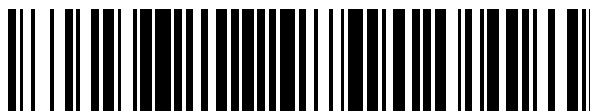


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 389 101**

51 Int. Cl.:
C07D 273/00 (2006.01)
C07D 273/02 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)
A61K 31/395 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06760042 .9**
96 Fecha de presentación: **17.05.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1888543**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **20.02.2008**

54 Título: **Promotores de apoptosis**

30 Prioridad:
24.05.2005 US 684096 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
23.10.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
23.10.2012

73 Titular/es:
ABBOTT LABORATORIES (100.0%)
Dept. 377, Bldg AP6A-1 100 Abbott Park Road
Abbott Park, IL 60064-6008 , US

72 Inventor/es:
ELMORE, STEVEN;
LYNCH, CHRISTOPHER y
WANG, XILU

74 Agente/Representante:
UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 389 101 T3

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

DESCRIPCIÓN

Promotores de apoptosis

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a compuestos que inhiben la actividad de miembros de proteína de la familia de Bcl-2 antiapoptótica y a una composición que contiene los compuestos. Los compuestos son útiles en procedimientos de tratamiento de enfermedades durante las cuales se expresan uno o más de uno de un miembro de proteína de familia antiapoptótica.

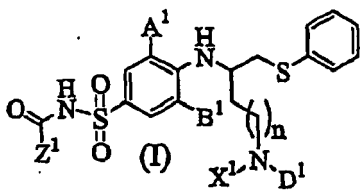
Antecedentes de la invención

Los miembros de proteína de familia antiapoptótica se asocian con una serie de enfermedades. Por lo tanto, hay en las técnicas terapéuticas una necesidad existente de compuestos que inhiben la actividad de uno o más de uno de un miembro de proteína de familia antiapoptótica.

A partir del documento US 2002/0086887 A1 se conocen derivados de la N-acil-bencenosulfonamida que son inhibidores de las proteínas Bcl-X_L y Bcl-2 y son útiles para promover la apoptosis.

Sumario de la invención

Una realización de la presente invención, por lo tanto, se refiere a compuestos que inhiben la actividad de uno o más de uno de un miembro de proteína de familia antiapoptótica, teniendo los compuestos la fórmula (I),



y sales terapéuticamente aceptables de los mismos,

en los que A¹ es CN, NO₂, C(O)OH, F, Cl, Br, CF₃, OCF₃, CF₂CF₃, OCF₂CF₃, C(O)R¹, C(O)OR¹, SR¹, C(O)NH₂, C(O)NHR¹, C(O)N(R¹)₂, NHS(O)R¹, SO₂NHR¹, S(O)R¹, o SO₂R¹;

n es 1, 2 ó 3; R¹, es R², R³, R⁴ o R⁵;

R² es alquilo, alquenilo o alquinilo;

R³ es perhaloalquilo o perhaloalquenilo,

R⁴ es alquilo C₁ (metilo) o alquenilo C₂ (vinilo), cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con uno o dos de F, Cl o Br que se seleccionan de forma independiente;

R⁵ es alquilo C₂-C₆ o alquenilo C₃-C₆, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con uno o dos o tres o cuatro de F, Cl o Br que se seleccionan de forma independiente;

B¹ y X¹ están juntos y son alquileo, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con (O) y cada uno de los cuales tiene un resto CH₂ sin sustituir o sustituido con CHCH, O, NH o N(alquilo);

D¹ es H, alquilo o fenilo;

Z¹ es Z², Z³ o Z⁴;

Z² es fenilo o heteroarilo, cada uno de los cuales está sustituido con R⁶, OR⁶, SR⁶, S(O)R⁶ o SO₂R⁶;

R⁶ es fenilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con uno o dos de alquilo, espiroalquilo, F, Cl, Br, I, R⁷, OR⁷, SR⁷, S(O)R⁷, SO₂R⁷ que se seleccionan de forma independiente;

R⁷ es alquilo, alquenilo o alquinilo;

Z³ es fenilo o heteroarilo, cada uno de los cuales está sustituido con cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo, cada uno de los cuales está sustituido con CHR⁸;

R⁸ es fenilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con uno o dos o tres de F, Cl, Br, I, OH, C(O)OH, C(O)OCH₃, CN, NH₂, NH(CH₃), N(CH₃)₂, CF₃, OCF₃, CF₂CF₃ u OCF₂CF₃ que se seleccionan de forma independiente;

Z⁴ es fenilo o heteroarilo, cada uno de los cuales está sustituido con fenilo, heteroarilo cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo, cada uno de los cuales está sustituido con uno o dos de R⁹ u OR⁹;

R⁹ es alquilo, alquenilo o alquinilo, cada uno de los cuales está sustituido con uno o dos de fenilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo que se seleccionan de forma independiente, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con uno o dos o tres de alquilo, alquenilo, alquinilo, F, Cl, Br, I, OH, C(O)OH, C(O)OCH₃, CN, NH₂, NH(CH₃), N(CH₃)₂, CF₃, OCF₃, CF₂CF₃, OCF₂CF₃ o R¹¹ que se seleccionan de forma independiente;

R¹¹ es fenilo o heteroarilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con uno o dos o tres de F, Cl, Br, I, OH, C(O)OH, C(O)OCH₃, CN, NH₂, NH(CH₃), N(CH₃)₂, CF₃, OCF₃, CF₂CF₃, OCF₂CF₃.

Otra realización se refiere a compuestos que tienen la fórmula (I), y a sales terapéuticamente aceptables de los mismos, en los que A¹ es NO₂;

n es 1, 2 ó 3;

5 B¹ y X¹ están juntos y son alquileo, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con (O) y cada uno de los cuales tiene un resto CH₂ sin sustituir o sustituido con CHCH, O, NH o N(alquilo);

D¹ es H, alquilo o fenilo;

Z¹ es Z², Z³ o Z⁴;

Z² es fenilo sustituido con R⁶, OR⁶, SR⁶, S(O)R⁶ o SO₂R⁶;

10 R⁶ es fenilo o heterocicloalquilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con uno o dos de alquilo, espiroalquilo, F, Cl, Br o I que se seleccionan de forma independiente;

Z³ es fenilo sustituido con heterocicloalquilo que está sustituido con CHR⁸;

R⁸ es fenilo sustituido con uno o dos o tres de F, Cl, Br, I, OH, C(O)OH, C(O)OCH₃, CN, NH₂, NH(CH₃), N(CH₃)₂, CF₃, OCF₃, CF₂CF₃ u OCF₂CF₃ que se seleccionan de forma independiente;

15 – Z⁴ es fenilo sustituido con heterocicloalquilo que está sustituido con uno o dos de R⁹ u OR⁹;

R⁹ es alquilo o alqueno, cada uno de los cuales está sustituido con uno o dos de fenilo, cicloalqueno o heterocicloalqueno que se seleccionan de forma independiente, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con uno o dos o tres de alquilo, alqueno, alquino, F, Cl, Br, I, OH, C(O)OH, C(O)OCH₃, CN, NH₂, NH(CH₃), N(CH₃)₂, CF₃, OCF₃, CF₂CF₃ o R¹¹ que se seleccionan de forma independiente;

20 R¹¹ es fenilo que está sin sustituir o sustituido con uno o dos o tres de F, Cl, Br, I, OH, C(O)OH, C(O)OCH₃, CN, NH₂, NH(CH₃), N(CH₃)₂, CF₃, OCF₃, CF₂CF₃, OCF₂CF₃.

Aún otra realización se refiere a compuestos que tienen la fórmula (I), y a sales terapéuticamente aceptables de los mismos, en los que A¹ es NO₂;

n es 1;

25 B¹ y X¹ están juntos y son alquileo sustituido con (O) y que tienen un resto CH₂ sustituido con O;

D¹ es alquilo;

Z¹ es Z², Z³ o Z⁴;

Z² es fenilo sustituido con R⁶ u OR⁶;

30 R⁶ es fenilo, piperidinilo o piperazinilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con uno o dos de alquilo, espiroalquilo, F, Cl, Br o I que se seleccionan de forma independiente;

Z³ es fenilo sustituido con heterocicloalquilo que está sustituido con CHR⁸;

R⁸ es fenilo sustituido con uno o dos o tres de F, Cl, Br, I, CF₃ u OCF₃ que se seleccionan de forma independiente;

35 Z⁴ es fenilo sustituido con piperidinilo o piperazinilo, cada uno de los cuales está sustituido con uno o dos de R⁹ u OR⁹;

R⁹ es alquilo o alqueno, cada uno de los cuales está sustituido con uno o dos de fenilo, cicloalqueno o heterocicloalqueno que se seleccionan de forma independiente, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con uno o dos o tres de alquilo alqueno, alquino, F, Cl, Br, I, OH, C(O)OH, C(O)OCH₃, CN, NH₂, NH(CH₃), N(CH₃)₂, CF₃, OCF₃ o R¹¹ que se seleccionan de forma independiente;

40 R¹¹ es fenilo que está sin sustituir o sustituido con uno o dos o tres de F, Cl, Br, I, OH, CF₃ u OCF₃.

Aún otra realización se refiere a compuestos que tienen la fórmula (I), y a sales terapéuticamente aceptables de los mismos, en los que A¹ es NO₂;

n es 1;

45 B¹ y X¹ están juntos y son alquileo C₄ sustituido con (O) y que tienen un resto CH₂ sustituido con O;

D¹ es alquilo C₁ (metilo);

Z¹ es Z², Z³ o Z⁴;

Z² es fenilo sustituido con R⁶ u OR⁶;

50 R⁶ es fenilo, piperidinilo o piperazinilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con uno o dos de alquilo C₁, espiroalquilo C₄, F, Cl, Br o I que se seleccionan de forma independiente;

Z³ es fenilo sustituido con heterocicloalquilo que está sustituido con CHR⁸;

R⁸ es fenilo sustituido con CF₃;

55 Z⁴ es fenilo sustituido con piperidinilo o piperazinilo, cada uno de los cuales está sustituido con uno o dos de R⁹ u OR⁹;

R⁹ es alquilo C₁ o alqueno C₂–C₃, cada uno de los cuales está sustituido con uno o dos de fenilo que se seleccionan de forma independiente; cicloalqueno C₆–C₇ o 5,6–dihidro–2H–piranilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con uno o dos o tres de alquilo C₁–C₂, F, Cl, Br, I, CF₃, o R¹¹ que se seleccionan de forma independiente;

R¹¹ es fenilo sustituido con F, Cl, Br o I.

