colítica ulcerativa, colite ulcerativa, angina instável, uremia, uro-sepsia, urticária, uveíte, doenças cardíacas valvulares, veias varicosas, vasculite, doença pulmonar difusa vasculítica, doenças venosas, trombose venosa, fibrilação ventricular, vitiligo doença hepática aguda, infecções virais e fúngicas, meningite encefalite/asséptica vital, síndrome hemafagocítica associada a vital, granulomatose de Wegener, síndrome de Wernicke-Korsakoff, doença de Wilson, rejeição de xenoenxerto de qualquer órgão ou tecido, artropatia associada a *Yersinia* e *Salmonella* e similares.

Esquemas e Procedimentos Experimentais

As seguintes abreviaturas têm os significados indicados. ADDP significa 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina; AD-mix- significa uma mistura de (DHQD)₂PHAL, K₃Fe(CN)₆, K₂CO₃ e K₂SO₄; 9-BBN significa 9-borabíciclo(3,3,1)nonano; Boc significa *terc*-butoxicarbonilo; (DHQD)₂PHAL significa hidroquinidino-1,4-ftalazinodiilo-dietil-éter; DBU significa 1,8-diazabíciclo[5,4,0]undec-7-eno; DIBAL significa hidreto de

diisobutilalumínio; DIEA significa diisopropiletilamina; DMAP significa N,N-dimetilaminopiridina; DMF significa N,N-dimetilformamida; dmpe significa 1,2-bis(dimetilfosfino)etano; DMSO significa dimetilsulfóxido; dppb significa 1,4-bis(difenilfosfino)butano; dppe significa 1,2-bis(difenilfosfino)etano; dppf significa 1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno; dppm significa 1,1-bis(difenilfosfino)metano; EDAC·HCl significa cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida; Fmoc significa fluorenilmetoxicarbonilo; HATU significa hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N'N'N'-tetrametilurónio; HMPA significa hexametilfosforamida; IPA significa álcool isopropílico; MP-BH₃ significa cianoboro-hidreto de metilpoliestireno trietilamónio macroporoso; TEA significa trietilamina; TFA significa ácido trifluoroacético; THF significa tetra-hidrofurano; NCS significa N-clorossuccinimida; NMM significa N-metilmorfolina; NMP significa N-metilpirrolidina; PPh₃ significa trifenilfosfina.

Os compostos da presente invenção podem ser preparados por processos químicos de síntese, exemplos dos quais são aqui mostrados. Pretende-se que se entenda que a ordem dos passos nos processos pode ser variada, que reagentes, solventes e condições reacionais podem substituir os especificamente mencionados, e que as porções vulneráveis podem ser protegidas e desprotegidas, conforme necessário.

Os exemplos seguintes são apresentados para proporcionar o que se crê ser a descrição mais útil e prontamente entendível dos procedimentos e aspetos conceptuais da presente invenção. Os compostos e intermediários exemplificados foram denominados utilizando o ACD/ChemSketch Version 12.01 (13 maio de 2009), Advanced Chemistry Development Inc., Toronto, Ontario), ou o ChemDraw® Ver. 9.0.5 (CambridgeSoft, Cambridge, MA).

EXEMPLO 2

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

EXEMPLO 2A**Éster etílico do ácido 4-{4-[acetil-((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbiciclo[3.1.1]hept-3-il)amino]piperidin-1-il}benzoico**

O composto do EXEMPLO 45C (50 mg) foi dissolvido em diclorometano (2 mL). Adicionou-se trietilamina (0,022 mL, 16 mg), seguida por cloreto de acetilo (0,010 mL, 11 mg). A solução foi misturada à temperatura ambiente durante 16 horas e depois foi purificada por cromatografia *flash* em coluna de sílica-gel utilizando acetato de etilo a 30% em hexanos para produzir o composto do título.

EXEMPLO 2B**Ácido 4-{4-[acetil-((1S,2S,3S,SR)-2,6,6-trimetilbiciclo[3.1.1]-hept-3-il)amino]piperidin-1-il}benzoico**

O composto do EXEMPLO 2A (55 mg) foi dissolvido em tetra-hidrofurano (0,6 mL), metanol (0,2 mL), e água (0,2 mL) e tratado com mono-hidrato de hidróxido de lítio (22 mg). A solução foi agitada à temperatura ambiente durante 16 horas. A solução foi acidificada com 1 M ácido clorídrico, extratada com acetato de etilo, seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada para produzir o composto do título.

EXEMPLO 2C**4-Fluoro-3-nitrobenzenossulfonamida**

2-Fluoronitrobenzeno (141 g, 1,0 mol) e ácido clorossulfônico (300 mL) foram aquecidos a 60°C durante 10 horas. Depois de a mistura reacional arrefecer até à temperatura ambiente, foi cuidadosamente vertida sobre gelo (cerca de 1 kg) num balão de Erlenmeyer de quatro litros e foi arrefecida eficientemente através de um banho de gelo-salmoura. A mistura foi extratada com éter (4 L), e salmoura (2 L). A solução resultante foi arrefecida até -40°C. Foi então adicionado hidróxido de amônio concentrado (300 mL) com agitação vigorosa, e controlou-se a velocidade da adição para permitir que a mistura reacional ficasse abaixo de -10°C (temperatura interna). Adicionaram-se cubos de gelo seco à mistura reacional

para baixar a temperatura quando necessário. Imediatamente após a adição estar completa, a mistura resultante foi separada, e a fase aquosa foi extratada com acetato de etilo (2 L). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com o ácido clorídrico aquoso 4 M (300 mL) e salmoura (100 mL), foram secas sobre sulfato de magnésio anidro, filtradas e concentradas. O sólido resultante foi recristalizado numa mistura acetato de etilo/hexano. As águas-mães da recristalização foram concentradas e recristalizadas da mesma maneira, e os sólidos resultantes foram combinados para produzir o composto do título.

EXEMPLO 2D

4-(Ciclo-hexilmetilamino)-3-nitrobenzenossulfonamida

A uma solução do composto do EXEMPLO 2C (7,70 g) em tetra-hidrofurano (35 mL) adicionou-se, gota a gota, uma solução de ciclo-hexilmetilamina (6,0 mL, 5,22 g) e diisopropiletilamina (8,0 mL, 5,92 g) em tetra-hidrofurano (15 mL). Após a adição, adicionou-se tetra-hidrofurano (20 mL), e a mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente durante 16 horas. A solução foi adicionada a água e extratada com uma solução de acetato de etilo e diclorometano (1:1 em volume). A solução foi seca sobre sulfato de sódio anidro, filtrada, e o volume de filtrado foi reduzido para isolar o composto do título por cristalização.

EXEMPLO 2E

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

O composto do título foi preparado substituindo pelo composto do EXEMPLO 2B o composto do EXEMPLO 1A e pelo composto do EXEMPLO 2D a 4-cloro-3-nitrobenzenossulfonamida, no EXEMPLO 1B. ^1H RMN (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) 8,50 (s lg, 1H), 8,40 (m, 1H), 7,88 (dd, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,06 (dd, 1H), 6,86 (d, 1H), 6,81 (d, 1H), 4,16 (m, 1H), 3,96-3,77 (m, 2H), 3,25 (t, 4H), 3,18-3,06 (m, 2H), 2,77 (m, 4H), 2,48-2,23 (m, 2H), 2,14-1,95 (m, 8H), 1,86 (m, 2H), 1,77-1,60 (m, 11H), 1,25-1,14 (m, 8H), 1,07-1,00 (m, 4H), 0,95-0,86 (m, 2H).

EXEMPLO 3

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

EXEMPLO 3A

éster etílico do ácido 4-{4-[benzoíl-((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbiciclo[3.1.1]hept-3-il)amino]piperidin-1-il}benzoico

O composto do título foi preparado substituindo por cloreto de benzoílo o cloreto de acetilo no EXEMPLO 2A.

EXEMPLO 3B

Ácido 4-{4-[benzoíl-((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbiciclo[3.1.1]hept-3-il)amino]piperidin-1-il}benzoico

O composto do título foi preparado substituindo pelo composto do EXEMPLO 3A o composto do EXEMPLO 2A no EXEMPLO 2B.

EXEMPLO 3C

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

O composto do título foi preparado substituindo pelo composto do EXEMPLO 3B o composto do EXEMPLO 1A e pelo composto do EXEMPLO 2D a 4-cloro-3-nitrobenzenossulfonamida no EXEMPLO 1B. ¹H RMN (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) 11,98 (s lg, 1H), 8,51 (s lg, 1H), 8,42 (s lg, 1H), 7,89 (dd, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,42 (m, 3H), 7,29 (d, 2H), 7,08 (d, 1H), 6,85 (d, 2H), 4,03-3,75 (m, 3H), 3,24 (t, 4H), 2,86 (m, 2H), 2,37 (m, 2H), 2,11 (m, 2H), 1,97-1,82 (m, 2H), 1,78-1,55 (m, 10H), 1,23-0,91 (m, 11H), 0,79 (d, 2H), 0,45 (s, 1H).

EXEMPLO 4

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

EXEMPLO 4A**3'-bromobifenil-4-carboxilato de metilo**

Ácido 4-(metoxycarbonil)fenilborónico (1,55 g, 8,63 mmol), 1-bromo-3-iodobenzeno (2,22 g, 7,84 mmol), [1,1'-bis(difenilofosfino)ferroceno]dicloropaládio (II) (0,29 g, 0,392 mmol) e CsF (2,38 g, 15,7 mmol) em dioxano (40 mL) foram agitados a 80°C durante 8 horas. A mistura reacional foi arrefecida, vertida sobre acetato de etilo, lavada duas vezes com água e salmoura, e as camadas orgânicas combinadas foram concentradas. O resíduo foi cromatografado sobre sílica-gel utilizando acetato de etilo a 2-20% em hexanos para produzir o composto do título.

EXEMPLO 4B**3'-((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbiciclo[3.1.1]heptan-3-ilamino)bifenil-4-carboxilato de metilo**

O composto do EXEMPLO 4A (146 mg, 0,50 mmol), (1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbiciclo[3.1.1]heptan-3-amina (92 mg, 0,60 mmol), tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio (0) (23 mg, 0,025 mmol), tetrafluoroborato de tri-t-butilfosfônio (11,7 mg, 0,04 mmol) e K₃PO₄ (160 mg, 0,75 mmol) em diglima (5 mL) foram agitados a 100°C durante 24 horas. A mistura reacional foi arrefecida e foi cromatografada sobre sílica-gel utilizando acetato de etilo a 5% em hexanos para produzir o composto do título.

EXEMPLO 4C

Ácido 3'-((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbiciclo[3.1.1]heptan-3-ilamino)bifenil-4-carboxílico

O composto do título foi preparado como descrito no EXEMPLO 2B utilizando o composto do EXEMPLO 4B em vez do composto do EXEMPLO 2A.

EXEMPLO 4D

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

O composto do título foi preparado como descrito no EXEMPLO 1B utilizando o composto do EXEMPLO 4C em vez do composto do EXEMPLO 1A e o composto do EXEMPLO 2D em vez de 4-cloro-3-nitrobenzenossulfonamida. ¹H RMN (300 MHz, dimetil-sulfóxido-d₆) 11,90 (s, 1H), 8,65 (m, 2H), 7,97 (d, 1H), 7,93 (d, 2H), 7,68 (d, 2H), 7,28 (d, 1H), 7,17 (t, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,82 (d, 1H), 6,66 (d, 1H), 5,70 (m, 1H), 3,65 (m, 1H), 2,55 (m, 2H), 2,34 (m, 4H), 1,72 (m, 6H), 1,52 (m, 1H), 0,99-1,49 (m, 16H).

EXEMPLO 5

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

EXEMPLO 5A

Éster etílico do ácido 4-{4-[fenilacetil-((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbiciclo[3.1.1]hept-3-il)amino]piperidin-1-il}benzoico

O composto do título foi preparado substituindo por cloreto de fenilacetilo o cloreto de acetilo no EXEMPLO 2A.

EXEMPLO 5B

Ácido 4-{4-[fenilacetil-((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbiciclo-[3.1.1]hept-3-il)amino]piperidin-1-il}benzoico

O composto do título foi preparado substituindo pelo composto do EXEMPLO 5A o composto do EXEMPLO 2A no EXEMPLO 2B.

EXEMPLO 5C

N-({4-[(ciclo-hexilmetil)amino]-3-nitrofenil}sulfonyl)-4-{4-[(fenilacetil)[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbiciclo[3.1.1]hept-3-il]amino}piperidin-1-il)benzamida

O composto do título foi preparado substituindo pelo composto do EXEMPLO 5B o composto do EXEMPLO 1A e pelo composto do EXEMPLO 2D a 4-cloro-3-nitrobenzenossulfonamida no EXEMPLO 1B. ¹H RMN (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) 11,98 (s lg, 1 H), 8,63 (m, 2H), 7,93 (dt, 1 H), 7,73 (d, 1 H), 7,71 (d, 1H), 7,33-7,19 (m, 6H), 6,91 (d, 2H), 4,10 (m, 1H), 3,95 (m, 2H), 3,78 (d, 1H), 3,29 (t, 4H), 3,00-2,60 (m, 4H), 2,34 (m, 1H), 2,17 (m, 1H), 2,05 (m, 1 H), 1,90 (m, 1 H), 1,80-1,53 (m, 9H), 1,23-1,17 (m, 8H), 0,99 (m, 2H), 0,92-0,86 (m, 6H).

EXEMPLO 6

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

EXEMPLO 6A

4'-bromobifenil-4-carboxilato de metilo

O composto do título foi preparado como descrito no EXEMPLO 4A utilizando 1-bromo-4-iodobenzeno em vez de 1-bromo-3-iodobenzeno.

EXEMPLO 6B

4'-((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbiciclo[3.1.1]heptan-3-ilamino)bifenil-4-carboxilato de metilo

O composto do título foi preparado como descrito no EXEMPLO 4B utilizando o composto do EXEMPLO 6A em vez do composto do EXEMPLO 4A.

EXEMPLO 6C

Ácido 4'-((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbiciclo[3.1.1]heptan-3-ilamino)bifenil-4-carboxílico

O composto do título foi preparado como descrito no EXEMPLO 2B utilizando o composto do EXEMPLO 6B em vez do composto do EXEMPLO 2A.

EXEMPLO 6D

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

O composto do título foi preparado como descrito no EXEMPLO 1B utilizando o composto do EXEMPLO 6C em vez do composto do EXEMPLO 1A e o composto do EXEMPLO 2D em vez de 4-cloro-3-nitrobenzenossulfonamida. ¹H RMN (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) 11,90 (s, 1H), 8,66 (m, 2H), 7,97 (d, 1H), 7,87 (d, 2H), 7,66 (d, 2H), 7,51 (d, 2H), 7,26 (d, 2H), 7,18 (m, 1H), 6,79 (d, 2H), 5,95 (m, 1H), 3,65 (m, 1H), 2,60 (m, 2H), 2,33 (m, 2H), 1,94 (m, 2H), 1,72 (m, 6H), 1,23 (s, 3H), 1,19 (m, 4H), 0,93-1,15 (m, 11H).

EXEMPLO 7

N-({4-[(ciclo-hexilmetil)amino]-3-nitrofenil}sulfonyl)-4'-{(3-fenilpropil)[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbicyclo[3.1.1]hept-3-il]amino}bifenil-4-carboxamida

EXEMPLO 7A

Ácido 4'-{(3-fenilpropil)[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbicyclo[3.1.1]heptan-3-il]amino}bifenil-4-carboxílico

O composto do EXEMPLO 6C (100 mg, 0,286 mmol), 3-fenilpropanal (101 mg, 0,715 mmol) e triacetoxiboro-hidreto de sódio (182 mg, 0,858 mmol) foram agitados em 1,2-dicloroetano (5 mL) durante 24 horas. A mistura foi triturada com diclorometano e éter para produzir o composto do título.

EXEMPLO 7B

N-({4-[(ciclo-hexilmetil)amino]-3-nitrofenil}sulfonyl)-4'-{(3-fenilpropil)[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbicyclo[3.1.1]hept-3-il]amino}bifenil-4-carboxamida

O composto do título foi preparado como descrito no EXEMPLO 1B utilizando o composto do EXEMPLO 7A em vez do composto do EXEMPLO 1A e o composto do EXEMPLO 2D em vez de 4-cloro-3-nitrobenzenossulfonamida.

EXEMPLO 12

4-(4-{[3-bromo-5-metiladamantan-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(ciclo-hexilmetil)amino]-3-nitrofenil}sulfonyl)benzamida

EXEMPLO 12A

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

O composto do título foi preparado substituindo pelo composto do EXEMPLO 10A o composto do EXEMPLO 8B e por ácido 3-metil-5-bromoadamantano-1-carboxílico o ácido adamantano-1-carboxílico no EXEMPLO 8C.

EXEMPLO 12B

4-(4-{[3-bromo-5-metiladamantan-1-il]metil}piperazin-1-il)benzoato de etilo

O composto do título foi preparado substituindo pelo composto do EXEMPLO 12A o composto do EXEMPLO 8C no EXEMPLO 8D.

EXEMPLO 12C

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

O composto do título foi preparado substituindo pelo composto do EXEMPLO 12B o composto do EXEMPLO 8D no EXEMPLO 8E.

EXEMPLO 12D

4-(4-{[3-bromo-5-metiladamantan-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(ciclo-hexilmetil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida

O composto do título foi preparado substituindo pelo composto do EXEMPLO 12C o composto do EXEMPLO 8E no EXEMPLO 8F. ¹H RMN (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) 12,05 (v s lg, 1H), 8,97 (v s lg, 1H), 8,63 (m, 2H), 7,93 (dd, 1H), 7,80 (d, 2H), 7,25 (d, 1H), 7,00 (d, 2H), 3,90 (m lg 1H), 3,60, 3,40, 3,20, 3,00 (todos m lg no total 10H), 2,21 (s, 5H) 2,02 (m, 2H), 1,70 (m, 7H), 1,40 (m, 5H), 1,20 (m, 4H), 1,00 (m, 2H), 0,86 (s, 3H).

EXEMPLO 13

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

EXEMPLO 13A

4-(4-{[3,5-dimetiladamantan-1-il]carbonil}piperazin-1-il)benzoato de etilo

O composto do título foi preparado substituindo pelo composto do EXEMPLO 10A o composto do EXEMPLO 8B e por ácido 3,5-dimetiladamantano-1-carboxílico o ácido adamantano-1-carboxílico no EXEMPLO 8C.

EXEMPLO 13B

4-(4-{[3,5-dimetiladamantan-1-il]metil}piperazin-1-il)benzoato de etilo

O composto do título foi preparado substituindo pelo composto do EXEMPLO 13A o composto do EXEMPLO 8C no EXEMPLO 8D.

EXEMPLO 13C

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

O composto do título foi preparado substituindo pelo composto do EXEMPLO 13B o composto do EXEMPLO 8D no EXEMPLO 8E.

EXEMPLO 13D

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

O composto do título foi preparado substituindo pelo composto do EXEMPLO 13C o composto do EXEMPLO 8E no EXEMPLO 8F. ¹H RMN (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) 12,05 (v s lg, 1H), 8,97 (v s lg, 1H), 8,63 (m, 2H), 7,93 (dd, 1H), 7,80 (d, 2H), 7,25 (d, 1H), 7,00 (d, 2H), 3,90 (m lg 1H), 3,55 (m lg 1H), 3,30 (m, 8H), 2,99 (s lg, 2H), 2,08 (m lg 1H), 1,70 (m, 7H), 1,45 (s, 2H), 1,20 (m, 12H), 1,00 (m, 2H), 0,82 (s, 6H).

EXEMPLO 15

N-({3-nitro-4-[(tetra-hidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}-sulfonyl)-4-(4-{2-[(1R,4R)-1,7,7-trimetilbiciclo[2.2.1]hept-2-en-2-il]benzil}piperazin-1-il)benzamida

EXEMPLO 15A

4-(4-{2-[(1R,4R)-1,7,7-trimetilbiciclo[2.2.1]hept-2-en-2-il]benzil}piperazin-1-il)benzoato de etilo

O composto do EXEMPLO 62A (100 mg), ácido (1S,4R)-1,7,7-trimetilbiciclo[2.2.1]hept-2-en-2-ilborónico (44,6 mg), tris(di-benzilidenoacetona)dipaládio (0) (11 mg), tetrafluoroborato de tri-t-butilfosfónio (4 mg) e CsF (113 mg) foram dissolvidos em tetra-hidrofurano anidro (2 mL). A mistura reacional foi

agitada à temperatura ambiente durante a noite. A mistura reacional foi concentrada, e o material em bruto foi purificado utilizando cromatografia *flash* com acetato de etilo a 0-15% /hexano para produzir o composto do título.

EXEMPLO 15B

Ácido 4-(4-{2-[(1R,4R)-1,7,7-trimetilbiciclo[2.2.1]hept-2-en-2-il]benzil}piperazin-1-il)benzoico

O composto do título foi preparado substituindo pelo composto do EXEMPLO 15A o composto do EXEMPLO 2A no EXEMPLO 2B.

EXEMPLO 15C

N-({3-nitro-4-[(tetra-hidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}-sulfonil)-4-(4-{2-[(1R,4R)-1,7,7-trimetilbiciclo[2.2.1]hept-2-en-2-il]benzil}piperazin-1-il)benzamida

O composto do título foi preparado substituindo pelo composto do EXEMPLO 15B o composto do EXEMPLO 1A e pelo composto do EXEMPLO 23A a 4-cloro-3-nitrobenzenossulfonamida no EXEMPLO 1B. ¹H RMN (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) 12,12 (m, 1H), 8,66 (m, 2H), 7,94 (dd, 1H), 7,79 (d, 2H), 7,64 (m, 1H), 7,41 (m, 2H), 7,30 (d, 1H), 7,20 (m, 1H), 6,99 (d, 2H), 6,01 (d, 1H), 4,28 (m, 2H), 3,85 (m, 2H), 3,28 (m, 12H), 1,92 (m, 2H), 1,62 (m, 3H), 1,24 (m, 5H), 0,94 (s, 3H), 0,83 (d, 6H).

EXEMPLO 16

N-({3-nitro-4-[(tetra-hidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}-sulfonil)-4-(4-{2-octa-hidro-1H-4,7-metanoinden-5-ilamino]-benzil}piperazin-1-il)benzamida

EXEMPLO 16A

4-(4-(2-nitrobenzil)piperazin-1-il)benzoato de etilo

4-(Piperazin-1-il)benzoato de etilo (1,5 g), 1-(bromometil)-2-nitrobenzeno (1,383 g) e carbonato de sódio (2,036 g) foram suspensos em N,N-dimetilformamida anidra (20 mL) à temperatura ambiente durante 4 horas. A mistura

reacional foi diluída com acetato de etilo, lavada com água e salmoura, e concentrada. O resíduo foi purificado por purificação em coluna *flash* com acetato de etilo a 10-40% /hexano para produzir o composto do título.

EXEMPLO 16B

4-(4-(2-aminobenzil)piperazin-1-il)benzoato de etilo

O composto do EXEMPLO 16A (1,5 g) e Pd/C a 5% (0,3 g) foram suspensos em etanol anidro (75 mL). A mistura reacional foi agitada sob 1 atmosfera de hidrogénio durante 2 horas. A mistura foi filtrada, e o filtrado foi concentrado para produzir o produto.

EXEMPLO 16C

4-(4-{2-[octa-hidro-1H-4,7-metanoinden-5-ilamino]benzil}piperazin-1-il)benzoato de etilo

O composto do título foi preparado substituindo por triciclo[5.2.1.0^{2,6}]decan-8-ona o ácido 2-formilfenilborónico e pelo composto do EXEMPLO 16B o composto do EXEMPLO 23C no EXEMPLO 40A.

EXEMPLO 16D

Ácido 4-(4-{2-[octa-hidro-1H-4,7-metanoinden-5-ilamino]benzil}piperazin-1-il)benzoico

O composto do título foi preparado substituindo pelo composto do EXEMPLO 16C o composto do EXEMPLO 2A no EXEMPLO 2B.

EXEMPLO 16E

N-({3-nitro-4-[(tetra-hidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}-sulfonil)-4-(4-{2-[octa-hidro-1H-4,7-metanoinden-5-ilamino]benzil}piperazin-1-il)benzamida

O composto do título foi preparado substituindo pelo composto do EXEMPLO 16D o composto do EXEMPLO 1A e pelo composto do EXEMPLO 23A a 4-cloro-3-nitrobenzenossulfonamida no

EXEMPLO 1B. ^1H RMN (400 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) 12,09 (sl, 1H), 8,66 (m, 2H), 7,94 (dd, 1H), 7,79 (d, 2H), 7,30 (d, 1H), 7,22 (t, 2H), 7,01 (m, 2H), 6,72 (d, 1H), 6,65 (m, 1H), 4,26 (m, 2H), 3,85 (dd, 2H), 3,66 (m, 2H), 3,28 (m, 10H), 2,26-1,61 (m, 14H), 1,40-0,92 (m, 8H).

EXEMPLO 17

N-({3-nitro-4-[(tetra-hidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}-sulfonil)-4-[4-(2-{[(1R,4R,6S)-5,5,6-trimetilbiciclo[2.2.1]-hept-2-il]amino}benzil)piperazin-1-il]benzamida

EXEMPLO 17A

4-(4-(2-((1R,4R,6S)-5,5,6-trimetilbiciclo[2.2.1]heptan-2-ilamino)benzil)piperazin-1-il)benzoato de etilo

O composto do título foi preparado substituindo por (1R,4R,6S)-5,5,6-trimetilbiciclo[2.2.1]heptan-2-ona o ácido 2-formilfenilborónico e pelo composto do EXEMPLO 16B o composto do EXEMPLO 23C no EXEMPLO 40A.

EXEMPLO 17B

4-(4-(2-((1R,4R,6S)-5,5,6-trimetilbiciclo[2.2.1]heptan-2-ilamino)benzil)piperazin-1-il)benzoato de etilo

O composto do título foi preparado substituindo pelo composto do EXEMPLO 17A o composto do EXEMPLO 2A no EXEMPLO 2B.

EXEMPLO 17C

N-({3-nitro-4-[(tetra-hidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}-sulfonil)-4-[4-(2-{[(1R,4R,6S)-5,5,6-trimetilbiciclo[2.2.1]-hept-2-il]amino}benzil)piperazin-1-il]benzamida

O composto do título foi preparado substituindo pelo composto do EXEMPLO 17B o composto do EXEMPLO 1A e pelo composto do EXEMPLO 23A a 4-cloro-3-nitrobenzenossulfonamida no EXEMPLO 1B. ^1H RMN (400 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) 12,06 (sl, 1H), 8,64 (m, 2H), 7,94 (m, 1H), 7,79 (d, 2H), 7,30 (d, 1H), 7,20 (m, 2H), 7,00 (d, 2H), 6,65 (m, 2H), 3,83 (m, 2H), 3,61

(m, 2H), 3,30 (m, 14H), 2,05 (s, 1H), 1,86 (m, 3H), 1,61 (m, 4H), 1,45 (m, 1H), 1,28 (m, 3H), 0,99 (s, 3H), 0,86 (s, 3H), 0,77 (d, 3H).

EXEMPLO 18

4-[4-(2-[(1R,5S)-6,6-dimetilbiciclo[3.1.1]hept-2-il]amino)-benzil)piperazin-1-il]-N-({3-nitro-4-[(tetra-hidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonil)benzamida

EXEMPLO 18A

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

O composto do título foi preparado substituindo por (1R,5S)-6,6-dimetilbiciclo[3.1.1]heptan-2-ona o ácido 2-formilfenilborónico e pelo composto do EXEMPLO 16B o composto do EXEMPLO 23C no EXEMPLO 40A.

EXEMPLO 18B

Ácido 4-(4-(2-((1R,5S)-6,6-dimetilbiciclo[3.1.1]heptan-2-ilamino)benzil)piperazin-1-il)benzoico

O composto do título foi preparado substituindo pelo composto do EXEMPLO 18A o composto do EXEMPLO 2A no EXEMPLO 2B.

EXEMPLO 18C

4-[4-(2-[[[(1R,5S)-6,6-dimetilbiciclo[3.1.1]hept-2-il]amino]-benzil)piperazin-1-il]-N-({3-nitro-4-[(tetra-hidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonil)benzamida

O composto do título foi preparado substituindo pelo composto do EXEMPLO 18B o composto do EXEMPLO 1A e pelo composto do EXEMPLO 23A a 4-cloro-3-nitrobenzenossulfonamida no EXEMPLO 1B. ¹H RMN (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) 12,09 (s, 1H), 8,66 (m, 2H), 7,94 (dd, 1H), 7,79 (d, 2H), 7,30 (d, 1H), 7,19 (m, 2H), 6,99 (d, 2H), 6,59 (m, 2H), 3,85 (m, 4H), 3,29 (m, 14H), 2,33 (m, 2H), 2,17 (m, 1H), 1,82 (m, 7H), 1,27 (dd, 2H), 1,18 (s, 3H), 1,09 (s, 3H), 1,03 (d, 1H).