60 Aún otra realización se refiere a compuestos que tienen la fórmula (I), o a sales terapéuticamente aceptables de los mismos, en los que A¹ es NO₂;

n es 1;

B¹ y X¹ de forma junta son C(O)OCH₂CH₂;

D¹ es metilo; y

65 Z¹ es 4–(4,4–dimetilpiperidin–1–il)fenilo, 4–(4–((2–(4–clorofenil)–1–ciclohexen–1–il)–metil)–piperazin–1–il)fenilo, 4–((4′–cloro(1,1′–bifen–2–ilmetil)–piperazin–1–il)fenilo, 4–(8–azaespiro[4.5]dec–8–il)fenilo, 4–(4–(2–(trifluorometil)–

bencilideno)-piperidin-1-il)fenilo o 4'-fluoro-1,1'-bifen-4-ilo.

Aún otra realización se refiere a compuestos que tienen la fórmula (I), o a sales terapéuticamente aceptables de los mismos, en los que A¹ es NO₂; n es 1; B¹ y X¹ de forma junta son C(O)OCH₂CH₂; D¹ es metilo; y Z¹ es 4-(4-metoxi-4-(Z)-2-feniletetil)-piperidin-1-il)fenilo, 4-(4-(2-fluorobencil)-4-metoxipiperidin-1-il)fenilo, 4-((1,1'-bifen-2-ilmetil)-4-metoxipiperidin-1-il)fenilo, 4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)-metil)-piperazin-1-il)fenilo, 4-(4-(2-(4-clorofenil)ciclohept-1-en-1-il)-metil)-piperazin-1-il)fenilo o 4-(4-(3,3-difenil-2-propenil)-piperazin-1-il)fenilo.

Aún otra realización se refiere a compuestos que tienen la fórmula (I), o a sales terapéuticamente aceptables de los mismos, en los que A¹ es NO₂; n es 1; B¹ y X¹ de forma junta son C(O)OCH₂CH₂; D¹ es metilo; y Z¹ es 4-(4-((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)-piperazin-1-il)fenilo, 4-(4-(2-(trifluorometil)-bencil)-piperazin-1-il)fenilo, 4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dietilciclohex-1-en-1-il)-metil)-piperazin-1-il)fenilo, 4-(4-((4-(4-clorofenil)-5,6-dihidro-2H-piran-3-il)-metil)-piperazin-1-il)fenilo, 3-fenoxifenilo o 4-(4-(2-(4-clorofenil)-1-ciclohexen-1-il)-metil)-piperazin-1-il)fenilo.

Aún otra realización se refiere a compuestos que tienen la fórmula (I) que son
 (2R)-N-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-benzoil)-5-metil-13-nitro-9-oxo-2-((fenilsulfanil)-metil)-1,2,3,4,5,6,7,9-octahidro-8,1,5-benzoxadiazacicoundecin-11-sulfonamida,
 (2R)-N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-1-ciclohexen-1-il)-metil)-piperazin-1-il)-benzoil)-5-metil-13-nitro-9-oxo-2-((fenilsulfanil)-metil)-1,2,3,4,5,6,7,9-octahidro-8,1,5-benzoxadiazacicoundecin-11-sulfonamida,
 (2R)-N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)-metil)-piperazin-1-il)-benzoil)-5-metil-13-nitro-9-oxo-2-((fenilsulfanil)-metil)-1,2,3,4,5,6,7,9-octahidro-8,1,5-benzoxadiazacicoundecin-11-sulfonamida,
 (2R)-N-(4-(8-azaespiro[4.5]dec-8-il)-benzoil)-5-metil-13-nitro-9-oxo-2-((fenilsulfanil)-metil)-1,2,3,4,5,6,7,9-octahidro-8,1,5-benzoxadiazacicoundecin-11-sulfonamida,
 (2R)-5-metil-13-nitro-9-oxo-2-((fenilsulfanil)-metil)-N-(4-(4-(2-(trifluorometil)-bencilideno)-piperidin-1-il)-benzoil)-1,2,3,4,5,6,7,9-octahidro-8,1,5-benzoxadiazacicoundecin-11-sulfonamida,
 (2R)-N-(4'-fluoro-(1,1'-bifenil)-4-il)-carbonil)-5-metil-13-nitro-9-oxo-2-((fenilsulfanil)-metil)-1,2,3,4,5,6,7,9-octahidro-8,1,5-benzoxadiazacicoundecin-11-sulfonamida,
 (2R)-N-(4-(4-metoxi-4-((Z)-2-feniletetil)-piperidin-1-il)-benzoil)-5-metil-13-nitro-9-oxo-2-((fenilsulfanil)-metil)-1,2,3,4,5,6,7,9-octahidro-8,1,5-benzoxadiazacicoundecin-11-sulfonamida,
 (2R)-N-(4-(4-(2-fluorobencil)-4-metoxipiperidin-1-il)-benzoil)-5-metil-13-nitro-9-oxo-2-((fenilsulfanil)-metil)-1,2,3,4,5,6,7,9-octahidro-8,1,5-benzoxadiazacicoundecin-11-sulfonamida,
 (2R)-N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)-4-metoxipiperidin-1-il)-benzoil)-5-metil-13-nitro-9-oxo-2-((fenilsulfanil)-metil)-1,2,3,4,5,6,7,9-octahidro-8,1,5-benzoxadiazacicoundecin-11-sulfonamida,
 (2R)-N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)-metil)-piperazin-1-il)-benzoil)-5-metil-13-nitro-9-oxo-2-((fenilsulfanil)-metil)-1,2,3,4,5,6,7,9-octahidro-8,1,5-benzoxadiazacicoundecin-11-sulfonamida,
 (2R)-N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)ciclohept-1-en-1-ilmetil)-piperazin-1-il)-benzoil)-5-metil-13-nitro-9-oxo-2-((fenilsulfanil)-metil)-1,2,3,4,5,6,7,9-octahidro-8,1,5-benzoxadiazacicoundecin-11-sulfonamida,
 (2R)-N-(4-(4-(3,3-difenil-2-propenil)-piperazin-1-il)-benzoil)-5-metil-13-nitro-9-oxo-2-((fenilsulfanil)-metil)-1,2,3,4,5,6,7,9-octahidro-8,1,5-benzoxadiazacicoundecin-11-sulfonamida,
 (2R)-N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)-piperazin-1-il)-benzoil)-5-metil-13-nitro-9-oxo-2-((fenilsulfanil)-metil)-1,2,3,4,5,6,7,9-octahidro-8,1,5-benzoxadiazacicoundecin-11-sulfonamida,
 (2R)-5-metil-13-nitro-9-oxo-2-((fenilsulfanil)-metil)-N-(4-(4-(2-(trifluorometil)-bencil)-piperazin-1-il)-benzoil)-1,2,3,4,5,6,7,9-octahidro-8,1,5-benzoxadiazacicoundecin-11-sulfonamida,
 (2R)-N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dietilciclohex-1-en-1-il)-metil)-piperazin-1-il)-benzoil)-5-metil-13-nitro-9-oxo-2-((fenilsulfanil)-metil)-1,2,3,4,5,6,7,9-octahidro-8,1,5-benzoxadiazacicoundecin-11-sulfonamida,
 (2R)-N-(4-(4-((4-(4-clorofenil)-5,6-dihidro-2H-piran-3-il)-metil)-piperazin-1-il)-benzoil)-5-metil-13-nitro-9-oxo-2-((fenilsulfanil)-metil)-1,2,3,4,5,6,7,9-octahidro-8,1,5-benzoxadiazacicoundecin-11-sulfonamida,
 (2R)-5-metil-13-nitro-9-oxo-N-(3-fenoxibenzoil)-2-((fenilsulfanil)-metil)-1,2,3,4,5,6,7,9-octahidro-8,1,5-benzoxadiazacicoundecin-11-sulfonamida y (2R)-N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-1-ciclohexen-1-il)-metil)-piperazin-1-il)-benzoil)-5-metil-14-nitro-10-oxo-2-((fenilsulfanil)-metil)-1,3,4,5,6,7,8,10-octahidro-2H-9,1,5-benzoxadiazaciclododecin-12-sulfonamida,
 y sales terapéuticamente aceptables de los mismos.

Aún otra realización se refiere a composiciones para el tratamiento de enfermedades durante las cuales se expresan una o más de una de la proteína Bcl-X_L antiapoptótica, la proteína Bcl-2 antiapoptótica o la proteína Bcl-w antiapoptótica, comprendiendo dichas composiciones un excipiente y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto que tiene la fórmula (I).

Los compuestos pueden usarse en procedimientos de tratamiento de enfermedades en un paciente, durante las cuales se expresan una o más de una de la proteína Bcl-X_L antiapoptótica, la proteína Bcl-2 antiapoptótica o la proteína Bcl-w antiapoptótica, comprendiendo dichos procedimientos administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto que tiene la fórmula (I).

Aún otra realización se refiere a composiciones para el tratamiento de cáncer de vejiga, cáncer de cerebro, cáncer de pecho, cáncer de médula ósea, cáncer de cuello uterino, leucemia linfocítica crónica, cáncer colorrectal, cáncer

de esófago, cáncer hepatocelular, leucemia linfoblástica, linfoma folicular, tumores malignos linfoides con origen en las células T o las células B, melanoma, leucemia mielógena, mieloma, cáncer oral, cáncer de ovario, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de próstata, cáncer de pulmón de células pequeñas y cáncer de bazo, comprendiendo dichas composiciones un excipiente y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto que tiene la fórmula (I).

Los compuestos pueden usarse en procedimientos de tratamiento de cáncer de vejiga, cáncer de cerebro, cáncer de pecho, cáncer de médula ósea, cáncer de cuello uterino, leucemia linfocítica crónica, cáncer colorrectal, cáncer de esófago, cáncer hepatocelular, leucemia linfoblástica, linfoma folicular, tumores malignos linfoides con origen en las células T o las células B, melanoma, leucemia mielógena, mieloma, cáncer oral, cáncer de ovario, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de próstata, cáncer de pulmón de células pequeñas y cáncer de bazo en un paciente, comprendiendo dichos procedimientos administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto que tiene la fórmula (I).

Aún otra realización se refiere a composiciones para el tratamiento de enfermedades en un paciente, durante las cuales se expresan una o más de una de la proteína Bcl-X_L antiapoptótica, la proteína Bcl-2 antiapoptótica o la proteína Bcl-w antiapoptótica, comprendiendo dichas composiciones un excipiente y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto que tiene la fórmula (I) y una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente terapéutico adicional o más de un agente terapéutico adicional.

Los compuestos pueden usarse en procedimientos de tratamiento de enfermedades en un paciente, durante las cuales se expresa una o más de una de la proteína Bcl-X_L antiapoptótica, la proteína Bcl-2 antiapoptótica o la proteína Bcl-w antiapoptótica, comprendiendo dichos procedimientos administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto que tiene la fórmula (I) y una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente terapéutico adicional o más de un agente terapéutico adicional.

Aún otra realización se refiere a composiciones para el tratamiento de cáncer de vejiga, cáncer de cerebro, cáncer de pecho, cáncer de médula ósea, cáncer de cuello uterino, leucemia linfocítica crónica, cáncer colorrectal, cáncer de esófago, cáncer hepatocelular, leucemia linfoblástica, linfoma folicular, tumores malignos linfoides con origen en las células T o las células B, melanoma, leucemia mielógena, mieloma, cáncer oral, cáncer de ovario, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de próstata, cáncer de pulmón de células pequeñas o cáncer de bazo, comprendiendo dichas composiciones un excipiente y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto que tiene la fórmula (I) y una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente terapéutico adicional o más de un agente terapéutico adicional.

Los compuestos pueden usarse en procedimientos de tratamiento de cáncer de vejiga, cáncer de cerebro, cáncer de pecho, cáncer de médula ósea, cáncer de cuello uterino, leucemia linfocítica crónica, cáncer colorrectal, cáncer de esófago, cáncer hepatocelular, leucemia linfoblástica, linfoma folicular, tumores malignos linfoides con origen en las células T o las células B, melanoma, leucemia mielógena, mieloma, cáncer oral, cáncer de ovario, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de próstata, cáncer de pulmón de células pequeñas o cáncer de bazo en un paciente, comprendiendo dichos procedimientos administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto que tiene la fórmula (I) y una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente terapéutico adicional o más de un agente terapéutico adicional.

45 Descripción detallada de la invención

Los restos variables de los compuestos en el presente documento se representan mediante identificadores (letras mayúsculas con superíndices numéricos y/o alfabéticos) y pueden estar incorporados de forma específica.

Se pretende que se entienda que se mantienen unas valencias apropiadas para todos los restos y combinaciones de los mismos, que los restos monovalentes que tienen más de un átomo están unidos a través de sus restantes extremos.

Se pretende que se entienda también que una realización específica de un resto variable puede ser igual o diferente de otra realización específica que tiene el mismo identificador.

La expresión "cicloalquilo", tal como se usa en la presente memoria, significa cicloalquilo C₃, cicloalquilo C₄, cicloalquilo C₅, cicloalquilo C₆, cicloalquilo C₇, cicloalquilo C₈, cicloalquilo C₉ y cicloalquilo C₁₀.

La expresión "cicloalquenilo", tal como se usa en la presente memoria, significa cicloalquenilo C₄, cicloalquenilo C₅, cicloalquenilo C₆, cicloalquenilo C₇, cicloalquenilo C₈, cicloalquenilo C₉ y cicloalquenilo C₁₀.

La expresión "heteroarilo", tal como se usa en la presente memoria, significa furanilo, imidazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, oxazolilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolilo, tetrazolilo, tiazolilo, tiofenilo, triazinilo y 1,2,3-triazolilo.

- 5 La expresión “heterocicloalquilo”, tal como se usa en la presente memoria, significa cicloalquilo que tiene uno o dos o tres restos CH₂ sustituidos con O, S, S(O), SO₂ o NH que se seleccionan de forma independiente y uno o dos restos CH sin sustituir o sustituidos con N y también significa cicloalquilo que tiene uno o dos o tres restos CH₂ sin sustituir o sustituidos con O, S, S(O), SO₂ o NH que se seleccionan de forma independiente y uno o dos restos CH sustituidos con N.
- 10 La expresión “heterocicloalqueno”, tal como se usa en la presente memoria, significa cicloalqueno que tiene uno o dos o tres restos CH₂ sustituidos con O, S, S(O), SO₂ o NH que se seleccionan de forma independiente y uno o dos restos CH sin sustituir o sustituidos con N y también significa cicloalqueno que tiene uno o dos o tres restos CH₂ sin sustituir o sustituidos con O, S, S(O), SO₂ o NH que se seleccionan de forma independiente y uno o dos restos CH sustituidos con N.
- 15 La expresión “espiroalquilo”, tal como se usa en la presente memoria, significa espiroalquilo C₂, espiroalquilo C₃, espiroalquilo C₄, espiroalquilo C₅ y espiroalquilo C₆.
- La expresión “alqueno”, tal como se usa en la presente memoria, significa alqueno C₂, alqueno C₃, alqueno C₄, alqueno C₅ y alqueno C₆.
- 20 La expresión “alquilo”, tal como se usa en la presente memoria, significa alquilo C₁, alquilo C₂, alquilo C₃, alquilo C₄, alquilo C₅ y alquilo C₆.
- La expresión “alquino”, tal como se usa en la presente memoria, significa alquino C₂, alquino C₃, alquino C₄, alquino C₅ y alquino C₆.
- 25 La expresión “alqueno C₂”, tal como se usa en la presente memoria, significa eteno (vinilo).
- La expresión “alqueno C₃”, tal como se usa en la presente memoria, significa 1-propeno-1-ilo, 1-propeno-2-ilo (isopropeno) y 1-propeno-3-ilo (alilo).
- 30 La expresión “alqueno C₄”, tal como se usa en la presente memoria, significa 1-buteno-1-ilo, 1-buteno-2-ilo, 1,3-butadieno-1-ilo, 1,3-butadieno-2-ilo, 2-buteno-1-ilo, 2-buteno-2-ilo, 3-buteno-1-ilo, 3-buteno-2-ilo, 2-metil-1-propeno-1-ilo y 2-metil-2-propeno-1-ilo.
- 35 La expresión “alqueno C₅”, tal como se usa en la presente memoria, significa 2-metileno-3-buteno-1-ilo, 2-metileno-1-buteno-1-ilo, 2-metil-1,3-butadieno-1-ilo, 2-metil-2-buteno-1-ilo, 2-metil-3-buteno-1-ilo, 2-metil-3-buteno-2-ilo, 3-metil-1-buteno-1-ilo, 3-metil-1-buteno-2-ilo, 3-metil-1,3-butadieno-1-ilo, 3-metil-1,3-butadieno-2-ilo, 3-metil-2-buteno-1-ilo, 3-metil-2-buteno-2-ilo, 3-metil-3-buteno-1-ilo, 3-metil-3-buteno-2-ilo, 1-penteno-1-ilo, 1-penteno-2-ilo, 1-penteno-3-ilo, 1,3-pentadieno-1-ilo, 1,3-pentadieno-2-ilo, 1,3-pentadieno-3-ilo, 1,4-pentadieno-1-ilo, 1,4-pentadieno-2-ilo, 1,4-pentadieno-3-ilo, 2-penteno-1-ilo, 2-penteno-2-ilo, 2-penteno-3-ilo, 2,4-pentadieno-1-ilo, 2,4-pentadieno-2-ilo, 3-penteno-1-ilo, 3-penteno-2-ilo, 4-penteno-1-ilo y 4-penteno-2-ilo.
- 40 La expresión “alqueno C₆”, tal como se usa en la presente memoria, significa 2,2-dimetil-3-buteno-1-ilo, 2,3-dimetil-1-buteno-1-ilo, 2,3-dimetil-1,3-butadieno-1-ilo, 2,3-dimetil-2-buteno-1-ilo, 2,3-dimetil-3-buteno-1-ilo, 2,3-dimetil-3-buteno-2-ilo, 3,3-dimetil-1-buteno-1-ilo, 3,3-dimetil-1-buteno-2-ilo, 2-etil-1,3-butadieno-1-ilo, 2-etil-2-buteno-1-ilo, 2-etil-3-buteno-1-ilo, 1-hexeno-1-ilo, 1-hexeno-2-ilo, 1-hexeno-3-ilo, 1,3-hexadieno-1-ilo, 1,3-hexadieno-2-ilo, 1,3-hexadieno-3-ilo, 1,3,5-hexatrieno-1-ilo, 1,3,5-hexatrieno-2-ilo, 1,3,5-hexatrieno-3-ilo, 1,4-hexadieno-1-ilo, 1,4-hexadieno-2-ilo, 1,4-hexadieno-3-ilo, 1,5-hexadieno-1-ilo, 1,5-hexadieno-2-ilo, 1,5-hexadieno-3-ilo, 2-hexeno-1-ilo, 2-hexeno-2-ilo, 2-hexeno-3-ilo, 2,4-hexadieno-1-ilo, 2,4-hexadieno-2-ilo, 2,4-hexadieno-3-ilo, 2,5-hexadieno-1-ilo, 2,5-hexadieno-2-ilo, 2,5-hexadieno-3-ilo, 3-hexeno-1-ilo, 3-hexeno-2-ilo, 3-hexeno-3-ilo, 3,5-hexadieno-1-ilo, 3,5-hexadieno-2-ilo, 3,5-hexadieno-3-ilo, 4-hexeno-1-ilo, 4-hexeno-2-ilo, 4-hexeno-3-ilo, 5-hexeno-1-ilo, 5-hexeno-2-ilo, 5-hexeno-3-ilo, 2-metileno-3-metil-3-buteno-1-ilo, 2-metileno-3-metilbut-1-ilo, 2-metileno-3-penteno-1-ilo, 2-metileno-4-penteno-1-ilo, 2-metileno-4-penteno-2-ilo, 2-metileno-5-penteno-1-ilo, 2-metileno-5-penteno-2-ilo, 3-metileno-1-penteno-1-ilo, 3-metileno-1-penteno-2-ilo, 3-metileno-1-penteno-3-ilo, 3-metileno-1,4-pentadieno-1-ilo, 3-metileno-1,4-pentadieno-2-ilo, 3-metileno-1,4-pentadieno-3-ilo, 2-metil-1-penteno-1-ilo, 2-metil-1-penteno-2-ilo, 2-metil-1-penteno-3-ilo, 2-metil-1,3-pentadieno-1-ilo, 2-metil-1,3-pentadieno-2-ilo, 2-metil-1,3-pentadieno-3-ilo, 2-metil-1,4-pentadieno-1-ilo, 2-metil-1,4-pentadieno-2-ilo, 2-metil-1,4-pentadieno-3-ilo, 2-metil-2-penteno-1-ilo, 2-metil-2-penteno-2-ilo, 2-metil-2-penteno-3-ilo, 2-metil-2,4-pentadieno-1-ilo, 2-metil-2,4-pentadieno-2-ilo, 2-metil-2,4-pentadieno-3-ilo, 2-metil-3-penteno-1-ilo, 2-metil-3-penteno-2-ilo, 2-metil-3-penteno-3-ilo, 2-metil-4-penteno-1-ilo, 2-metil-4-penteno-2-ilo, 2-metil-4-penteno-3-ilo, 3-metil-1-penteno-1-ilo, 3-metil-1-penteno-2-ilo, 3-metil-1,3-pentadieno-1-ilo, 3-metil-1,3-pentadieno-2-ilo, 3-metil-1,3-pentadieno-3-ilo, 3-metil-1,4-pentadieno-1-ilo, 3-metil-1,4-pentadieno-2-ilo, 3-metil-1,4-pentadieno-3-ilo, 3-metil-2-penteno-1-ilo, 3-metil-2-penteno-2-ilo, 3-metil-2,4-pentadieno-1-ilo, 3-metil-3-penteno-1-ilo, 3-metil-3-penteno-2-ilo, 3-metil-3-penteno-3-ilo, 3-metil-4-penteno-1-ilo, 3-metil-4-penteno-2-ilo, 3-metil-4-penteno-3-ilo, 4-metil-1-penteno-1-ilo, 4-metil-1-penteno-2-ilo, 4-metil-1-penteno-3-ilo, 4-metil-1,3-pentadieno-1-ilo, 4-metil-1,3-pentadieno-2-ilo, 4-metil-1,3-pentadieno-3-ilo, 4-metil-1,4-pentadieno-1-ilo, 4-metil-1,4-pentadieno-2-ilo, 4-metil-1,4-pentadieno-3-ilo, 4-metil-2-penteno-1-ilo, 4-metil-2-penteno-2-ilo, 4-metil-2-penteno-3-ilo, 4-metil-2,4-pentadieno-1-ilo, 4-metil-2,4-pentadieno-2-ilo, 4-metil-3-penteno-1-ilo, 4-metil-3-penteno-2-ilo, 4-metil-3-penteno-3-ilo, 4-metil-4-penteno-1-ilo y 4-metil-4-penteno-2-ilo.
- 65