EXEMPLO 19

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

EXEMPLO 19A

(1R,5R)-6,6-Dimetil-3-metilenobiciclo[3.1.1]heptan-2-ona

Adicionou-se (1R,5S)-6,6-dimetilbiciclo[3.1.1]heptan-2-ona (0,938 mL, 920 mg) a tetra-hidrofurano (50 mL) e a mistura foi arrefecida até -78°C utilizando um banho de isopropanol / gelo seco. Adicionou-se bis(trimetilsilil)amida de lítio (1M em tetra-hidrofurano, 7,99 mL), e a solução foi agitada a -78°C durante 15 minutos. Deixou-se a solução aquecer até 0°C num banho de água / gelo e agitou-se a mistura durante 45 minutos. Adicionou-se paraformaldeído (2000 mg). Agitou-se a solução a 0°C durante 15 minutos, deixou-se aquecer até à temperatura ambiente e agitou-se durante mais quatro horas. Extinguiu-se a reação com cloreto de amónio aquoso saturado, extratou-se com éter dietílico, lavou-se com salmoura, secou-se sobre sulfato de sódio anidro, filtrou-se, concentrou-se, e purificou-se por cromatografia *flash* em coluna de sílica-gel utilizando acetato de etilo a 5% em hexanos.

EXEMPLO 19B

Éster etílico do ácido 4-[4-((1R,5R)-6,6-dimetil-2-oxobiciclo[3.1.1]hept-3-ilmetil)piperazin-1-il]benzoico

O composto do EXEMPLO 19A (417 mg) e 4-(piperazin-1-il)benzoato de etilo (520 mg) foram adicionados a acetonitrilo (6 mL). Adicionou-se trifluorometanossulfonato de bismuto (III) (113 mg), e aqueceu-se a mistura a 50°C durante 5,5 horas. A mistura foi arrefecida e purificada por cromatografia *flash* em coluna de sílica-gel utilizando metanol a 5% em diclorometano.

EXEMPLO 19C

Éster etílico do ácido 4-{4-[(1R,5R)-2-(4-clorofenil)-2-hidroxi-6,6-dimetilbiciclo[3.1.1]hept-3-ilmetil]piperazin-1-il}benzoico

O composto do EXEMPLO 19B (452 mg) foi dissolvido em tetra-hidrofurano (10 mL) e a mistura foi arrefecida até -60°C utilizando um banho de clorofórmio / gelo seco. Adicionou-se gota a gota brometo de (4-clorofenil)magnésio (1M em tetra-hidrofurano, 2,35 mL). Depois de completada a adição, a mistura foi aquecida rapidamente até -25°C utilizando um banho de tetracloreto de carbono / gelo seco e foi agitada durante quatro horas. Extinguiu-se a reação com cloreto de amónio aquoso saturado, extratou-se com acetato de etilo, secou-se sobre sulfato de sódio anidro, e purificou-se por cromatografia *flash* em coluna de sílica-gel utilizando acetato de etilo a 20% em hexanos.

EXEMPLO 19D

Éster etílico do ácido 4-{4-[(1R,5R)-2-(4-clorofenil)-6,6-dimetilbiciclo[3.1.1]hept-2-en-3-ilmetil]piperazin-1-il}benzoico

O composto do EXEMPLO 19C (363 mg) foi dissolvido em tetra-hidrofurano (6 mL) e adicionou-se reagente de Burgess (hidróxido de (metoxicarbonilsulfamoíl)trietilamónio, sal interno, 209 mg). A solução foi agitada à temperatura ambiente durante 16 horas e foi purificada por cromatografia *flash* em coluna de sílica-gel utilizando acetato de etilo a 20% em hexanos.

EXEMPLO 19E

Ácido 4-{4-[(1R,5R)-2-(4-clorofenil)-6,6-dimetilbiciclo[3.1.1]-hept-2-en-3-ilmetil]piperazin-1-il}benzoico

O composto do título foi preparado substituindo pelo composto do EXEMPLO 19D o composto do EXEMPLO 2A no EXEMPLO 2B.

EXEMPLO 19F

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

O composto do título foi preparado substituindo pelo composto do EXEMPLO 19E o composto do EXEMPLO 1A e pelo composto do EXEMPLO 2D a 4-cloro-3-nitrobenzenossulfonamida no EXEMPLO 1B. ¹H RMN (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) 8,56 (m, 1H), 8,48 (m, 1H), 7,90 (dd, 1H), 7,76 (d, 2H), 7,48 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,14 (d, 1H), 6,91 (d, 2H), 6,88 (d, 1H), 6,42 (d, 1H), 4,14 (dd, 1H), 3,26 (m, 8H), 2,71 (s lg, 2H), 1,95 (m, 2H), 1,77-1,53 (m, 8H), 1,33-1,11 (m, 6H), 1,07 (s, 3H), 0,97 (s, 3H), 0,86 (m, 2H).

EXEMPLO 20

4-{4-[(2-{[adamantan-2-ilmetil]amino}-5,5-dimetilciclo-hexil)-metil]piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetra-hidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida

EXEMPLO 20A

4-[4-({2-[(adamantan-2-ilmetil)amino]-5,5-dimetilciclo-hexil)-metil}piperazin-1-il]benzoato de etilo

Sal cloridrato de (2-adamantilmetil)amina (195 mg), 4-(4-((5,5-dimetil-2-oxociclo-hexil)metil)piperazin-1-il)benzoato de etilo (200 mg) e acetato de sódio (44 mg) foram suspensos em dicloroetano anidro. A mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente durante 20 minutos, seguindo-se a adição de triacetoxiboro-hidreto de sódio (228 mg). A mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. Extinguiu-se a reação com solução aquosa saturada de NaHCO₃. A mistura reacional foi extratada com acetato de etilo, e lavada com água e salmoura. A fase orgânica foi seca sobre Na₂SO₄, filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por purificação em coluna *flash* com metanol a 0-5%/diclorometano para produzir o composto do título.

EXEMPLO 20B

Ácido 4-[4-({2-[(adamantan-2-ilmetil)amino]-5,5-dimetilciclo-hexil}metil)piperazin-1-il]benzoico

O composto do título foi preparado substituindo pelo composto do EXEMPLO 20A o composto do EXEMPLO 2A no EXEMPLO 2B.

EXEMPLO 20C

4-{4-[(2-{ [adamantan-2-ilmetil]amino}-5,5-dimetilciclo-hexil)-metil]piperazin-1-il}-N-({3-nitro-4-[(tetra-hidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonil)benzamida

O composto do título foi preparado substituindo pelo composto do EXEMPLO 20B o composto do EXEMPLO 1A e pelo composto do EXEMPLO 23A a 4-cloro-3-nitrobenzenossulfonamida no EXEMPLO 1B. ¹H RMN (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) 12,05 (s, 1H), 8,65 (m, 2H), 7,94 (dd, 1H), 7,78 (d, 2H), 7,30 (d, 1H), 6,99 (d, 2H), 3,83 (m, 2H), 3,26 (m, 8H), 2,98 (m, 4H), 2,72 (m, 4H), 2,27 (m, 2H), 1,64 (m, 22H), 1,25 (m, 5H), 0,93 (d, 6H).

EXEMPLO 21

4-{4-[(5,5-dimetil-2-({ (1R,2S,3S,5S)-2,6,6-trimetilbiciclo-[3.1.1]hept-3-il]amino)ciclo-hexil)metil]piperazin-1-il}-N-({3-nitro-4-[(tetra-hidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil)-sulfonil)benzamida

EXEMPLO 21A

4-(4-((5,5-dimetil-2-((1R,2S,3S,5S)-2,6,6-trimetilbiciclo-[3.1.1]heptan-3-ilamino)ciclo-hexil)metil)piperazin-1-il)benzoato de etilo

O composto do título foi preparado substituindo por (1R,2S,3S,5S)-2,6,6-trimetilbiciclo[3.1.1]heptan-3-amina o sal cloridrato de (2-adamantilmetil)amina no EXEMPLO 20B.

EXEMPLO 21B

Ácido 4-(4-((5,5-dimetil-2-((1R,2S,3S,5S)-2,6,6-trimetilbiciclo-[3.1.1]heptan-3-ilamino)ciclo-hexil)metil)piperazin-1-il)benzoico

O composto do título foi preparado substituindo pelo composto do EXEMPLO 21A o composto do EXEMPLO 2A no EXEMPLO 2B.

EXEMPLO 21C

4-{4-[(5,5-dimetil-2-{ [(1R,2S,3S,5S)-2,6,6-trimetilbiciclo-[3.1.1]hept-3-il]amino}ciclo-hexil)metil]piperazin-1-il}-N-({3-nitro-4-[(tetra-hidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil)-sulfonil)benzamida

O composto do título foi preparado substituindo pelo composto do EXEMPLO 21B o composto do EXEMPLO 1A e pelo composto do EXEMPLO 23A a 4-cloro-3-nitrobenzenossulfonamida no EXEMPLO 1B. ¹H RMN (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) 12,07 (m, 1H), 8,65 (m, 2H), 7,94 (dd, 1H), 7,77 (m, 2H), 7,30 (d, 1H), 6,98 (d, 2H), 3,84 (dd, 2H), 3,29 (m, 10H), 2,79 (m, 6H), 2,30 (m, 4H), 1,78 (m, 11H), 1,28 (m, 3H), 1,16 (m, 8H), 0,95 (m, 9H).

EXEMPLO 22

4-{4-[2-(3-azabicyclo[3.2.2]non-3-il)-5-nitrobenzil]piperazin-1-il}-N-({3-nitro-4-[(tetra-hidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonil)benzamida

EXEMPLO 22A

4-(4-(metoxicarbonil)fenil)piperazino-1-carboxilato de *terc*-butilo

O composto do título foi preparado como descrito no EXEMPLO 45A utilizando piperazino-1-carboxilato de *terc*-butilo em vez de 1,4-dioxa-8-azaspiro[4,5]decano.

EXEMPLO 22B**Ácido 4-(4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il)benzoico**

O composto do título foi preparado como descrito no EXEMPLO 2B utilizando o composto do EXEMPLO 22A em vez do composto do EXEMPLO 2A.

EXEMPLO 22C**4-(4-(4-(ciclo-hexilmetilamino)-3-nitrofenilsulfonilcarbamoíl)-fenil)piperazino-1-carboxilato de terc-butilo**

O composto do título foi preparado como descrito no EXEMPLO 1B utilizando o composto do EXEMPLO 22B em vez do composto do EXEMPLO 1A e o composto do EXEMPLO 2D em vez da 4-cloro-3-nitrobenzenossulfonamida.

EXEMPLO 22D**Sal do ácido trifluoroacético de N-(4-(ciclo-hexilmetilamino)-3-nitrofenilsulfonil)-4-(piperazin-1-il)benzamida**

Uma solução do composto do EXEMPLO 22C (0,85 g, 1,4 mmol) em diclorometano (10 mL), ácido trifluoroacético (10 mL) e trietilsilano (1 mL) foi agitada durante 24 horas. A mistura foi concentrada para produzir o composto do título.

EXEMPLO 22E**4-{4-[2-(3-azabicyclo[3.2.2]non-3-il)-5-nitrobenzil]piperazin-1-il}-N-({3-nitro-4-[(tetra-hidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]-fenil}sulfonil)benzamida**

O composto do EXEMPLO 22D (50 mg, 0,081 mmol), 2-((1s,5s)-3-azabicyclo[3.2.2]nonan-3-il)-5-nitrobenzaldeído (27 mg, 0,097 mmol) e cianoboro-hidreto de sódio suportado num polímero (41 mg, 0,097 mmol) foram agitados em tetra-hidrofurano (1 mL) e ácido acético (0,33 mL) durante 24 horas. A mistura em bruto foi cromatografada sobre sílica-gel utilizando metanol a 10% em acetato de etilo, sem, e depois com 1% de trietilamina, para produzir o composto do título. MS (ELSD) m/e 762 (M+H)⁺.

EXEMPLO 23

4-(4-{2-[2,3,3a,4,7,7a-hexa-hidro-1H-4,7-metanoinden-5-il]benzil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetra-hidro-2H-piran-4-ilmetil) amino]fenil}sulfonil)benzamida

EXEMPLO 23A

3-Nitro-4-[(tetra-hidropiran-4-ilmetil) amino]benzenossulfonamida

O composto do título foi preparado substituindo por 4-aminometiltetra-hidropirano a ciclo-hexilmetilamina no EXEMPLO 2D.

EXEMPLO 23B

Éster terc-butílico do ácido 4-(4-{3-nitro-4-[(tetra-hidropiran-4-ilmetil) amino]benzenosulfonilaminocarbonil}-fenil)piperazino-1-carboxílico

O composto do título foi preparado substituindo por éter terc-butílico do ácido 4-(4-carboxifenil)piperazino-1-carboxílico o composto do EXEMPLO 1A e pelo composto do EXEMPLO 23A a 4-cloro-3-nitrobenzenossulfonamida no EXEMPLO 1B.

EXEMPLO 23C

N-({3-nitro-4-[(tetra-hidro-2H-piran-4-ilmetil) amino]fenil}-sulfonil)-4-(piperazin-1-il)benzamida

O composto do EXEMPLO 23B (3,813 g) foi adicionado a diclorometano (50 mL). Adicionou-se trietilsilano (5,5 mL, 4,004 g), seguido por ácido trifluoroacético (6 mL, 8,880 g). A solução foi agitada à temperatura ambiente durante cinco horas. Adicionou-se heptano e os solventes foram removidos sob pressão reduzida, após o que foi adicionado tolueno e os solventes foram novamente removidos sob pressão reduzida para isolar o composto do título sob a forma do mono-sal de ácido trifluoroacético.