La expresión “alquilo C₁”, tal como se usa en la presente memoria, significa metilo.

La expresión “alquilo C₂”, tal como se usa en la presente memoria, significa etilo.

- 5 La expresión “alquilo C₃”, tal como se usa en la presente memoria, significa prop-1-ilo y prop-2-ilo (isopropilo).

La expresión “alquilo C₄”, tal como se usa en la presente memoria, significa but-1-ilo, but-2-ilo, 2-metilprop-1-ilo y 2-metilprop-2-ilo (terc-butilo).

- 10 La expresión “alquilo C₅”, tal como se usa en la presente memoria, significa 2,2-dimetilprop-1-ilo (neo-pentilo), 2-metilbut-1-ilo, 2-metilbut-2-ilo, 3-metilbut-1-ilo, 3-metilbut-2-ilo, pent-1-ilo, pent-2-ilo y pent-3-ilo.

- 15 La expresión “alquilo C₆”, tal como se usa en la presente memoria, significa 2,2-dimetilbut-1-ilo, 2,3-dimetilbut-1-ilo, 2,3-dimetilbut-2-ilo, 3,3-dimetilbut-1-ilo, 3,3-dimetilbut-2-ilo, 2-etilbut-1-ilo, hex-1-ilo, hex-2-ilo, hex-3-ilo, 2-metilpent-1-ilo, 2-metilpent-2-ilo, 2-metilpent-3-ilo, 3-metilpent-1-ilo, 3-metilpent-2-ilo, 3-metilpent-3-ilo, 4-metilpent-1-ilo y 4-metilpent-2-ilo.

- 20 La expresión “alquileo”, tal como se usa en la presente memoria, significa alquileo C₃, alquileo C₄, alquileo C₅ y alquileo C₆.

La expresión “alquileo C₃”, tal como se usa en la presente memoria, significa propil-1,3-eno, los extremos del cual están unidos a átomos diferentes.

- 25 La expresión “alquileo C₄”, tal como se usa en la presente memoria, significa butil-1,4-eno, los extremos del cual están unidos a átomos diferentes.

La expresión “alquileo C₅”, tal como se usa en la presente memoria, significa pentil-1,5-eno, los extremos del cual están unidos a átomos diferentes.

- 30 La expresión “alquileo C₆”, tal como se usa en la presente memoria, significa hexil-1,6-eno, los extremos del cual están unidos a átomos diferentes.

La expresión “alquinilo C₂”, tal como se usa en la presente memoria, significa etinilo (acetilenilo).

- 35 La expresión “alquinilo C₃”, tal como se usa en la presente memoria, significa 1-propin-1-ilo y 2-propin-1-ilo (propargilo).

La expresión “alquinilo C₄”, tal como se usa en la presente memoria, significa 1-butin-1-ilo, 1,3-butadiin-1-ilo, 2-butin-1-ilo, 3-butin-1-ilo y 3-butin-2-ilo.

- 40 La expresión “alquinilo C₅”, tal como se usa en la presente memoria, significa 2-metil-3-butin-1-ilo, 2-metil-3-butin-2-ilo, 3-metil-1-butin-1-ilo, 1,3-pentadiin-1-ilo, 1,4-pentadiin-1-ilo, 1,4-pentadiin-3-ilo, 2,4-pentadiin-1-ilo, 1-pentin-1-ilo, 1-pentin-3-ilo, 2-pentin-1-ilo, 3-pentin-1-ilo, 3-pentin-2-ilo, 4-pentin-1-ilo y 4-pentin-2-ilo.

- 45 La expresión “alquinilo C₆”, tal como se usa en la presente memoria, significa 2,2-dimetil-3-butin-1-ilo, 3,3-dimetil-1-butin-1-ilo, 2-etil-3-butin-1-ilo, 2-etinil-3-butin-1-ilo, 1-hexin-1-ilo, 1-hexin-3-ilo, 1,3-hexadiin-1-ilo, 1,3,5-hexatriin-1-ilo, 1,4-hexadiin-1-ilo, 1,4-hexadiin-3-ilo, 1,5-hexadiin-1-ilo, 1,5-hexadiin-3-ilo, 2-hexin-1-ilo, 2,5-hexadiin-1-ilo, 3-hexin-1-ilo, 3-hexin-2-ilo, 3,5-hexadiin-2-ilo, 4-hexin-1-ilo, 4-hexin-2-ilo, 4-hexin-3-ilo, 5-hexin-1-ilo, 5-hexin-2-ilo, 5-hexin-3-ilo, 2-metil-3-pentin-1-ilo, 2-metil-3-pentin-2-ilo, 2-metil-4-pentin-1-ilo, 2-metil-4-pentin-2-ilo, 2-metil-4-pentin-3-ilo, 3-metil-1-pentin-1-ilo, 3-metil-4-pentin-1-ilo, 3-metil-4-pentin-2-ilo, 3-metil-1,4-pentadiin-1-ilo, 3-metil-1,4-pentadiin-3-ilo, 3-metil-4-pentin-1-ilo, 3-metil-4-pentin-3-ilo, 4-metil-1-pentin-1-ilo y 4-metil-2-pentin-1-ilo.

- 55 La expresión “cicloalqueno C₃”, tal como se usa en la presente memoria, significa cicloprop-1-en-1-ilo y cicloprop-2-en-1-ilo.

La expresión “cicloalqueno C₄”, tal como se usa en la presente memoria, significa ciclobut-1-en-1-ilo y ciclobut-2-en-1-ilo.

- 60 La expresión “cicloalqueno C₅”, tal como se usa en la presente memoria, significa ciclopent-1-en-1-ilo, ciclopent-2-en-1-ilo, ciclopent-3-en-1-ilo y ciclopenta-1,3-dien-1-ilo.

- 65 La expresión “cicloalqueno C₆”, tal como se usa en la presente memoria, significa ciclohex-1-en-1-ilo, ciclohex-2-en-1-ilo, ciclohex-3-en-1-ilo, ciclohexa-1,3-dien-1-ilo, ciclohexa-1,4-dien-1-ilo, ciclohexa-1,5-dien-1-ilo, ciclohexa-2,4-dien-1-ilo y ciclohexa-2,5-dien-1-ilo.

La expresión “cicloalqueno C₇”, tal como se usa en la presente memoria, significa biciclo[2.2.1]hept-2-en-1-ilo, biciclo[2.2.1]hept-2-en-2-ilo, biciclo[2.2.1]hept-2-en-5-ilo, biciclo[2.2.1]hept-2-en-7-ilo, biciclo[2.2.1]hepta-2,5-dien-1-ilo, biciclo[2.2.1]hepta-2,5-dien-2-ilo, biciclo[2.2.1]hepta-2,5-dien-7-ilo, ciclohept-1-en-1-ilo, ciclohept-2-en-1-ilo, ciclohept-3-en-1-ilo, ciclohept-4-en-1-ilo, ciclohepta-1,3-dien-1-ilo, ciclohepta-1,4-dien-1-ilo, ciclohepta-1,5-dien-1-ilo, ciclohepta-1,6-dien-1-ilo, ciclohepta-2,4-dien-1-ilo, ciclohepta-2,5-dien-1-ilo, ciclohepta-2,6-dien-1-ilo, ciclohepta-3,5-dien-1-ilo, ciclohepta-1,3,5-trien-1-ilo, ciclohepta-1,3,6-trien-1-ilo, ciclohepta-1,4,6-trien-1-ilo y ciclohepta-2,4,6-trien-1-ilo.

La expresión “cicloalqueno C₈”, tal como se usa en la presente memoria, significa biciclo[2.2.2]oct-2-en-1-ilo, biciclo[2.2.2]oct-2-en-2-ilo, biciclo[2.2.2]oct-2-en-5-ilo, biciclo[2.2.2]oct-2-en-7-ilo, biciclo[2.2.2]octa-2,5-dien-1-ilo, biciclo[2.2.2]octa-2,5-dien-2-ilo, biciclo[2.2.2]octa-2,5-dien-7-ilo, biciclo[2.2.2]octa-2,5,7-trien-1-ilo, biciclo[2.2.2]octa-2,5,7-trien-2-ilo, ciclooct-1-en-1-ilo, ciclooct-2-en-1-ilo, ciclooct-3-en-1-ilo, ciclooct-4-en-1-ilo, cicloocta-1,3-dien-1-ilo, cicloocta-1,4-dien-1-ilo, cicloocta-1,5-dien-1-ilo, cicloocta-1,6-dien-1-ilo, ciclooctal,7-dien-1-ilo, cicloocta-2,4-dien-1-ilo, cicloocta-2,5-dien-1-ilo, cicloocta-2,6-dien-1-ilo, cicloocta-2,7-dien-1-ilo, cicloocta-3,5-dien-1-ilo, cicloocta-3,6-dien-1-ilo, cicloocta-1,3,5-trien-1-ilo, cicloocta-1,3,6-trien-1-ilo, cicloocta-1,3,7-trien-1-ilo, cicloocta-1,4,6-trien-1-ilo, cicloocta-1,4,7-trien-1-ilo, cicloocta-1,5,7-trien-1-ilo, cicloocta-2,4,6-trien-1-ilo, cicloocta-2,4,7-trien-1-ilo, cicloocta-2,5,7-trien-1-ilo y cicloocta-1,3,5,7-tetraen-1-ilo.

La expresión “cicloalqueno C₉”, tal como se usa en la presente memoria, significa ciclonon-1-en-1-ilo, ciclonon-2-en-1-ilo, ciclonon-3-en-1-ilo, ciclonon-4-en-1-ilo, ciclonon-5-en-1-ilo, ciclonona-1,3-dien-1-ilo, ciclonona-1,4-dien-1-ilo, ciclonona-1,5-dien-1-ilo, ciclonona-1,6-dien-1-ilo, ciclonona-1,7-dien-1-ilo, ciclonona-1,8-dien-1-ilo, ciclonona-2,4-dien-1-ilo, ciclonona-2,5-dien-1-ilo, ciclonona-2,6-dien-1-ilo, ciclonona-2,7-dien-1-ilo, ciclonona-2,8-dien-1-ilo, ciclonona-3,5-dien-1-ilo, ciclonona-3,6-dien-1-ilo, ciclonona-3,7-dien-1-ilo, ciclonona-4,6-dien-1-ilo, ciclonona-1,3,5-trien-1-ilo, ciclonona-1,3,6-trien-1-ilo, ciclonona-1,3,7-trien-1-ilo, ciclonona-1,3,8-trien-1-ilo, ciclonona-1,4,6-trien-1-ilo, ciclonona-1,4,7-trien-1-ilo, ciclonona-1,4,8-trien-1-ilo, ciclonona-1,5,7-trien-1-ilo, ciclonona-1,5,8-trien-1-ilo, ciclonona-1,6,8-trien-1-ilo, ciclonona-2,4,8-trien-1-ilo, ciclonona-2,4,6-trien-1-ilo, ciclonona-2,4,7-trien-1-ilo, ciclonona-2,4,8-trien-1-ilo, ciclonona-2,5,7-trien-1-ilo, ciclonona-2,5,8-trien-1-ilo, ciclonona-1,3,5,7-tetraen-1-ilo, ciclonona-1,3,5,8-tetraen-1-ilo, ciclonona-1,3,6,8-tetraen-1-ilo, ciclonona-1,4,6,8-tetraen-1-ilo y ciclonona-2,4,6,8-tetraen-1-ilo.

La expresión “cicloalqueno C₁₀”, tal como se usa en la presente memoria, significa ciclodec-1-en-1-ilo, ciclodec-2-en-1-ilo, ciclodec-3-en-1-ilo, ciclodec-4-en-1-ilo, ciclodec-5-en-1-ilo, ciclodeca-1,3-dien-1-ilo, ciclodeca-1,4-dien-1-ilo, ciclodeca-1,5-dien-1-ilo, ciclodeca-1,6-dien-1-ilo, ciclodeca-1,7-dien-1-ilo, ciclodeca-1,8-dien-1-ilo, ciclodeca-1,9-dien-1-ilo, ciclodeca-2,4-dien-1-ilo, ciclodeca-2,5-dien-1-ilo, ciclodeca-2,6-dien-1-ilo, ciclodeca-2,7-dien-1-ilo, ciclodeca-2,8-dien-1-ilo, ciclodeca-2,9-dien-1-ilo, ciclodeca-3,5-dien-1-ilo, ciclodeca-3,6-dien-1-ilo, ciclodeca-3,7-dien-1-ilo, ciclodeca-3,8-dien-1-ilo, ciclodeca-4,6-dien-1-ilo, ciclodeca-4,7-dien-1-ilo, ciclodeca-1,3,5-trien-1-ilo, ciclodeca-1,3,6-trien-1-ilo, ciclodeca-1,3,7-trien-1-ilo, ciclodeca-1,3,8-trien-1-ilo, ciclodeca-1,3,9-trien-1-ilo, ciclodeca-1,4,6-trien-1-ilo, ciclodeca-1,4,7-trien-1-ilo, ciclodeca-1,4,8-trien-1-ilo, ciclodeca-1,4,9-trien-1-ilo, ciclodeca-1,5,7-trien-1-ilo, ciclodeca-1,5,8-trien-1-ilo, ciclodeca-1,5,9-trien-1-ilo, ciclodeca-1,6,8-trien-1-ilo, ciclodeca-1,6,9-trien-1-ilo, ciclodeca-1,7,9-trien-1-ilo, ciclodeca-2,4,6-trien-1-ilo, ciclodeca-2,4,7-trien-1-ilo, ciclodeca-2,4,8-trien-1-ilo, ciclodeca-2,4,9-trien-1-ilo, ciclodeca-2,5,7-trien-1-ilo, ciclodeca-2,5,8-trien-1-ilo, ciclodeca-2,5,9-trien-1-ilo, ciclodeca-2,6,8-trien-1-ilo, ciclodeca-3,5,7-trien-1-ilo, ciclodeca-3,5,8-trien-1-ilo, ciclodeca-1,3,5,7-tetraen-1-ilo, ciclodeca-1,3,5,8-tetraen-1-ilo, ciclodeca-1,3,5,9-tetraen-1-ilo, ciclodeca-1,3,6,8-tetraen-1-ilo, ciclodeca-1,3,6,9-tetraen-1-ilo, ciclodeca-1,3,7,9-tetraen-1-ilo, ciclodeca-1,4,6,8-tetraen-1-ilo, ciclodeca-1,4,6,9-tetraen-1-ilo, ciclodeca-1,4,7,9-tetraen-1-ilo, ciclodeca-1,5,7,9-tetraen-1-ilo, ciclodeca-2,4,6,8-tetraen-1-ilo, ciclodeca-2,4,6,9-tetraen-1-ilo, ciclodeca-2,4,7,9-tetraen-1-ilo y ciclodeca-1,3,5,7,9-pentaen-1-ilo.