Example 23D

trifluorometanossulfonato de 2,3,3a,4,7,7a-hexa-hidro-1H-4,7-metanoinden-5-ilo

Adicionou-se triciclo[5.2.1.02,6]decan-8-ona (300 mg) a tetra-hidrofurano (10 mL). Adicionou-se bis(trimetilsilil)-amida de sódio (1M em tetra-hidrofurano, 2,40 mL), e a solução foi agitada à temperatura ambiente durante 10 minutos. A solução foi arrefecida até -78°C utilizando um banho de isopropanol / gelo seco, e adicionou-se 1,1,1-trifluoro-N-fenil-N-(trifluorometilsulfonil)metanossulfonamida (857 mg). Deixou-se a solução aquecer até temperatura ambiente e agitou-se durante 16 horas. A mistura reacional foi concentrada, diluída com hexanos (20 mL), filtrada e novamente concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia *flash* em coluna de sílica-gel utilizando um gradiente de 0 a 10% de acetato de etilo em hexanos.

Example 23E

2-(2,3,3a,4,7,7a-Hexa-hidro-1H-4,7-metanoinden-5-il)benzaldeído

O composto do EXEMPLO 23D (941 mg), ácido 2-formilfenilborónico (600 mg), fosfato de potássio tribásico (1416 mg), e [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaládio (II) (244 mg) foram adicionados a tetra-hidrofurano (15 mL) que tinha sido desgaseificado e limpo com azoto três vezes. A solução foi aquecida a 60°C e agitada durante 16 horas. A solução foi concentrada e purificada por cromatografia *flash* em coluna de sílica-gel utilizando acetato de etilo a 10% em hexanos.

EXEMPLO 23F

4-(4-{2-[2,3,3a,4,7,7a-hexa-hidro-1H-4,7-metanoinden-5-il]benzil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetra-hidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida

O composto do EXEMPLO 23C (60 mg) e o composto do EXEMPLO 23E (26 mg) foram adicionados a tetra-hidrofurano (1 mL) e ácido acético (0,33 mL). Adicionou-se cianoborohidreto de sódio (2,38 mmol / g sobre resina, 45 mg) e a solução foi agitada à temperatura ambiente durante 16 horas. A solução foi purificada por cromatografia *flash* em coluna de sílica-gel utilizando metanol a 5% em diclorometano para isolar o composto do título sob a forma do mono-sal de ácido acético. ¹H RMN

(300MHz, dimetilsulfóxido- d_6) 11,94 (s lg, 1H), 8,63 (t, 1H), 8,62 (d, 1H), 7,93 (dd, 1H), 7,73 (d, 2H), 7,42 (d, 1H), 7,28-7,20 (m, 4H), 6,92 (d, 2H), 6,25 (d, 1H), 3,85 (dd, 4H), 3,60-3,41 (m, 6H), 3,37-3,26 (m, 8H), 3,22 (s lg, 2H), 2,75 (s lg, 2H), 2,64 (s lg, 2H), 2,13 (m, 4H), 1,95-1,76 (m, 6H), 1,91 (s, 3H), 1,64-1,50 (m, 6H), 1,32-1,19 (m, 3H), 1,03 (m, 2H).

EXEMPLO 24

1-[adamantan-1-il]-4-{2-[(4-{4-[(3-nitro-4-[(tetra-hidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonil]carbamoíl]fenil}piperazin-1-il)metil]fenil-N,N-difenil-1H-pirazolo-3-carboxamida

EXEMPLO 24A

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

Difenilamida do ácido 1-adamantan-1-il-4-bromo-1H-pirazolo-3-carboxílico (47 mg), ácido 2-formilfenilborónico (18 mg), carbonato de sódio (32 mg) e tetraquis(trifenil-fosfina)paládio (0) (7 mg) foram combinados em dimetoxietano/etanol/água 12/3/4 (1 mL) e aquecidos num reator de micro-ondas CEM Discover a 180°C durante 5 minutos. A mistura reacional foi arrefecida, diluída com água e extratada com acetato de etilo. A camada orgânica foi lavada com salmoura e seca sobre sulfato de sódio. Após filtração e concentração, o material em bruto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel utilizando hexanos/acetato de etilo 4/1.

EXEMPLO 24B

1-[adamantan-1-il]-4-{2-[(4-{4-[(3-nitro-4-[(tetra-hidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonil]carbamoíl]fenil}piperazin-1-il)metil]fenil}-N,N-difenil-1H-pirazolo-3-carboxamida

O composto do título foi preparado substituindo pelo composto do EXEMPLO 24A o ácido 2-formilfenilborónico no EXEMPLO 40A, exceto que aqui o produto foi purificado por HPLC preparativa utilizando uma coluna C18, 250 x 50 mm, 10 μ , e eluindo com um gradiente de 20-100% de CH₃CN vs. 0,1% de ácido trifluoroacético em água, originando o produto sob a forma de um sal trifluoroacetato. ¹H RMN (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6)

9,70 (s lg, 1H), 8,70 (t, 1H), 8,66 (d, 1H), 7,96 (dd, 1H), 7,89 (s lg, 1H), 7,80 (d, 2H), 7,63 (s lg, 1H), 7,50 (s lg, 2H), 7,32 (m, 6H), 7,19 (m, 6H), 6,98 (d, 2H), 4,15 (s lg, 1H) 3,80 (m, 4H), 3,40, (m, 4H), 3,25 (m, 4H), 2,97 (s lg, 1H), 2,00, 1,80, 1,60 (all m, total 18H), 1,24 (m, 4H).

EXEMPLO 25

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

¹H RMN (400 MHz, dimetilsutfoxide-d₆) ppm 12,05 (s, 1H), 8,55 - 8,74 (m, 3H), 8,07 (s, 1H), 7,93 (dd, 1H), 7,73 (d, 2H), 7,55 - 7,71 (m, 4H), 7,48 (d, 1H), 7,29 (d, 1H), 6,86 (d, 2H), 3,81 - 3,89 (m, 4H), 3,31 - 3,38 (m, 2H), 3,22 - 3,30 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,91 (d, 8H), 1,56 - 1,77 (m, 10H), 1,20 - 1,32 (m, 3H). MS (ESI) m/e 856 (M-H)⁻.

EXEMPLO 26

N-(adamantan-2-il)-6-metil-8-{2-[(4-{4-[(3-nitro-4-[(tetra-hidro-2H-piran-4-ilmetil) amino]fenil}sulfonil)carbamoíl]-fenil}piperazin-1-il)metil]fenil}imidazo[1,2-a]piridino-2-carboxamida

¹H RMN (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) ppm 12,10 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,62 - 8,69 (m, 2H), 8,57 (s, 1H), 7,88 - 7,98 (m, 2H), 7,81 (d, J=8,9 Hz, 2H), 7,67 - 7,73 (m, 1H), 7,60 - 7,67 (m, 2H), 7,46 - 7,52 (m, 1 H), 7,26 - 7,33 (m, 2H), 6,97 (d, J=9,2 Hz, 2H), 4,25 (s, 2H), 3,80 - 3,91 (m, 4H), 3,35 (t, J=6,4 Hz, 3H), 3,16 - 3,31 (m, 6H), 2,40 (s, 3H), 1,85 - 2,02 (m, 3H), 1,82 (s, 2H), 1,76 (s, 1H), 1,54 - 1,71 (m, 8H), 1,45 (d, J=12,6 Hz, 2H), 1,19 - 1,33 (m, 2H). MS (ESI) m/e 856 (M-H)⁻.

EXEMPLO 27

4-(4-{2-[(1R,5S)-6,6-dimetilbiciclo[3.1.1]hept-2-en-2-il]benzil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetra-hidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida

EXEMPLO 27A

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

O composto do título foi preparado substituindo por (1R)-(+)-nopinona a triciclo[5.2.1.0^{2,6}]decan-8-ona no EXEMPLO 23D.

EXEMPLO 27B

2-(6,6-Dimetilbiciclo[3.1.1]hept-2-en-2-il)benzaldeído

O composto do título foi preparado substituindo pelo composto do EXEMPLO 27A o composto do EXEMPLO 23D no EXEMPLO 23E.

EXEMPLO 27C

4-(4-{2-[6,6-dimetilbiciclo[3.1.1]hept-2-en-2-il]benzil}-piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetra-hidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida

O composto do título foi preparado substituindo pelo composto do EXEMPLO 27B o composto do EXEMPLO 23E no EXEMPLO 23F. ¹H RMN (300MHz, dimetilsulfóxido-d₆) 11,94 (s lg, 1H), 8,63 (t, 1H), 8,62 (d, 1H), 7,93 (dd, 1H), 7,74 (d, 2H), 7,47-7,35 (m, 2H), 7,24 (m, 2H), 7,03 (m, 1H), 6,92 (d, 2H), 5,55 (1H), 3,85 (dd, 2H), 3,63-3,41 (m, 2H), 3,37-3,23 (m, 8H), 2,41 (m, 2H), 2,37-2,29 (m, 4H), 2,15 (m, 2H), 1,91 (s, 3H), 1,62 (d, 2H), 1,40 (d, 1H), 1,30 (s, 3H), 1,26 (m, 4H), 0,98 (s, 3H).

EXEMPLO 28

N-({3-nitro-4-[(tetra-hidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}-sulfonil)-4-(4-{2-[5,5,6-trimetilbiciclo[2.2.1]hept-2-en-2-il]benzil}piperazin-1-il)benzamida

EXEMPLO 28A**trifluorometanossulfonato de 5,5,6-trimetilbiciclo[2.2.1]hept-2-en-2-ilo**

O composto do título foi preparado substituindo por 5,5,6-trimetilbiciclo[2.2.1]heptan-2-ona a triciclo[5.2.1.0²,6]-decan-8-ona no EXEMPLO 23D.

EXEMPLO 28B

O composto do título foi preparado substituindo pelo composto do EXEMPLO 28A o composto do EXEMPLO 23D no EXEMPLO 23E.

EXEMPLO 28C**N-({3-nitro-4-[(tetra-hidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}-sulfonil)-4-(4-{2-[5,5,6-trimetilbiciclo[2.2.1]hept-2-en-2-il]benzil)piperazin-1-il)benzamida**

O composto do título foi preparado substituindo pelo composto do EXEMPLO 28B o composto do EXEMPLO 23E no EXEMPLO 23F. ¹H RMN (300MHz, dimetilsulfóxido-d₆) 11,93 (s lg, 1H), 8,60 (m, 2H), 7,93 (d, 1H), 7,74 (d, 2H), 7,44 (m, 1H), 7,27-7,17 (m, 4H), 6,90 (d, 2H), 6,20 (s lg, 1H), 3,85 (dd, 2H), 3,56 (m, 2H), 3,36-3,23 (m, 8H), 2,62 (s lg, 2H), 2,42 (s lg, 2H), 1,91 (s lg, 3H), 1,82 (d, 2H), 1,62 (dd, 2H), 1,52 (d, 1H), 1,28 (m, 5H), 1,04-1,00 (m, 6H), 0,90 (s, 3H).

EXEMPLO 30**N-benzil-7,7-dimetil-2-{2-[(4-{4-[(3-nitro-4-[(tetra-hidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonil]carbamoil}fenil)-piperazin-1-il)metil]fenil}biciclo[2.2.1]hept-2-eno-1-carboxamida**

¹H RMN (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) ppm 12,11 (s, 1H), 10,06 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,60 - 8,69 (m, 2H), 7,93 (dd, J=9,1, 2,0 Hz, 1H), 7,79 (d, J=8,9 Hz, 1H), 7,37 - 7,51 (m, 3H), 7,28 (d, J=9,5 Hz, 1H), 7,18 - 7,25 (m, 1H), 7,01 - 7,12 (m, 3H), 6,97 (d, J=9,2 Hz, 2H), 6,85 (d, J=6,8 Hz, 2H), 6,12 (d, J=2,8 Hz, 1H), 4,79 (d, J=10,1 Hz, 1H), 4,14 - 4,30

(m, 2H), 4,07 (dd, $J=14,9, 6,0$ Hz, 2H), 3,77 - 3,87 (m, 2H), 3,30 - 3,36 (m, 2H), 3,18 - 3,29 (m, 4H), 3,14 (s, 2H), 2,83 - 2,98 (m, 2H), 2,74 (d, $J=11,7$ Hz, 1H), 2,61 (t, $J=3,2$ Hz, 1H), 2,07-2,19 (m, 1H), 1,82 - 1,97 (m, 1H), 1,70 - 1,80 (m, 1H), 1,54 - 1,69 (m, 2H), 1,18 - 1,37 (m, 4H), 1,10 (s, 3H), 0,92 (s, 3H). MS (ESI) m/e 845 (M-H)⁻.

EXEMPLO 31

4-[4-(2-{[(1R,5S)-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]amino}-benzil)piperazin-1-il]-N-({3-nitro-4-[(tetra-hidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida

EXEMPLO 31A

4-(4-(2-((1R,5S)-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-benzil)piperazin-1-il)benzoato de etilo

O composto do título foi preparado substituindo por (1R, 5S)-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ona o ácido 2-formilfenilborónico e pelo composto do EXEMPLO 16B o composto do EXEMPLO 23C no EXEMPLO 40A.

EXEMPLO 31B

Ácido 4-(4-(2-((1R,5S)-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)benzil)piperazin-1-il)benzoico

O composto do título foi preparado substituindo pelo composto do EXEMPLO 31A o composto do EXEMPLO 2A no EXEMPLO 2B.

EXEMPLO 31C

4-[4-(2-{[(1R,5S)-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]amino}benzil)piperazin-1-il]-N-({3-nitro-4-[(tetra-hidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida

O composto do título foi preparado substituindo pelo composto do EXEMPLO 31B o composto do EXEMPLO 1A e pelo composto do EXEMPLO 23A a 4-cloro-3-nitrobenzenossulfonamida no EXEMPLO 1B. ¹H RMN (400MHz, dimetilsulfóxido-d₆) 9,42 (s, 1H), 8,64 (m, 2H), 7,93 (dd, 1H), 7,76 (m, 2H), 7,28 (d, 1H), 7,17 (m, 1H), 6,96 (m, 3H), 6,63 (s, 1H), 3,84 (m, 5H), 3,26 (m,

1,5H), 2,67 (d, 3H), 2,29 (m, 8H), 1,90 (m, 2H), 1,59 (m, 2H), 1,24 (m, 2H).