La expresión “cicloalquilo C₃”, tal como se usa en la presente memoria, significa cicloprop-1-ilo.

La expresión “cicloalquilo C₄”, tal como se usa en la presente memoria, significa ciclobut-1-ilo.

La expresión “cicloalquilo C₅”, tal como se usa en la presente memoria, significa ciclopent-1-ilo.

La expresión “cicloalquilo C₆”, tal como se usa en la presente memoria, significa ciclohex-1-ilo.

La expresión “cicloalquilo C₇”, tal como se usa en la presente memoria, significa biciclo[2.2.1]hept-1-ilo, biciclo[2.2.1]hept-2-ilo, biciclo[2.2.1]hept-7-ilo y ciclohept-1-ilo.

La expresión “cicloalquilo C₈”, tal como se usa en la presente memoria, significa biciclo[2.2.2]oct-1-ilo, biciclo[2.2.2]oct-2-ilo, biciclo[2.2.2]oct-7-ilo, biciclo[3.2.1]oct-1-ilo, biciclo[3.2.1]oct-2-ilo, biciclo[3.2.1]oct-3-ilo, biciclo[3.2.1]oct-6-ilo, biciclo[3.2.1]oct-8-ilo y ciclooct-1-ilo.

La expresión “cicloalquilo C₉”, tal como se usa en la presente memoria, significa biciclo[3.3.1]non-1-ilo, biciclo[3.3.1]non-2-ilo, biciclo[3.3.1]non-3-ilo, biciclo[3.3.1]non-9-ilo y ciclonon-1-ilo.

ES 2 389 101 T3

- La expresión “cicloalquilo C₁₀”, tal como se usa en la presente memoria, significa adamant-1-ilo, adamant-2-ilo y ciclodec-1-ilo.
- 5 La expresión “perhaloalquilo”, tal como se usa en la presente memoria, significa perhaloalquilo C₁, perhaloalquilo C₂, perhaloalquilo C₃, perhaloalquilo C₄, perhaloalquilo C₅ y perhaloalquilo C₆.
- 10 La expresión “perhaloalquilo C₁”, tal como se usa en la presente memoria, significa alquilo C₁, habiéndose sustituido cada uno de los átomos de hidrógeno del mismo por átomos de F, Cl o Br que se seleccionan de forma independiente.
- 15 La expresión “perhaloalquilo C₂”, tal como se usa en la presente memoria, significa alquilo C₂, habiéndose sustituido cada uno de los átomos de hidrógeno del mismo por átomos de F, Cl o Br que se seleccionan de forma independiente.
- 20 La expresión “perhaloalquilo C₃”, tal como se usa en la presente memoria, significa alquilo C₃, habiéndose sustituido cada uno de los átomos de hidrógeno del mismo por átomos de F, Cl o Br que se seleccionan de forma independiente.
- 25 La expresión “perhaloalquilo C₄”, tal como se usa en la presente memoria, significa alquilo C₄, habiéndose sustituido cada uno de los átomos de hidrógeno del mismo por átomos de F, Cl o Br que se seleccionan de forma independiente.
- 30 La expresión “perhaloalquilo C₅”, tal como se usa en la presente memoria, significa alquilo C₅, habiéndose sustituido cada uno de los átomos de hidrógeno del mismo por átomos de F, Cl o Br que se seleccionan de forma independiente.
- 35 La expresión “perhaloalquilo C₆”, tal como se usa en la presente memoria, significa alquilo C₆, habiéndose sustituido cada uno de los átomos de hidrógeno del mismo por átomos de F, Cl o Br que se seleccionan de forma independiente.
- 40 La expresión “espiroalquilo C₂”, tal como se usa en la presente memoria, significa et-1,2-ileno, ambos extremos del cual están unidos al mismo carbono de un resto CH₂ mediante la sustitución de los átomos de hidrógeno del mismo.
- 45 La expresión “espiroalquilo C₃”, tal como se usa en la presente memoria, significa prop-1,3-ileno, ambos extremos del cual están unidos al mismo carbono de un resto CH₂ mediante la sustitución de los átomos de hidrógeno del mismo.
- 50 La expresión “espiroalquilo C₄”, tal como se usa en la presente memoria, significa but-1,4-ileno, ambos extremos del cual están unidos al mismo carbono de un resto CH₂ mediante la sustitución de los átomos de hidrógeno del mismo.
- 55 La expresión “espiroalquilo C₅”, tal como se usa en la presente memoria, significa pent-1,5-ileno, ambos extremos del cual están unidos al mismo carbono de un resto CH₂ mediante la sustitución de los átomos de hidrógeno del mismo.
- 60 La expresión “espiroalquilo C₆”, tal como se usa en la presente memoria, significa hex-1,6-ileno, ambos extremos del cual están unidos al mismo carbono de un resto CH₂ mediante la sustitución de los átomos de hidrógeno del mismo.
- 65 Los compuestos de la presente invención pueden contener átomos de carbono asimétricamente sustituidos en la configuración R o S, en los que los términos “R” y “S” son tal como se define en Pure Appl. Chem. (1976) 45, 13–10. Los compuestos que tienen átomos de carbono asimétricamente sustituidos con unas cantidades iguales de configuraciones R y S son racémicos en esos átomos. A los átomos que tienen un exceso de una configuración sobre la otra se les asigna la configuración en exceso, preferiblemente un exceso de aproximadamente un 85 %–90 %, más preferiblemente un exceso de aproximadamente un 95 %–99 %, y aún más preferiblemente un exceso mayor de aproximadamente un 99 %. Por consiguiente, se pretende que la presente invención abarque las mezclas racémicas y los diaestereoisómeros relativos y absolutos de los compuestos de los mismos.
- Los compuestos de la presente invención pueden contener también dobles enlaces carbono-carbono o dobles enlaces carbono-nitrógeno en la configuración Z o E, en la que la expresión “Z” representa los mayores dos sustituyentes al mismo lado un doble enlace carbono-carbono o carbono-nitrógeno y la expresión “E” representa los mayores dos sustituyentes en lados opuestos de un doble enlace carbono-carbono o carbono-nitrógeno. Los compuestos de la presente invención pueden existir también como una mezcla de isómeros “Z” y “E”.
- Los compuestos de la presente invención pueden existir también en forma de tautómeros o de mezclas en equilibrio de los mismos, en los que un protón de un compuesto se desplaza de un átomo a otro. Los ejemplos de tautómeros

incluyen, pero sin limitación, ceto-enol, fenol-ceto, oxima-nitroso, nitro-aci, imina-enamina y similares.

Los metabolitos de los compuestos que tienen la fórmula (I), producidos mediante procesos metabólicos *in vitro* o *in vivo*, pueden tener también utilidad para el tratamiento de enfermedades asociadas con la expresión de un miembro de proteína de familia antiapoptótica tal como de la proteína BC1-X_L, la proteína Bcl-2 o la proteína Bcl-w.

Ciertos compuestos precursores que pueden metabolizarse *in vitro* o *in vivo* para formar compuestos que tienen la fórmula (I) pueden tener también utilidad para el tratamiento de enfermedades asociadas con la expresión de un miembro de proteína de familia antiapoptótica tal como de un la proteína BC1-X_L, la proteína Bcl-2 o la proteína Bcl-w.

Los compuestos que tienen la fórmula (I) pueden existir como sales de adición de ácido, sales de adición de base o zwitteriones. Las sales de los compuestos que tienen la fórmula (I) se preparan durante su aislamiento o a continuación de su purificación. Las sales de adición de ácido son las obtenidas a partir de la reacción de un compuesto que tiene la fórmula (I) con ácido. Por consiguiente, se pretende que las sales que incluyen las sales de acetato, adipato, alginato, bicarbonato, citrato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato (besilato), bisulfato, butirato, canforato, canforsufonato, digluconato, formiato, fumarato, glicerofosfato, glutamato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, lactobionato, lactato, maleato, mesitilensulfonato, metanosulfonato, naftilensulfonato, nicotinato, oxalato, pamoato, pectinato, persulfato, fosfato, picrato, propionato, succinato, tartrato, tiocianato, tricloroacético, trifluoroacético, para-toluenosulfonato y undecanoato de los compuestos que tienen la fórmula (I) estén abarcadas por la presente invención. Las sales de adición de base de los compuestos son las obtenidas a partir de la reacción de los compuestos que tienen la fórmula (I) con el bicarbonato, carbonato, hidróxido o fosfato de cationes tales como litio, sodio, potasio, calcio y magnesio.

Los compuestos que tienen la fórmula (I) pueden administrarse, por ejemplo, por vía bucal, por vía oftálmica, por vía oral, por vía osmótica, por vía parenteral (por vía intramuscular, por vía intraperitoneal, por vía intrasternal, por vía intravenosa, por vía subcutánea), por vía rectal, por vía tópica, por vía transdérmica y por vía vaginal.

Las cantidades terapéuticamente eficaces de un compuesto que tiene la fórmula (I) dependen del receptor del tratamiento, la enfermedad tratada y la gravedad de la misma, la composición que comprende el mismo, el tiempo de administración, la vía de administración, la duración del tratamiento, la potencia, la velocidad de aclaramiento y de si se está administrando o no de forma conjunta con otro fármaco. La cantidad de un compuesto que tiene la fórmula (I) usado para fabricar una composición para administrarse diariamente a un paciente en una dosis única o en dosis divididas es de aproximadamente 0,03 a aproximadamente 200 mg/kg de peso corporal. Las composiciones de dosis única contienen estas cantidades o una combinación de submúltiplos de las mismas.