EXEMPLO 32

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

EXEMPLO 32A

2-((1R,2S,3S,5S)-2,6,6-trimetilbiciclo[3.1.1]heptan-3-ilamino)benzonitrilo

2-Fluorobenzonitrilo (100 mg), (1R,2S,3S,5S)-2,6,6-trimetilbiciclo[3.1.1]heptan-3-amina (380 mg) e trietilamina (1,5 mL) foram dissolvidos em dimetilsulfóxido anidro (5 mL) e aquecidos a 130°C durante a noite. A mistura reacional foi arrefecida até à temperatura ambiente, e foi diluída com acetato de etilo. A fase orgânica foi lavada com água e salmoura, seca sobre Na₂SO₄, filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por purificação em coluna *flash* com metanol a 0-5% /diclorometano para produzir o composto do título.

EXEMPLO 32B

2-((1R,2S,3S,5S)-2,6,6-trimetilbiciclo[3.1.1]heptan-3-ilamino)benzaldeído

O composto do EXEMPLO 32A (80 mg) foi dissolvido em diclorometano anidro (5 mL). A solução foi arrefecida a 0°C, e foi adicionado hidreto de diisobutilalumínio 1M em solução em diclorometano (0,7 mL). A mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente durante 3 horas. Extinguiu-se a reação com metanol e solução aquosa a 5% de ácido L-tartárico. A solução foi extratada com acetato de etilo, seca sobre Na₂SO₄, filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por purificação em coluna *flash* com acetato de etilo a 0-30% em hexano para produzir o composto do título.

EXEMPLO 32C

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

O composto do título foi preparado substituindo pelo composto do EXEMPLO 32B o ácido 2-formilfenilborónico e por 4-(piperazin-1-il)benzoato de etilo o composto do EXEMPLO 23C no EXEMPLO 40A.

EXEMPLO 32D

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

O composto do título foi preparado substituindo pelo composto do EXEMPLO 32C o composto do EXEMPLO 2A no EXEMPLO 2B.

EXEMPLO 32E

N-({3-nitro-4-[(tetra-hidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}-sulfonil)-4-[4-(2-{[(11R,2S,3S,5S)-2,6,6-trimetilbiciclo[3.1.1]hept-3-il]amino}benzil)piperazin-1-il]benzamida

O composto do título foi preparado substituindo pelo composto do EXEMPLO 32D o composto do EXEMPLO 1A e pelo composto do EXEMPLO 23A a 4-cloro-3-nitrobenzenossulfonamida no EXEMPLO 1B. ¹H RMN (400MHz, dimetilsulfóxido-d₆) 12,10 (s, 1H), 8,65 (m, 2H), 7,93 (dd, 1H), 7,78 (d, 2H), 7,26 (m, 3H), 7,00 (d, 2H), 6,73 (d, 1H), 6,64 (t, 1H), 4,26 (m, 1H), 3,83 (dd, 2H), 3,65 (m, 2H), 3,25 (m, 14H), 2,63 (m, 1H), 2,32 (d, 1H), 2,13 (m, 1H), 1,88 (m, 3H), 1,60 (m, 2H), 1,48 (m, 1H), 1,26 (m, 5H), 1,07 (m, 6H).

EXEMPLO 33

4-(4-{2-[3-azabicyclo[3.2.2]non-3-il]benzil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetra-hidro-2H-piran-4-ilmetil) amino] fenil}-sulfonil)benzamida

EXEMPLO 33A

2-(3-azabicyclo[3.2.2]nonan-3-il)benzaldeído

O composto do título foi preparado substituindo por 2-fluorobenzaldeído o 2-fluorobenzonitrilo e por (1s,5s)-3-azabicyclo[3.2.2]nonano a (1R,2S,3S,5S)-2,6,6-trimetilbicyclo[3.1.1]heptan-3-amina no EXEMPLO 32A.

EXEMPLO 33B

4-(4-(2-(3-azabicyclo[3.2.2]nonan-3-il)benzil)piperazin-1-il)benzoato de etilo

O composto do título foi preparado substituindo pelo composto do EXEMPLO 33A o ácido 2-formilfenilborónico e por 4-(piperazin-1-il)benzoate de etilo o composto do EXEMPLO 23C no EXEMPLO 40A.

EXEMPLO 33C

Ácido 4-(4-(2-(3-azabicyclo[3.2.2]nonan-3-il)benzil)piperazin-1-il)benzoico

O composto do título foi preparado substituindo pelo composto do EXEMPLO 33B o composto do EXEMPLO 2A no EXEMPLO 2B.

EXEMPLO 33D

4-(4-{2-[3-azabicyclo[3.2.2]non-3-il]benzil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetra-hidro-2H-piran-4-ilmetil) amino] fenil}sulfonil)benzamida

O composto do título foi preparado substituindo pelo composto do EXEMPLO 33C o composto do EXEMPLO 1A e pelo composto do EXEMPLO 23A a 4-cloro-3-nitrobenzenossulfonamida no EXEMPLO 1B. ¹H RMN (400MHz, dimetilsulfóxido-d₆) 12,07 (m, 1H), 8,65 (m, 2H), 7,93 (dd, 1H), 7,79 (d, 2H), 7,56 (d, 1H),

7,44 (d, 2H), 7,26 (m, 2H), 7,00 (d, 2H), 4,48 (s, 2H), 4,01 (s, 2H), 3,83 (dd, 2H), 3,28 (m, 10H); 2,98 (d, 4H), 1,90 (m, 7H), 1,62 (m, 6H), 1,25 (m, 2H).

EXEMPLO 34

N-({3-nitro-4-[(tetra-hidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}-sulfonil)-4-(4-{2-[triciclo[4.3.1.1^{3,8}]undec-4-en-4-il]benzil}piperazin-1-il)benzamida

Example 34A

trifluorometanossulfonato de triciclo[4.3.1.1^{3,8}]undec-4-en-4-ilo

O composto do título foi preparado substituindo por triciclo[4.3.1.1^{3,8}]undecan-4-ona a triciclo[5.2.1.0^{2,6}]decan-8-ona no EXEMPLO 23D.

Example 34B

2-Triciclo[4.3.1.1^{3,8}]undec-4-en-4-ilbenzaldeído

O composto do título foi preparado substituindo pelo composto do EXEMPLO 34A o composto do EXEMPLO 23D no EXEMPLO 23E.

EXEMPLO 34C

N-({3-nitro-4-[(tetra-hidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}-sulfonil)-4-(4-{2-[triciclo[4.3.1.1^{3,8}]undec-4-en-4-il]benzil}-piperazin-1-il)benzamida

O composto do título foi preparado substituindo pelo composto do EXEMPLO 34B o composto do EXEMPLO 23E no EXEMPLO 23F. ¹H RMN (300MHz, dimetilsulfóxido-d₆) 11,97 (s lg, 1H), 8,65 (t, 1H), 8,62 (d, 1H), 7,93 (dd, 1H), 7,74 (d, 2H), 7,41 (m, 1H), 7,28-7,21 (m, 3H), 7,08 (m, 1H), 6,92 (d, 2H), 5,52 (m, 1H), 3,84 (dd, 2H), 3,54 (m, 2H), 3,37-3,24 (m, 8H), 2,57-2,44 (m, 2H), 2,29-2,09 (m, 4H), 1,94-1,84 (m, 2H), 1,91 (s, 3H), 1,62 (d, 2H), 1,36-1,18 (m, 4H), 0,88 (s, 9H).

EXEMPLO 35

7,7-dimetil-2-{2-[(4-{4-[(3-nitro-4-[(tetra-hidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonil]carbamoíl]fenil}piperazin-1-il)metil]fenil}-N-fenilbiciclo[2.2.1]hept-2-eno-1-carboxamida

¹H RMN (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) ppm 12,14 (s, 1H), 9,63 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 8,68 (t, 1H), 8,65 (d, 1H), 7,94 (dd, 1H), 7,80 (d, 2H), 7,53 - 7,60 (m, 1H), 7,33 - 7,41 (m, 2H), 7,30 (d, 1H), 7,20 - 7,27 (m, 3H), 7,07 (t, 1H), 7,01 (d, 2H), 6,18 (d, 1H), 4,77 (s, 1H), 4,38 (d, 1H), 4,07 (s, 2H), 3,85 (dd, 3H), 3,32 - 3,37 (m, 4H), 3,22 - 3,30 (m, 4H), 3,07 - 3,20 (m, 2H), 2,71 - 2,84 (m, 1H), 2,65 (t, 1H), 2,12 - 2,25 (m, 1H), 1,85 - 1,96 (m, 1H), 1,74 - 1,82 (m, 1H), 1,56 - 1,66 (m, 2H), 1,20 - 1,34 (m, 4H), 1,17 (s, 3H), 1,00 - 1,05 (m, 3H). MS (ESI) m/e 831 (M-H)⁻.

EXEMPLO 36

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

¹H RMN (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) ppm 12,11 (s, 1H), 10,24 (s, 1H), 8,57 - 8,73 (m, 2H), 8,00 (d, 1H), 7,94 (dd, J=9,2, 2,1 Hz, 1H), 7,80 (d, 2H), 7,50 (dd, 1H), 7,33 - 7,43 (m, 2H), 7,30 (d, 1H), 7,20 (dd, 1H), 7,01 (d, 2H), 6,14 (d, 1H), 4,87 (d, 1H), 4,21 - 4,29 (m, 1H), 4,06 - 4,20 (m, 4H), 3,84 (dd, 4H), 3,51 - 3,59 (m, 2H), 3,35 (t, 2H), 3,21 - 3,31 (m, 4H), 3,01 - 3,20 (m, 2H), 2,94 (d, 1H), 2,63 (t, 1H), 2,53 - 2,61 (m, 1 H), 2,20 - 2,29 (m, 1 H), 2,08 - 2,19 (m, 2H), 1,80 (t, 2H), 1,58 - 1,73 (m, 4H), 1,51 - 1,59 (m, 1H), 1,20 - 1,33 (m, 6H), 1,17 (s, 3H), 1,10 - 1,15 (m, 4H), 0,94 (s, 3H), 0,86 (s, 3H), 0,47 (d, 3H). MS (ESI) m/e 891 (M-H)⁻.

EXEMPLO 37

N-(adamantan-1-ilmetil)-7,7-dimetil-2-{2-[(4-{4-[(3-nitro-4-[(tetra-hidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonil]carbamoíl]fenil)piperazin-1-il)metil]fenil}biciclo[2.2.1]hept-2-eno-1-carboxamida

¹RMN (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) ppm 12,14 (s, 1H), 10,53 (s, 1H), 8,68 (t, 1H), 8,64 (d, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,94 (dd, 1H), 7,82 (t, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,40 (t, 1H), 7,36 (t, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,23 (d, 1H), 6,13 (d, 1H), 4,88 (d, 1H), 4,11 - 4,22 (m, 3H), 3,84 (dd, 2H), 3,56 (d, 1H), 3,22 - 3,29 (m, 4H), 3,14 - 3,22 (m, 2H), 2,88 - 3,03 (m, 2H), 2,80 (dd, 1H), 2,62 - 2,68 (m, 1H), 2,53 - 2,63 (m, 1H), 2,08 - 2,18 (m, 1H), 1,84 - 1,96 (m, 1H), 1,68 (s, 4H), 1,62 (d, 2H), 1,48 (d, 3H), 1,34 (d, 3H), 1,20 - 1,30 (m, 4H), 1,10 - 1,19 (m, 6H), 1,00 - 1,07 (m, 3H), 0,97 (s, 3H). MS (ESI) m/e 903 (M-H)⁻.

EXEMPLO 38

N-ciclopropil-7,7-dimetil-2-{2-[(4-{4-[(3-nitro-4-[(tetra-hidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonil]carbamoíl]-fenil}piperazin-1-il)metil]fenil}biciclo[2.2.1]hept-2-eno-1-carboxamida

¹H RMN (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) ppm 12,15 (s, 1H), 10,14 (s, 1H), 8,68 (t, 1H), 8,64 (d, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,94 (dd, 1H), 7,80 (d, 2H), 7,53 (dd, 1H), 7,35 - 7,43 (m, 2H), 7,30 (d, 1H), 7,12 - 7,17 (m, 1H), 6,99 - 7,05 (m, 2H), 6,10 (d, 1H), 4,82 (d, 1H), 4,27 (d, 1H), 4,13 (t, 2H), 3,85 (dd, 2H), 3,35 (t, 2H), 3,16 - 3,30 (m, 6H), 3,09 (s, 2H), 2,60 (t, 1H), 2,52 - 2,58 (m, 1H), 2,43 - 2,49 (m, 1H), 2,03 - 2,14 (m, 1H), 1,85 - 1,97 (m, 1H), 1,62 (d, 3H), 1,17 - 1,32 (m, 3H), 1,14 (s, 3H), 0,91 (s, 3H), 0,45 - 0,58 (m, 2H), 0,37 - 0,45 (m, 1H), 0,11 - 0,19 (m, 1H). MS (ESI) m/e 795 (M-H)⁻.

EXEMPLO 39

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

^1H RMN (500 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) ppm 11,96 (s, 1H), 8,57 - 8,66 (m, 2H), 7,92 (dd, 1H), 7,73 (d, 2H), 7,46 - 7,51 (m, 1H), 7,40 - 7,46 (m, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,11 - 7,22 (m, 4H), 7,06 (d, 2H), 7,00 (dd, 1H), 6,91 (d, 2H), 6,26 (d, 1H), 6,16 (d, 1H), 5,10 (s, 1H), 4,59 (s, 1H), 3,83 (dd, 2H), 3,65 - 3,73 (m, 1H), 3,38 - 3,52 (m, 3H), 3,23 (s, 2H), 2,50 - 2,56 (m, 4H), 2,26 - 2,42 (m, 2H), 1,98 - 2,07 (m, 2H), 1,90 (s, 3H), 1,46 - 1,66 (m, 4H), 1,19-1,31 (m, 4H), 1,14 (s, 3H), 1,11 (s, 3H), 1,01 - 1,10 (m, 2H), 0,93 (s, 6H). MS (ESI) m/e 757 (M-H) $^-$.

EXEMPLO 40

4-[4-(2-{5-[8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-ilmetil]-2-tienil}-benzil)piperazin-1-il]-N-({3-nitro-4-[(tetra-hidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida

EXEMPLO 40A

Ácido 2-((4-(4-(3-nitro-4-[(tetra-hidro-2H-piran-4-il)metilamino]fenilsulfonilcarbamoíl)fenil)piperazin-1-il)metil)fenilborónico

O composto do EXEMPLO 23C (151 mg) e ácido 2-formilfenilborónico (54 mg) foram combinados numa mistura de tetra-hidrofurano (3,5 mL) e ácido acético (1,1 mL). Foi adicionada resina de cianoboro-hidreto de sódio (252 mg de resina a 2,38 mmol/g) e a mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. Extinguiu-se a mistura reacional com solução aquosa de NaHCO_3 e extratou-se com diclorometano. A camada orgânica foi lavada meticulosamente com água e com salmoura, seca sobre MgSO_4 , filtrada e concentrada sob vácuo. O material em bruto foi então triturado com éter para produzir o composto do título.

EXEMPLO 40B

4-[4-(2-{5-[8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-ilmetil]-2-tienil}-benzil)piperazin-1-il]-N-({3-nitro-4-[(tetra-hidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida

nitro-4-((tetra-hidro-2H-piran-4-il)metilamino)fenilsulfonil)-2-fenoxibenzamida

O composto do EXEMPLO 40A (45 mg), cloridrato de 8-((5-bromotiofen-2-il)metil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano (27 mg), dicloreto de bis(trifenilfosfina)paládio (II) (5 mg) e hidróxido de lítio (7 mg) foram combinados numa mistura de dimetoxietano (1,6 mL), metanol (0,5 mL) e água (0,7 mL) num frasco para micro-ondas. A mistura reacional foi aquecida num reator de micro-ondas CEM Discover a 150°C durante 15 minutos. O material em bruto foi purificado por HPLC preparativa utilizando uma coluna C18, 250 x 21,20 mm, 5µ, e eluindo com um gradiente de CH₃CN a 20-100% vs. ácido trifluoroacético a 0,1% em água. ¹H RMN (300MHz, dimetilsulfóxido-d₆) 11,79 (s 1g, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,41 (t, 1H), 7,90 (dd, 1H), 7,73 (m, 4H), 7,60 (d, 2H), 7,41 (m, 2H), 7,35 (m, 1H), 6,81 (m, 2H), 3,83 (dd, 2H), 3,65 (s, 2H), 3,51 (s, 2H), 3,17 (m, 4H), 3,08 (m, 4H), 2,45 (m, 6H), 1,92 (m, 2H), 1,62 (m, 4H), 1,54 (m, 3H), 1,38 (m, 6H).

EXEMPLO 46

N-({4-[(ciclo-hexilmetil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)-4-{4-[(3-fenilpropanoíl)[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbicyclo-[3.1.1]hept-3-il]amino}piperidin-1-il)benzamida

EXEMPLO 46A

4-(4-(3-fenil-N-((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbicyclo[3.1.1]-heptan-3-il)propanamido)ciclo-hexil)benzoato de etilo

A uma solução do composto do EXEMPLO 45C (192 mg, 0,5 mmol), trietilamina (0,077 mL, 0,55 mmol) e 4-dimetilaminopiridina (6 mg, 0,05 mmol) em tetra-hidrofurano (5 mL) adicionou-se cloreto de 3-fenilpropanoílo (0,082 mL, 0,55 mmol), e a mistura reacional foi agitada durante 24 horas. O resíduo foi cromatografado sobre sílica-gel utilizando acetato de etilo a 20-50% em hexanos para produzir o composto do título.

EXEMPLO 46B

Ácido 4-(4-(3-fenil-N-((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbicyclo-[3.1.1]heptan-3-il)propanamido)ciclo-hexil)benzoico

O composto do título foi preparado como descrito no EXEMPLO 2B utilizando o composto do EXEMPLO 46A em vez do composto do EXEMPLO 2A.

EXEMPLO 46C

N-({4-[(ciclo-hexilmetil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)-4-(4-{(3-fenilpropanoíl)[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbicciclo-[3.1.1]hept-3-il]amino}piperidin-1-il)benzamida

O composto do título foi preparado como descrito no EXEMPLO 1B utilizando o composto do EXEMPLO 46B em vez do composto do EXEMPLO 1B e o composto do EXEMPLO 2D em vez de 4-cloro-3-nitrobenzenossulfonamida. ¹H RMN (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) 11,90 (s, 1H), 8,61 (m, 2H), 7,92 (d, 1H), 7,72 (d, 2H), 7,20 (m, 5H), 6,90 (m, 2H), 4,07 (m, 4H), 3,93 (m, 2H), 3,18 (m, 4H), 2,65-2,95 (m, 6H), 2,08 (m, 2H), 1,91 (m, 2H), 1,78-1,99 (m, 6H), 1,55-1,76 (m, 11H), 1,22 (s, 3H), 1,17 (m, 2H), 1,01 (s, 3H), 0,99 (d, 2H), 0,90 (d, 2H).

EXEMPLO 47

4-{4-[adamantan-1-ilmetil]piperazin-1-il}-N-({4-[(ciclo-hexilmetil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida

O composto do título foi preparado substituindo pelo composto do EXEMPLO 10D o composto do EXEMPLO 8E no EXEMPLO 8F. ¹H RMN (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) 12,05 (s lg, 1H), 8,82 (s lg, 1H), 8,62 (m, 2H), 7,96 (dd, 1H), 7,78 (d, 2H), 7,26 (d, 1H), 7,00 (d, 2H), 3,86 (s lg, 1H), 3,55 (s lg, 2H), 3,30 (m, 8H), 2,96 (s lg, 1H), 1,99 (s, 3H), 1,60 (m, 18H), 1,18 (m, 3H), 1,00 (m, 2H).

EXEMPLO 49

4-(4-{2-[adamantan-1-il]-2-oxoetil}piperazin-1-il)-N-({4-[(ciclo-hexilmetil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida

EXEMPLO 49A

4-(4-{2-[adamantan-1-il]-2-oxoetil}piperazin-1-il)benzoato de etilo

4-(Piperazin-1-il)benzoato de etilo (100 mg), 1-admantilbromometilcetona (110 mg) e carbonato de sódio (46 mg) foram suspensos em acetonitrilo anidro (2 mL). A mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. Extinguiu-se a reação com solução aquosa saturada de NaHCO_3 , e extratou-se com acetato de etilo. A fase orgânica foi lavada com água, salmoura, seca sobre Na_2SO_4 , filtrada e concentrada para produzir o composto do título

EXEMPLO 49B

Ácido 4-(4-{2-[adamantan-1-il]-2-oxoetil}piperazin-1-il)benzoico

O composto do título foi preparado substituindo pelo composto do EXEMPLO 49A o composto do EXEMPLO 2A no EXEMPLO 2B.

EXEMPLO 49C

4-(4-{2-[adamantan-1-il]-2-oxoetil}piperazin-1-il)-N-({4-[(ciclo-hexilmetil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida

O composto do título foi preparado substituindo pelo composto do EXEMPLO 49B o composto do EXEMPLO 1 A e pelo composto do EXEMPLO 2D a 4-cloro-3-nitrobenzenossulfonamida no EXEMPLO 1B. ^1H RMN (400MHz, dimetilsulfóxido- d_6) 12,16 (m, 1 H), 8,65 (m, 2H), 7,94 (dd, 1H), 7,81 (d, 2H), 7,26 (d, 1 H), 7,02 (d, 2H), 4,58 (s, 2H), 4,01 (s, 2H), 3,29 (m, 10H), 1,71 (m, 18H), 1,17 (m, 3H), 1,00 (m, 2H).

EXEMPLO 53

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

EXEMPLO 53A

4-(bis(2-hidroxietil)amino)benzoato de etilo

O composto do título foi preparado através dos métodos descritos em Soloway, A.H., Nyilas, E., *J. Org. Chem.* 26, 1091 (1961).

EXEMPLO 53B**4-(bis(2-(metilsulfonilo)etil)amino)benzoato de etilo**

O composto do EXEMPLO 53A (506 mg) foi dissolvido em diclorometano (10 mL) e a mistura foi arrefecida até -14°C (banho de acetona-gelo). Adicionou-se trietilamina (0,83 mL), seguida pela adição de cloreto de metanossulfonilo (0,46 mL), gota a gota, mantendo a temperatura abaixo de 2°C. Removeu-se o banho de acetona-gelo e continuou-se a reação à temperatura ambiente sob azoto durante 3,5 horas. A mistura reacional foi submetida a partição entre NaHCO₃ aquoso saturado e éter. A camada orgânica foi lavada duas vezes com H₃PO₄ 1M, e formaram-se cristais na camada orgânica. A mistura foi filtrada e o material sólido foi lavado com éter e seco para originar o produto.

EXEMPLO 53C**4-(4-((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piperazin-1-il)benzoato de etilo**

O composto do EXEMPLO 53B (409 mg) foi dissolvido em acetonitrilo (10 mL), depois adicionaram-se (1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbiciclo[3.1.1]heptan-3-amina (0,17 mL), carbonato de potássio (375 mg) e brometo de lítio (183 mg). A mistura reacional foi aquecida sob refluxo durante a noite. A mistura reacional foi diluída com água e extratada com acetato de etilo. A camada orgânica foi lavada com salmoura e seca sobre sulfato de sódio. A mistura foi filtrada e o material em bruto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel utilizando hexanos/acetato de etilo 85/15.

EXEMPLO 53D**Ácido 4-(4-((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piperazin-1-il)benzoico**

O composto do título foi preparado substituindo pelo composto do EXEMPLO 53C o composto do EXEMPLO 8D no EXEMPLO 8E.

EXEMPLO 53E

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

O composto do título foi preparado substituindo pelo composto do EXEMPLO 53D o composto do EXEMPLO 8E no EXEMPLO 8F. ¹H RMN (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) 12,15 (s lg, 1H), 9,40 (s lg, 1H), 8,62 (m, 2H), 7,96 (dd, 1H), 7,80 (d, 2H), 7,26 (d, 1H), 7,03 (d, 2H), 4,14 (s lg, 2H), 3,72 (m lg 2H), 3,28 (t, 2H), 3,17 (m lg 4H), 2,30 (m, 3H), 2,00 (m, 2H), 1,83 (m, 1H), 1,70 (m, 6H), 1,20 (m, 8H), 1,07 (m, 4H), 0,95 (s, 3H).

EXEMPLO 54

4-{4-[adamantan-1-il]piperazin-1-il}-N-({4-[(ciclo-hexilmetil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida

EXEMPLO 54A

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

O composto do título foi preparado substituindo por cloridrato de adamantano-1-amina a (1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbiciclo[3.1.1]heptan-3-amina no EXEMPLO 53C.

EXEMPLO 54B

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

O composto do título foi preparado substituindo pelo composto do EXEMPLO 54A o composto do EXEMPLO 8D no EXEMPLO 8E.

EXEMPLO 54C

4-{4-[adamantan-1-il]piperazin-1-il}-N-({4-[(ciclo-hexilmetil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida

O composto do título foi preparado substituindo pelo composto do EXEMPLO 54B o composto do EXEMPLO 8E no EXEMPLO 8F. ¹H RMN (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) 12,10 (s lg, 1H), 9,18 (s lg, 1H), 8,62 (m, 2H), 7,96 (dd, 1H), 7,80 (d,

2H), 7,24 (d, 1H), 7,03 (d, 2H), 4,09 (br d, 2H), 3,65 (m lg 2H), 3,28 (t, 2H), 3,10 (m lg 4H), 2,20 (s, 3H), 1,95 (s, 6H), 1,70 (m, 12H), 1,18 (m, 3H), 1,00 (m, 2H).

EXEMPLO 55

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

EXEMPLO 55A

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

O composto do título foi preparado substituindo por cloridrato de 3,5-dimetiladamantan-1-amina a (1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbiciclo[3.1.1]heptan-3-amina no EXEMPLO 53C.

EXEMPLO 55B

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

O composto do título foi preparado substituindo pelo composto do EXEMPLO 55A o composto do EXEMPLO 8D no EXEMPLO 8E.

EXEMPLO 55C

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

O composto do título foi preparado substituindo pelo composto do EXEMPLO 55B o composto do EXEMPLO 8E no EXEMPLO 8F. ¹H RMN (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) 12,10 (v s lg, 1H), 9,18 (v s lg, 1H), 8,62 (m, 2H), 7,96 (dd, 1H), 7,80 (d, 2H), 7,24 (d, 1H), 7,03 (d, 2H), 4,07 (s lg, 2H), 3,62 (s lg, 2H), 3,28 (t, 2H), 3,10 (m lg 4H), 2,25 (m, 1H), 1,70 (m, 12H), 1,35 (s, 3H), 1,18 (m, 6H), 1,00 (m, 2H), 0,89 (s, 6H).

EXEMPLO 58

4-(4-{2-[adamantan-1-il]etil}piperazin-1-il)-N-({4-[(ciclohexilmetil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida

EXEMPLO 58A

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

O composto do título foi preparado substituindo pelo composto do EXEMPLO 10A o composto do EXEMPLO 8B e por ácido 1-adamantilacético o ácido adamantano-1-carboxílico no EXEMPLO 8C.

EXEMPLO 58B

4-{4-[2-(adamantan-1-il)etil]piperazin-1-il}benzoato de etilo

O composto do título foi preparado substituindo pelo composto do EXEMPLO 58A o composto do EXEMPLO 8C no EXEMPLO 8D.

EXEMPLO 58C

Ácido 4-{4-[2-(adamantan-1-il)etil]piperazin-1-il}benzoico

O composto do título foi preparado substituindo pelo composto do EXEMPLO 58B o composto do EXEMPLO 8D no EXEMPLO 8E.

EXEMPLO 58D

4-(4-{2-[adamantan-1-il]etil}piperazin-1-il)-N-({4-[(ciclohexilmetil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida

O composto do título foi preparado substituindo pelo composto do EXEMPLO 58C o composto do EXEMPLO 8E no EXEMPLO 8F. ¹H RMN (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) 12,10 (v s lg, 1H), 9,44 (v s lg, 1H), 8,62 (m, 2H), 7,96 (dd, 1H), 7,80 (d, 2H), 7,26 (d, 1H), 7,02 (d, 2H), 4,07 (s lg, 2H), 3,60 (s lg, 2H), 3,29 (t, 2H), 3,10 (m, 6H), 1,95 (s, 3H), 1,65 (m, 12H), 1,45 (m, 8H), 1,18 (m, 3H), 1,00 (m, 2H).

EXEMPLO 60

**N-({4-[(ciclo-hexilmetil)amino]-3-nitrofenil}sulfonyl)-4'-
({(3-fenilpropanoíl)[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbiciclo-
[3.1.1]hept-3-il]amino}metil)bifenil-4-carboxamida**

EXEMPLO 60A**4'-formilbifenil-4-carboxilato de metilo**

O composto do título foi preparado como descrito no EXEMPLO 4A utilizando 4-iodobenzaldeído em vez de 1-bromo-3-iodobenzeno.