Los compuestos que tienen la fórmula (I) pueden administrarse con o sin un excipiente. Los excipientes incluyen, pero sin limitación, encapsulantes y aditivos tal como aceleradores de absorción, antioxidantes, aglutinantes, tampones, agentes de recubrimiento, agentes colorantes, diluyentes, agentes disgregantes, emulsionantes, extendedores, cargas, agentes aromatizantes, humectantes, lubricantes, perfumes, conservantes, propulsores, agentes de liberación, agentes esterilizantes, edulcorantes, agentes solubilizantes, agentes humectantes, mezclas de los mismos y similares.

Los excipientes para la preparación de composiciones que comprenden un compuesto que tiene la fórmula (I) para administrarse por vía oral incluyen, pero sin limitación, goma de agar, ácido algínico, hidróxido de aluminio, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, 1,3-butilen-glicol, carbómeros, aceite de ricino, celulosa, acetato de celulosa, manteca de cacao, almidón de maíz, aceite de maíz, aceite de semillas de algodón, crospovidona, diglicéridos, etanol, etil-celulosa, laureato de etilo, oleato de etilo, ésteres de ácidos grasos, gelatina, aceite de germen, glucosa, glicerol, aceite de cacahuete, hidroxipropilmetil-celulosa, isopropanol, solución salina isotónica, lactosa, hidróxido de magnesio, estearato de magnesio, malta, manitol, monoglicéridos, aceite de oliva, aceite de cacahuete, sales de fosfato de potasio, almidón de patata, povidona, propilenglicol, disolución de Ringer, aceite de cártamo, aceite de sésamo, carboximetil-celulosa de sodio, sales de fosfato de sodio, lauril-sulfato de sodio, sodio sorbitol, aceite de soja, ácido esteárico, fumarato de estearilo, sacarosa, agentes tensioactivos, talco, tragacanto, alcohol tetrahidrofurfurílico, triglicéridos, agua, mezclas de los mismos y similares. Los excipientes para la preparación de composiciones que comprenden un compuesto que tiene la fórmula (I) para administrarse por vía oftálmica o por vía oral incluyen, pero sin limitación, 1,3-butilen-glicol, aceite de ricino, aceite de maíz, aceite de semillas de algodón, etanol, ésteres de ácidos grasos de sorbitán, aceite de germen, aceite de cacahuete, glicerol, isopropanol, aceite de oliva, polietilenglicoles, propilenglicol, aceite de sésamo, agua, mezclas de los mismos y similares. Los excipientes para la preparación de composiciones que comprenden un compuesto que tiene la fórmula (I) para administrarse por vía osmótica incluyen, pero sin limitación, clorofluorohidrocarburos, etanol, agua, mezclas de los mismos y similares. Los excipientes para la preparación de composiciones que comprenden un compuesto que tiene la fórmula (I) para administrarse por vía parenteral incluyen, pero sin limitación, 1,3-butanodiol, aceite de ricino, aceite de maíz, aceite de semillas de algodón, dextrosa, aceite de germen, aceite de cacahuete, liposomas, ácido oleico, aceite de oliva, aceite de cacahuete, disolución de Ringer, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de soja, disolución de cloruro de sodio U.S.P. o isotónica, agua, mezclas de los mismos y similares. Los excipientes para la preparación de composiciones que comprenden un compuesto que tiene la fórmula (I) para administrarse por vía rectal o por vía

vaginal incluyen, pero sin limitación, manteca de cacao, polietilenglicol, cera, mezclas de los mismos y similares.

5 Los compuestos que tienen la fórmula (I) pueden administrarse con uno, o más de uno, agentes terapéuticos adicionales, en los que los agentes terapéuticos adicionales incluyen agentes quimioterapéuticos o de radiación, en los que los agentes quimioterapéuticos incluyen, pero sin limitación, carboplatino, cisplatino, ciclofosfamida, dacarbazina, dexametasona, docetaxel, doxorubicina, etopósido, fludarabina, irinotecán, CHOP (C: Cytosan® (ciclofosfamida); H: Adriamicina® (hidroxidoxorubicina); O: Vincristina (Oncovin®); P: prednisona), paclitaxel, rapamicina, Rituxin® (rituximab), vincristina y similares.

10 Los péptidos BAX y BAD se notifican en Zhang, H. C., Nimmer, P., Rosenberg, S. H., Ng, S. C., y Joseph, M. (2002). Development of a High-Throughput Fluorescence Polarization Assay for Bcl-X_L. Analytical Biochemistry 307, 70–75.

15 La afinidad de unión de los compuestos que tienen la fórmula (I) a la proteína Bcl-X_L es indicio de la inhibición de la actividad de esta proteína. Para determinar la afinidad de unión de los compuestos que tienen la fórmula (I) a la proteína Bcl-X_L, unos ejemplos representativos se diluyeron en DMSO a unas concentraciones entre 100 µM y 1 pM y se añadieron a cada pocillo de una placa de microtitulación de 96 pocillos. Una mezcla que comprende 125 µl por pocillo de tampón de ensayo (20 mM de tampón de fosfato (pH 7,4), 1 mM de EDTA, 50 mM de NaCl, 0,05 % de PF-68), 6 nM de la proteína Bcl-X_L (que se prepara tal como se describe en el documento Science 1997, 275, 983–986), 1 nM de péptido BAD marcado con fluoresceína (que se prepara dentro de la empresa) y la disolución de DMSO del compuesto se agitó durante 2 minutos y se colocó en un LJL Analyst (LJL Bio Systems, CA). Un control negativo (DMSO, 15 nM de péptido BAD, tampón de ensayo) y un control positivo (DMSO, 1 nM de péptido BAD, 6 nM de Bcl-X_L, tampón de ensayo) se usaron para determinar el intervalo del ensayo. La polarización se midió a temperatura ambiente usando una lámpara de fluoresceína continua (excitación 485 nm, emisión 530 nm). El porcentaje de inhibición se determinó por $(1 - (\text{valor de mP de control negativo de pocillo} / \text{intervalo})) \times 100 \%$. Los valores de K_i, calculados usando Microsoft Excel, fueron < 1,0 nM, < 1,0 nM, < 1,0 nM, < 1,0 nM, < 1,0 nM, < 1,0 nM, < 1,0 nM, < 1,0 nM, < 1,0 nM, < 1,0 nM, 1,2 nM, 2,0 nM, 2,5 nM, 5,8 nM, 9,2 nM y 227 nM.

30 La afinidad de unión de los compuestos que tienen la fórmula (I) a la proteína Bcl-2 es indicio de la inhibición de la actividad de esta proteína. Para determinar la afinidad de unión de los compuestos que tienen la fórmula (I) a Bcl-2, unos ejemplos representativos se diluyeron en DMSO a unas concentraciones entre 10 µM y 10 pM y se añadieron a cada pocillo de una placa de microtitulación de 96 pocillos. Una mezcla que comprende 125 µl por pocillo de tampón de ensayo (20 mM de tampón de fosfato (pH 7,4), 1 mM de EDTA, 50 mM de NaCl, 0,05 % de PF-68), 10 nM de la proteína Bcl-2 (preparada de acuerdo con el procedimiento descrito en PNAS 2001, 98, 3012 – 3017), 1 nM de péptido BAD marcado con fluoresceína (que se prepara dentro de la empresa) y la disolución de DMSO del ejemplo representativo se agitó durante 2 minutos y se colocó en un LJL Analyst (LJL Bio Systems, CA). La polarización se midió a temperatura ambiente usando a una lámpara de fluoresceína continua (excitación 485 nm, emisión 530 nm). Los valores de K_i, calculados usando Microsoft Excel, fueron < 1,0 nM, < 1,0 nM, < 1,0 nM, < 1,0 nM, < 1,0 nM, < 1,0 nM, < 1,0 nM, < 1,0 nM, < 1,0 nM, < 1,0 nM, 3,5 nM, 14,4 nM, 16,1 nM, 31,2 nM y 893 nM.

40 Estos datos muestran la utilidad de los compuestos que tienen la fórmula (I) como aglutinantes para, e inhibidores de, la proteína Bcl-2 antiapoptótica y Bcl-X_L antiapoptótica.

45 Se espera que, debido a que los compuestos que tienen la fórmula (I) se unen a, e inhiben, la actividad de Bcl-X_L y Bcl-2, estos tengan también utilidad como inhibidores de miembros de proteína de familia antiapoptótica que tienen una homología estructural cercana a Bcl-X_L y Bcl-2 tal como, por ejemplo, la proteína Bcl-w antiapoptótica.

50 Por consiguiente, se espera que los compuestos que tienen la fórmula (I) tengan utilidad en el tratamiento de enfermedades durante las cuales se expresan la proteína Bcl-X_L antiapoptótica, la proteína Bcl-2 antiapoptótica, la proteína Bcl-w antiapoptótica o una combinación de las mismas.

55 Las enfermedades durante las cuales se expresan la proteína Bcl-X_L antiapoptótica, la proteína Bcl-2 antiapoptótica, la proteína Bcl-w antiapoptótica o una combinación de las mismas incluyen, pero sin limitación, cáncer y trastornos autoinmunes, en los que cáncer incluye, pero sin limitación, cáncer de vejiga, cáncer de cerebro, cáncer de pecho, cáncer de cuello uterino, leucemia linfocítica crónica, cáncer colorrectal, cáncer de esófago, cáncer hepatocelular, leucemia linfoblástica, linfoma folicular, tumores malignos linfoides con origen en las células T o las células B, melanoma, leucemia mielógena, mieloma, cáncer oral, cáncer de ovario, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de próstata y cáncer de pulmón de células pequeñas (documento del mismo solicitante de la presente invención US 2005/0159427A1, Cancer Res., 2000, 60, 6101–10); los trastornos autoinmunes incluyen, pero sin limitación, síndrome de enfermedad de inmunodeficiencia adquirida, síndrome linfoproliferativo autoinmune, anemia hemolítica, enfermedades inflamatorias, y trombocitopenia (Current Allergy and Asthma Reports 2003, 3:378–384; Br. J. Haematol., sep. de 2000; 110(3): 584–90; Blood, 15 de feb. de 2000; 95(4): 1283–92; y New England Journal of Medicine, sep. de 2004; 351(14): 1409–1418).