EXEMPLO 60B**4'-(((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbiciclo[3.1.1]heptan-3-ilamino)metil)bifenil-4-carboxilato de metilo**

O composto do título foi preparado como descrito no EXEMPLO 7A utilizando (1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbiciclo[3.1.1]heptan-3-amina em vez do composto do EXEMPLO 6C e o composto do EXEMPLO 60A em vez de fenilpropanal.

EXEMPLO 60C**4'-((3-fenil-N-((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbiciclo[3.1.1]-heptan-3-il)propanamido)metil)bifenil-4-carboxilato de metilo**

O composto do título foi preparado como descrito no EXEMPLO 46A utilizando o composto do EXEMPLO 60B em vez do composto do EXEMPLO 45C.

EXEMPLO 60D**Ácido 4'-((3-fenil-N-((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbiciclo[3.1.1]heptan-3-il)propanamido)metil)bifenil-4-carboxílico**

O composto do título foi preparado como descrito no EXEMPLO 2B utilizando o composto do EXEMPLO 60C em vez do composto do EXEMPLO 2A.

EXEMPLO 60E

N-({4-[(ciclo-hexilmetil)amino]-3-nitrofenil}sulfonyl)-4'-({(3-phenylpropanoyl)[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimethylbicyclo[3.1.1]hept-3-yl]amino}methyl)biphenyl-4-carboxamide

O composto do título foi preparado como descrito no EXEMPLO 1B utilizando o composto do EXEMPLO 60D em vez do composto do EXEMPLO 1A e o composto do EXEMPLO 2D em vez de 4-cloro-3-nitrobenzenossulfonamida. ¹H RMN (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) 11,90 (s, 1H), 8,63 (d, 1H), 8,59 (m, 1H), 7,94 (m, 3H), 7,73 (d, 2H), 7,68 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,05-7,26 (m, 7H), 4,61 (m, 1H), 4,36 (m, 1H), 2,88 (m, 3H), 2,30 (m, 3H), 1,66 (m, 10H), 1,20 (m, 2H), 1,19 (s, 3H), 1,17 (s, 3H), 0,87-1,06 (m, 10H).

EXEMPLO 61

N-({3-nitro-4-[(tetra-hidro-2H-piran-4-ylmethyl)amino]phenyl}-sulfonyl)-4-(4-{2-[(1R,4R)-1,7,7-trimethylbicyclo[2.2.1]hept-2-en-2-yl]benzylidene}piperidin-1-yl)benzamide

EXEMPLO 61 A

4-(4-oxopiperidin-1-yl)benzoate de metilo

O composto deste EXEMPLO foi preparado utilizando métodos descritos por Bruncko, et al., *J. Med. Chem.* 2007, 50, 641-662.

EXEMPLO 61B

4-(4-(2-bromobenzylidene)piperidin-1-yl)benzoate de metilo

Aqueceu-se a 70°C, durante 1 hora, dimetilsulfóxido (22,88 mL) com hidreto de sódio (0,332 g), arrefeceu-se a mistura até à temperatura ambiente e adicionou-se brometo de (2-bromobenzil)trifenilfosfônio (3,40 g) em várias porções. A mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente durante 1 hora. Uma solução do composto do EXEMPLO 6A (1,8 g) em dimetilsulfóxido (5,20 mL) foi então adicionada e a mistura reacional foi aquecida a 70°C ao longo do fim de semana. A mistura reacional foi acidificada com solução aquosa 1M de HCl e extratada com éter. A camada orgânica foi lavada meticulosamente com água e com salmoura, seca sobre MgSO₄,

filtrada e concentrada sob vácuo. O material em bruto foi purificado por cromatografia *flash* eluindo com, desde hexanos a 100% até acetato de etilo a 20% em hexanos.

EXEMPLO 61C

Ácido 4-(4-(2-((1R)-1,7,7-trimetilbiciclo[2.2.1]hept-2-en-2-il)benzilideno)piperidin-1-il)benzoico

O composto do título foi preparado substituindo por ácido (1S)-1,7,7-trimetilbiciclo[2.2.1]hept-2-en-2-ilborónico o composto do EXEMPLO 40A e pelo composto do EXEMPLO 61B o cloridrato de 8-((5-bromotiofen-2-il)metil)-8-azabicyclo-[3.2.1]octano no EXEMPLO 40B.

EXEMPLO 61D

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

O composto do título foi preparado substituindo pelo composto do EXEMPLO 61C o composto do EXEMPLO 1A e pelo composto do EXEMPLO 23A a 4-cloro-3-nitrobenzenossulfonamida no EXEMPLO 1B. ^1H RMN (500MHz, dimetilsulfóxido- d_6) 11,97 (s, 1H), 8,64 (m, 2H), 7,93 (dd, 1H), 7,74 (d, 2H), 7,30 (d, 1H), 7,21 (m, 2H), 7,14 (m, 1H), 6,95 (d, 2H), 6,36 (s, 1H), 5,87 (d, 1H), 3,84 (m, 2H), 3,48 (m, 2H), 3,40, 3,32, 3,24 (all m, total 6H), 2,40 (t, 1H), 2,34 (m, 4H), 1,90 (m, 2H), 1,61 (m, 3H), 1,27 (m, 3H), 1,06 (m, 1H), 0,94 (s, 3H), 0,83 (s, 3H), 0,79 (s, 3H).

EXEMPLO 63

4-[4-(2-{5-[4-(adamantan-1-il)-1,3-tiazol-2-il]-2-tienil}-benzil)piperazin-1-il]-N-({3-nitro-4-[(tetra-hidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida

^1H RMN (400 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) ppm 12,04 (s, 1H), 8,66 (t, 1H), 8,63 (d, 1H), 7,93 (dd, 1H), 7,75 (d, 3H), 7,63 (d, 1H), 7,57 (s, 3H), 7,29 (d, 1H), 7,20 - 7,26 (m, 2H), 6,95 (d, 2H), 4,56 (s, 1H), 3,78 - 3,89 (m, 2H), 3,31 - 3,37 (m, 6H), 3,26 (dd, 4H), 2,97 - 3,18 (m, 2H), 2,04 (s, 3H), 1,93 (s,

3H), 1,93 (s, 3H), 1,57 - 1,80 (m, 10H), 1,21 - 1,40 (m, 5H).
MS (ESI) m/e 891 (M-H)-.

EXEMPLO 69

1-[adamantan-1-il]-4-{2-[(1-{4-[(3-nitro-4-[(tetra-hidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonil]carbamoíl]fenil}piperidin-4-ilideno)metil]fenil}-N,N-difenil-1H-pirazolo-3-carboxamida

EXEMPLO 69A

éster etílico do ácido 4-{4-[2-(1-adamantan-1-il-3-difenilcarbamoíl-1H-pirazol-4-il)benzilideno]piperidin-1-il}benzoico

O composto do título foi preparado substituindo por difenilamida do ácido 1-adamantan-1-il-4-bromo-1H-pirazolo-3-carboxílico a (3-bromotiofen-2-il)(2,6-dimetoxifenil)metanona no EXEMPLO 68B.

EXEMPLO 69B

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

O composto do título foi preparado substituindo pelo composto do EXEMPLO 69A o composto do EXEMPLO 50A no EXEMPLO 50B.

EXEMPLO 69C

1-[adamantan-1-il]-4-{2-[(1-{4-[(3-nitro-4-[(tetra-hidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonil]carbamoíl]fenil}piperidin-4-ilideno)metil]fenil}-N,N-difenil-1 H-pirazolo-3-carboxamida

O composto do título foi preparado substituindo pelo composto do EXEMPLO 69B o composto do EXEMPLO 1A e pelo composto do EXEMPLO 23A a 4-cloro-3-nitrobenzenossulfonamida no EXEMPLO 1B. ¹H RMN (500MHz, dimetilsulfóxido-d₆) 11,95 (s, 1H), 8,64 (m, 2H), 7,93 (dd, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,26 (m, 4H), 7,19 (m, 4H), 7,13 (m, 3H), 6,91 (m, 6H), 5,58

(s, 1H), 3,83 (dd, 2H), 3,47 (t, 2H), 3,25 (m, 6H), 2,23 (m, 4H), 2,07 (m, 3H), 1,89 (m, 6H), 1,62 (m, 8H), 1,26 (m, 3H).

EXEMPLO 70

N-({3-nitro-4-[(tetra-hidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}-sulfonil)-4-(4-{2-[octa-hidro-1H-4,7-metanoinden-5-il(3-fenilpropanoíl)amino]benzil}piperazin-1-il)benzamida

EXEMPLO 70A

4-(4-{2-[octa-hidro-1H-4,7-metanoinden-5-il(3-fenilpropanoíl)amino]benzil}piperazin-1-il)benzoato de etilo

O composto do EXEMPLO 16C (60 mg), cloreto de 3-fenilpropanoílo (22 mg) e diisopropiletilamina (0,05 mL) foram dissolvidos em diclorometano anidro (3 mL). A mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. Extinguiu-se a reação com solução aquosa saturada de NaHCO₃, e extratou-se com acetato de etilo. A fase orgânica foi lavada com água, salmoura, seca sobre Na₂SO₄, filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por purificação em coluna *flash* com metanol a 0-5% em diclorometano para produzir o composto do título.

EXEMPLO 70B

Ácido 4-(4-{2-[octa-hidro-1H-4,7-metanoinden-5-il(3-fenilpropanoíl)amino]benzil}piperazin-1-il)benzoico

O composto do título foi preparado substituindo pelo composto do EXEMPLO 70A o composto do EXEMPLO 2A no EXEMPLO 2B.

EXEMPLO 70C

N-({3-nitro-4-[(tetra-hidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}-sulfonil)-4-(4-{2-[octa-hidro-1H-4,7-metanoinden-5-il(3-fenilpropanoíl)amino]benzil}piperazin-1-il)benzamida

O composto do título foi preparado substituindo pelo composto do EXEMPLO 70B o composto do EXEMPLO 1A e pelo composto do EXEMPLO 23A a 4-cloro-3-nitrobenzenossulfonamida no EXEMPLO 1B. ¹H RMN (400MHz, dimetilsulfóxido-d₆) 12,03 (m, 1H), 8,64 (m, 2H), 7,93 (dd, 1H), 7,76 (d, 2H), 7,58 (s, 1H),

7,39 (m, 2H), 7,28 (d, 1H), 7,18 (m, 3H), 7,00 (m, 5H), 4,32 (m, 1H), 3,83 (m, 2H), 3,26 (m, 8H), 2,81 (m, 6H), 2,19 (m, 2H), 1,90 (m, 4H), 1,67 (m, 7H), 1,22 (m, 11H).

EXEMPLO 71

4-[4-(2-{5-[8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-ilmetil]-2-tienil}-benzilideno)piperidin-1-il]-N-({3-nitro-4-[(tetra-hidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida

EXEMPLO 71 A

4-(4-(2-(5-(8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-ilmetil)tiofen-2-il)benzilideno)piperidin-1-il)benzoato de etilo

O composto do título foi preparado substituindo por cloridrato de 8-((5-bromotiofen-2-il)metil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano a (3-bromotiofen-2-il)(2,6-dimetoxifenil)-metanona no EXEMPLO 68B.

EXEMPLO 71B

Ácido 4-(4-(2-(5-(8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-ilmetil)tiofen-2-il)benzilideno)piperidin-1-il)benzoico

O composto do título foi preparado substituindo pelo composto do EXEMPLO 71A o composto do EXEMPLO 50A no EXEMPLO 50B.

EXEMPLO 71C

4-[4-(2-{5-[8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-ilmetil]-2-tienil}-benzilideno)piperidin-1-il]-N-({3-nitro-4-[(tetra-hidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida

O composto do título foi preparado substituindo pelo composto do EXEMPLO 71B o composto do EXEMPLO 1A e pelo composto do EXEMPLO 23A a 4-cloro-3-nitrobenzenossulfonamida no EXEMPLO 1B. ¹H RMN (300MHz, dimetilsulfóxido-d₆) 11,54 (s, 1H), 9,36 (s lg, 1H), 8,48 (d, 1H), 7,76 (dd, 1H), 7,53 (m, 3H), 7,34 (m, 3H), 7,00 (m, 1H), 6,84 (d, 2H), 6,81 (dd, 1H), 6,44 (d, 1H), 6,37 (s lg, 1H), 4,36 (d, 2H), 3,82 (m, 3H), 3,36 (m, 2H), 3,26 (m, 4H), 3,18 (m, 2H), 2,36 (m, 3H), 2,23 (m, 4H), 1,90 (m, 3H), 1,81 (m, 2H), 1,62 (m, 5H), 1,40 (m, 3H).

EXEMPLO 72

N-({3-nitro-4-[(tetra-hidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}-sulfonil)-4-[4-(4-{[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbiciclo[3.1.1]hept-3-il]amino}benzilideno)piperidin-1-il]benzamida

EXEMPLO 72A

4-(4-(4-bromobenzilideno)piperidin-1-il)benzoato de etilo

O composto do título foi preparado substituindo por brometo de (4-bromobenzil)trifenilfosfónio o brometo de (2-bromobenzil)trifenilfosfónio no EXEMPLO 61B.

EXEMPLO 72B

4-(4-(4-((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbiciclo[3.1.1]heptan-3-ilamino)benzilideno)piperidin-1-il)benzoato de etilo

O composto do EXEMPLO 72A (40 mg), (1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbiciclo[3.1.1]heptan-3-amina (100 µl), 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (9,2 mg), acetato de paládio(II) (2,4 mg) e *terc*-butóxido de sódio (14 mg) foram adicionados a tolueno (0,2 mL), a mistura reacional foi purgada com azoto e aquecida a 100°C durante a noite. A mistura reacional foi arrefecida, depois foi diluída com água e extratada com acetato de etilo. A camada orgânica foi lavada com salmoura e seca sobre sulfato de sódio. Após filtração e concentração, o material em bruto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel utilizando hexanos/acetato de etilo 94/6.

EXEMPLO 72C

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

O composto do título foi preparado substituindo pelo composto do EXEMPLO 72B o composto do EXEMPLO 8D no EXEMPLO 8E.

EXEMPLO 72D

N-({3-nitro-4-[(tetra-hidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}-sulfonil)-4-[4-(4-{[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbiciclo-[3.1.1]hept-3-il]amino}benzilideno)piperidin-1-il]benzamida

O composto do título foi preparado substituindo pelo composto do EXEMPLO 72C o composto do EXEMPLO 8E e pelo composto do EXEMPLO 23A o composto do EXEMPLO 2D no EXEMPLO 8F, 1H RMN (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) 11,97 (s lg, 1H), 8,65 (t, 1H), 8,63 (d, 1H), 7,95 (dd, 1H), 7,76 (d, 2H), 7,28 (d, 1H), 7,06 (s lg, 2H), 6,95 (d, 2H), 6,90 (v s lg, 2H), 6,26 (s, 1H), 3,85 (m, 2H), 3,50 (m, 5H), 3,33 (t, 2H), 3,25 (m, 2H), 2,38 (m, 3H), 2,00 (m, 1H), 1,94 (m, 2H), 1,80 (m, 1H), 1,60 (m, 3H), 1,25 (m, 5H), 1,21 (s, 3H), 1,09 (d, 1H), 1,00 (s, 6H).

EXEMPLO 73

N-({3-nitro-4-[(tetra-hidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}-sulfonil)-4-[4-(3-{[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbiciclo-[3.1.1]hept-3-il]amino}benzilideno)piperidin-1-il]benzamida

EXEMPLO 73A

4-(4-(3-bromobenzilideno)piperidin-1-il)benzoato de etilo

O composto do título foi preparado substituindo por brometo de (3-bromobenzil)trifenilfosfónio o brometo de (2-bromobenzil)trifenilfosfónio no EXEMPLO 61B.

EXEMPLO 73B

4-(4-(3-((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbiciclo[3.1.1]heptan-3-ilamino)benzilideno)piperidin-1-il)benzoato de etilo

O composto do título foi preparado substituindo pelo composto do EXEMPLO 73A o composto do EXEMPLO 72A no EXEMPLO 72B.

EXEMPLO 73C

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

O composto do título foi preparado substituindo pelo composto do EXEMPLO 73B o composto do EXEMPLO 8D no EXEMPLO 8E.

EXEMPLO 73D

N-({3-nitro-4-[(tetra-hidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}-sulfonil)-4-[4-(3-{[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbiciclo-[3.1.1]hept-3-il]amino}benzilideno)piperidin-1-il]benzamida

O composto do título foi preparado substituindo pelo composto do EXEMPLO 73C o composto do EXEMPLO 8E e pelo composto do EXEMPLO 23A o composto do EXEMPLO 2D no EXEMPLO 8F, ^1H RMN (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) 12,00 (s lg, 1H), 8,68 (t, 1H), 8,63 (d, 1H), 7,95 (dd, 1H), 7,76 (d, 2H), 7,30 (d, 1H), 7,18 (v s lg, 2H), 6,96 (d, 2H), 6,75 (v s lg, 2H), 6,26 (s, 1H), 3,85 (m, 2H), 3,50 (m, 5H), 3,37 (t, 2H), 3,25 (m, 2H), 2,40 (m, 2H), 2,37 (m, 1H), 2,00 (m, 1H), 1,94 (m, 2H), 1,80 (m, 1H), 1,60 (m, 3H), 1,25 (m, 5H), 1,20 (s, 3H), 1,12 (d, 1H), 1,00 (s, 6H).

EXEMPLO 74

4-[4-(2-{5-[4-(adamantan-1-il)-1,3-tiazol-2-il]-2-tienil}benzilideno)piperidin-1-il]-N-({3-nitro-4-[(tetra-hidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida

^1H RMN (400 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) ppm 11,96 (s, 1H), 8,59 - 8,72 (m, 2H), 7,93 (dd, 1H), 7,72 (d, 2H), 7,64 (dd, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,22 - 7,40 (m, 4H), 7,16 (s, 1H), 6,94 (d, 2H), 6,43 (s, 1H), 3,83 (dd, 2H), 3,53 - 3,62 (m, 2H), 3,37 - 3,43 (m, 4H), 3,19 - 3,29 (m, 2H), 2,40 - 2,46 (m, 2H), 2,28 - 2,36 (m, 2H), 1,97 (s, 2H), 1,83 - 1,93 (m, 5H), 1,55 - 1,70 (m, 6H), 1,18 - 1,31 (m, 2H). MS (ESI) m/e 888 (M-H) $^-$.

Lisboa, 2015-11-11

REIVINDICAÇÕES

1. Composto, ou um seu sal terapeuticamente aceitável, em que o composto é selecionado do grupo que consiste em:

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

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

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

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

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

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

4-(4-{[(1R,5R)-3-bromo-5-metiladamantan-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(ciclo-hexilmetil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida;

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

N-({3-nitro-4-[(tetra-hidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}-sulfonil)-4-(4-{2-[(1R,4R)-1,7,7-trimetilbiciclo[2.2.1]hept-2-en-2-il]benzil}piperazin-1-il)benzamida;

N-({3-nitro-4-[(tetra-hidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}-sulfonil)-4-(4-{2-octa-hidro-1H-4,7-metanoinden-5-ilamino}-benzil}piperazin-1-il)benzamida;

N-({3-nitro-4-[(tetra-hidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}-sulfonil)-4-[4-(2-{[(1R,4R,6S)-5,5,6-trimetilbiciclo[2.2.1]hept-2-il]amino}benzil)piperazin-1-il]benzamida;

4-[4-(2-{[(1R,5S)-6,6-dimetilbicciclo[3.1.1]hept-2-il]amino}-benzil)piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetra-hidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida;

4-(4-{[(1R,5R)-2-(4-clorofenil)-6,6-dimetilbicciclo[3.1.1]hept-2-en-3-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(ciclo-hexilmetil)-amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida;

4-{4-[(2-{[adamantan-2-ilmetil]amino}-5,5-dimetilciclo-hexil)-metil]piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetra-hidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida;

4-{4-[(5,5-dimetil-2-{[(1R,2S,3S,5S)-2,6,6-trimetilbicciclo[3.1.1]hept-3-il]amino}ciclo-hexil)metil]piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetra-hidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}-sulfonil)benzamida;

4-{4-[2-(3-azabicciclo[3.2.2]non-3-il)-5-nitrobenzil]piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetra-hidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida;

4-(4-{2-[2,3,3a,4,7,7a-hexa-hidro-1H-4,7-metanoinden-5-il]benzil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetra-hidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida;

1-[adamantan-1-il]-4-{2-[(4-{4-[(3-nitro-4-[(tetra-hidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)carbamoíl]fenil}piperazin-1-il)metil]fenil}-N,N-difenil-1H-pirazolo-3-carboxamida;

4-(4-{2-[2-(adamantan-1-il)-6-metilimidazo[1,2-a]piridin-8-il]benzil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetra-hidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida;

N-(adamantan-2-il)-6-metil-8-{2-[(4-{4-[(3-nitro-4-[(tetra-hidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)carbamoíl]-fenil}piperazin-1-il)metil]fenil}imidazo[1,2-a]piridino-2-carboxamida;

4-(4-{2-[(1R,5S)-6,6-dimetilbicciclo[3.1.1]hept-2-en-2-il]benzil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetra-hidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida;

N-({3-nitro-4-[(tetra-hidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}-sulfonil)-4-(4-{2-[5,5,6-trimetilbicciclo[2.2.1]hept-2-en-2-il]benzil}piperazin-1-il)benzamida;

N-benzil-7,7-dimetil-2-{2-[(4-{4-[(3-nitro-4-[(tetra-hidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)carbamoíl]fenil}-

piperazin-1-il)metil]fenil}biciclo[2.2.1]hept-2-eno-1-carboxamida;

4-[4-(2-{[(1R,5S)-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]amino}-benzil)piperazin-1-il]-N-({3-nitro-4-[(tetra-hidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida;

N-({3-nitro-4-[(tetra-hidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}-sulfonil)-4-[4-(2-{[(1R,2S,3S,5S)-2,6,6-trimetilbicyclo[3.1.1]hept-3-il]amino}benzil)piperazin-1-il]benzamida;

4-(4-{2-[3-azabicyclo[3.2.2]non-3-il]benzil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetra-hidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}-sulfonil)benzamida;

N-({3-nitro-4-[(tetra-hidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}-sulfonil)-4-(4-{2-[triciclo[4.3.1.1^{3,8}]undec-4-en-4-il]benzil}piperazin-1-il)benzamida;

7,7-dimetil-2-{2-[4-{4-[(3-nitro-4-[(tetra-hidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)carbamoíl]fenil}piperazin-1-il)metil]fenil}-N-fenilbicyclo[2.2.1]hept-2-eno-1-carboxamida;

7,7-dimetil-2-{2-[4-{4-[(3-nitro-4-[(tetra-hidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)carbamoíl]fenil}piperazin-1-il)metil]fenil}-N-[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbicyclo[3.1.1]-hept-3-il]bicyclo[2.2.1]hept-2-eno-1-carboxamida;

N-(adamantan-1-ilmetil)-7,7-dimetil-2-{2-[4-{4-[(3-nitro-4-[(tetra-hidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)-carbamoíl]fenil}piperazin-1-il)metil]fenil}bicyclo[2.2.1]hept-2-eno-1-carboxamida;

N-ciclopropil-7,7-dimetil-2-{2-[4-{4-[(3-nitro-4-[(tetra-hidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)carbamoíl]-fenil}piperazin-1-il)metil]fenil}bicyclo[2.2.1]hept-2-eno-1-carboxamida;

ácido 7,7-dimetil-2-{2-[4-{4-[(3-nitro-4-[(tetra-hidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)carbamoíl]fenil}-piperazin-1-il)metil]fenil}bicyclo[2.2.1]hept-2-eno-1-carboxílico;

4-[4-(2-{5-[8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-ilmetil]-2-tienil}-benzil)piperazin-1-il]-N-({3-nitro-4-[(tetra-hidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida;

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

4-{4-[adamantan-1-ilmetil]piperazin-1-il}-N-({4-[(ciclo-
hexilmetil) amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida;

4-(4-{2-[adamantan-1-il]-2-oxoetil}piperazin-1-il)-N-({4-
[(ciclo-hexilmetil) amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida;

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

4-{4-[adamantan-1-il]piperazin-1-il}-N-({4-[(ciclo-hexilmetil)-
amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida;

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

4-(4-{2-[adamantan-1-il]etil}piperazin-1-il)-N-({4-[(ciclo-
hexilmetil) amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida;

N-({4-[(ciclo-hexilmetil) amino]-3-nitrofenil}sulfonil)-4'-
{(3-fenilpropanoíl)[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbiciclo-
[3.1.1]hept-3-il] amino}metil)bifenil-4-carboxamida;

N-({3-nitro-4-[(tetra-hidro-2H-piran-4-ilmetil) amino]fenil}-
sulfonil)-4-(4-{2-[(1R,4R)-1,7,7-trimetilbiciclo[2.2.1]hept-2-
en-2-il]benzilideno}piperidin-1-il)benzamida;

4-[4-(2-{5-[4-(adamantan-1-il)-1,3-tiazol-2-il]-2-tienil}-
benzil)piperazin-1-il]-N-({3-nitro-4-[(tetra-hidro-2H-piran-4-
ilmetil) amino]fenil}sulfonil)benzamida;

1-[adamantan-1-il]-4-{2-[(1-{4-[(3-nitro-4-[(tetra-hidro-2H-
piran-4-ilmetil) amino]fenil}sulfonil)carbamoíl]fenil}piperidin-
4-ilideno)metil]fenil}-N,N-difenil-1H-pirazolo-3-carboxamida;

N-({3-nitro-4-[(tetra-hidro-2H-piran-4-ilmetil) amino]fenil}-
sulfonil)-4-(4-{2-[octa-hidro-1H-4,7-metanoinden-5-il(3-
fenilpropanoíl) amino]benzil}piperazin-1-il)benzamida;

4-[4-(2-{5-[8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-ilmetil]-2-tienil}-
benzilideno)piperidin-1-il]-N-({3-nitro-4-[(tetra-hidro-2H-
piran-4-ilmetil) amino]fenil}sulfonil)benzamida;

N-({3-nitro-4-[(tetra-hidro-2H-piran-4-ilmetil) amino]fenil}-
sulfonil)-4-[4-(4-{[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbiciclo-
[3.1.1]hept-3-il] amino}benzilideno)piperidin-1-il]benzamida;

N-({3-nitro-4-[(tetra-hidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}-sulfonil)-4-[4-(3-{[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbicciclo-[3.1.1]hept-3-il]amino}benzilideno)piperidin-1-il]benzamida; e 4-[4-(2-{5-[4-(adamantan-1-il)-1,3-tiazol-2-il]-2-tienil}-benzilideno)piperidin-1-il]-N-({3-nitro-4-[(tetra-hidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida.

2. Composto da reivindicação 1, em que o referido composto é N-({3-Nitro-4-[(tetra-hidro-2H-piran-4-ilmetil)-amino]fenil}sulfonil)-4-(4-{2-[(1R,4R)-1,7,7-trimetilbicciclo-[2.2.1]hept-2-en-2-il]benzilideno}piperidin-1-il)benzamida ou um seu sal terapeuticamente aceitável.

3. Composição farmacêutica compreendendo um excipiente e uma quantidade terapeuticamente eficaz do composto ou do sal terapeuticamente aceitável da reivindicação 1.

4. Composição farmacêutica da reivindicação 3, em que o referido composto é N-({3-nitro-4-[(tetra-hidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)-4-(4-{2-[(1R,4R)-1,7,7-trimetilbicciclo[2.2.1]hept-2-en-2-il]benzilideno}piperidin-1-il)benzamida ou um seu sal terapeuticamente aceitável.

5. Composto ou seu sal terapeuticamente aceitável da reivindicação 1 ou da reivindicação 2 para utilização no tratamento de cancro da bexiga, cancro do cérebro, cancro da mama, cancro da medula óssea, cancro cervical, leucemia linfocítica crónica, cancro colorretal, cancro esofágico, cancro hepatocelular, leucemia linfoblástica, linfoma folicular, uma malignidade linfoide de origem em células T ou células B, melanoma, leucemia mielógena, mieloma, cancro oral, cancro ovariano, cancro do pulmão de células não pequenas, cancro da próstata, cancro do pulmão de células pequenas ou cancro do baço.

Lisboa, 2015-11-11