65 Los compuestos que tienen la fórmula (I) pueden fabricarse mediante procesos químicos sintéticos, ejemplos de los cuales se muestran a continuación en el presente documento. Se pretende que se entienda que el orden de las etapas en los procesos puede variarse, que reactivos, disolventes y condiciones de reacción pueden sustituir a los

que se mencionan específicamente, y que pueden protegerse y desprotegerse restos vulnerables, según sea necesario.

5 Los grupos de protección para los restos C(O)OH incluyen, pero sin limitación, acetoximetilo, alilo, benzoilmetilo, bencilo, benciloximetilo, terc-butilo, terc-butildifenilsililo, difenilmetilo, ciclobutilo, ciclohexilo, ciclopentilo, ciclopropilo, difenilmetilsililo, etilo, para-metoxibencilo, metoximetilo, metoxietoximetilo, metilo, metiltiometilo, naftilo, para-nitrobencilo, fenilo, n-propilo, 2,2,2-tricloroetilo, trietilsililo, 2-(trimetilsilil)etilo, 2-(trimetilsilil)-etoximetilo, trifenilmetilo y similares.

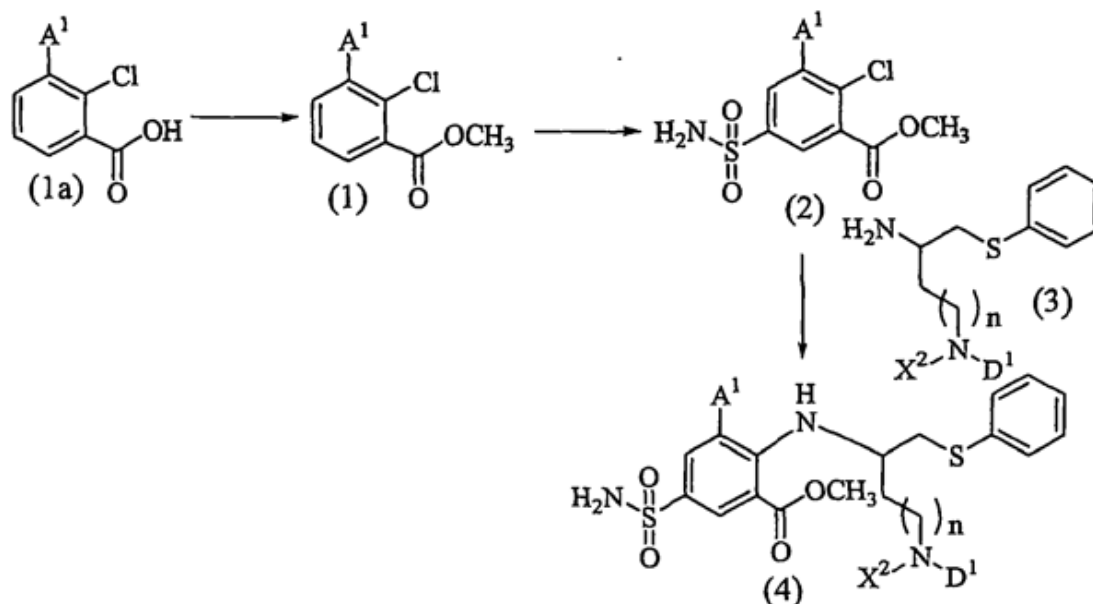
10 Los grupos de protección para los restos C(O) y C(O)H incluyen, pero sin limitación, 1,3-dioxilcetal, dietilcetal, dimetilcetal, 1,3-ditianilcetal, O-metiloxima, O-feniloxima y similares.

15 Los grupos de protección para los restos NH incluyen, pero sin limitación, acetilo, alanilo, benzoilo, bencilo (fenilmetilo), bencilideno, benciloxycarbonilo (Cbz), terc-butoxicarbonilo (Boc), 3,4-dimetoxibenciloxycarbonilo, difenilmetilo, difenilfosforilo, formilo, metanosulfonilo, para-metoxibenciloxycarbonilo, fenilacetilo, ftaloilo, succinilo, tricloroetoxycarbonilo, trietilsililo, trifluoroacetilo, trimetilsililo, trifenilmetilo, trifenilsililo, para-toluenosulfonilo y similares.

20 Los grupos de protección para los restos OH y SH incluyen, pero sin limitación, acetilo, alilo, aliloxycarbonilo, benciloxycarbonilo (Cbz), benzoilo, bencilo, terc-butilo, terc-butildimetilsililo, terc-butildifenilsililo, 3,4-dimetoxibencilo, 3,4-dimetoxibenciloxycarbonilo, 1,1-dimetil-2-propenilo, difenilmetilo, formilo, metanosulfonilo, metoxiacetilo, 4-metoxibenciloxycarbonilo, para-metoxibencilo, metoxycarbonilo, metilo, para-toluenosulfonilo, 2,2,2-tricloroetoxycarbonilo, 2,2,2-tricloroetilo, trietilsililo, trifluoroacetilo, 2-(trimetilsilil)etoxycarbonilo, 2-trimetilsililetilo, trifenilmetilo, 2-(trifenilfosfino)etoxycarbonilo y similares.

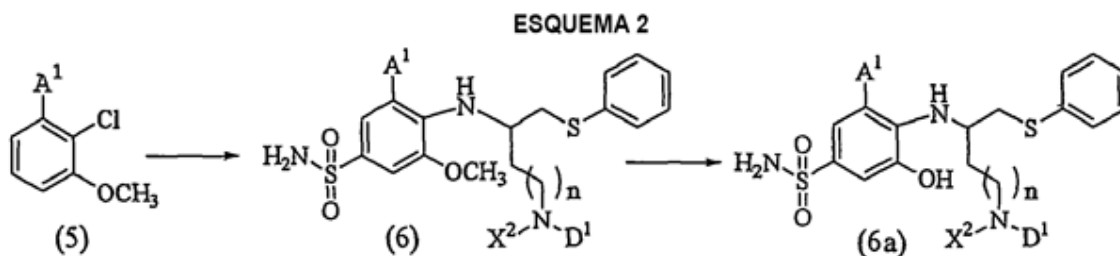
25 Las siguientes abreviaturas tienen los significados que se indican. CDI significa carbonildiimidazol; DIBAL significa hidruro de diisobutilaluminio; DIEA significa diisopropiletilamina; DMAP significa N,N-dimetilaminopiridina; DMSO significa dimetilsulfóxido; EDAC significa 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida; HATU significa O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N'-tetrametiluronio; PyBOP significa hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitripirrolidino-fosfonio; TEA significa trietilamina; TFA significa ácido trifluoroacético; THF significa tetrahidrofurano y PPh₃ significa trifenilfosfina.

ESQUEMA 1

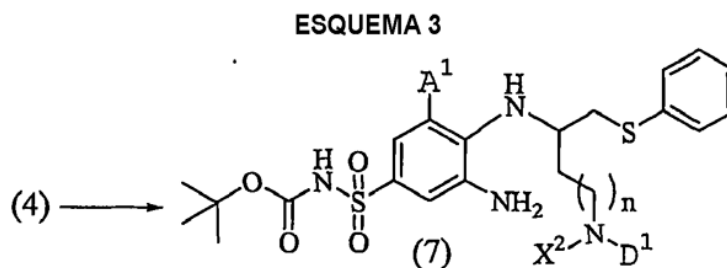


35 Tal como se muestra en el esquema 1, los compuestos que tienen la fórmula (1a) pueden convertirse en compuestos que tienen la fórmula (1) haciendo que reaccione lo anterior, metanol y cloruro de hidrógeno. Los compuestos que tienen la fórmula (1) pueden convertirse en compuestos que tienen la fórmula (2) haciendo que reaccione lo anterior, ácido clorosulfónico y amoníaco.

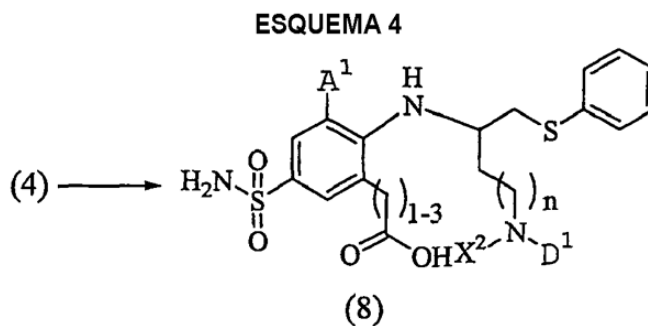
40 Los compuestos que tienen la fórmula (2) pueden convertirse en compuestos que tienen la fórmula (4) haciendo que reaccione lo anterior, compuestos que tienen la fórmula (3) y DIEA.



- 5 Tal como se muestra en el esquema 2, los compuestos que tienen la fórmula (5) pueden convertirse en compuestos que tienen la fórmula (6) mediante la química usada para convertir los compuestos que tienen la fórmula (1) en compuestos que tienen la fórmula (4) en el esquema 1. Los compuestos que tienen la fórmula (6) pueden convertirse en compuestos que tienen la fórmula (6a) haciendo que reaccione lo anterior y $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{S}-\text{Na}^+$.

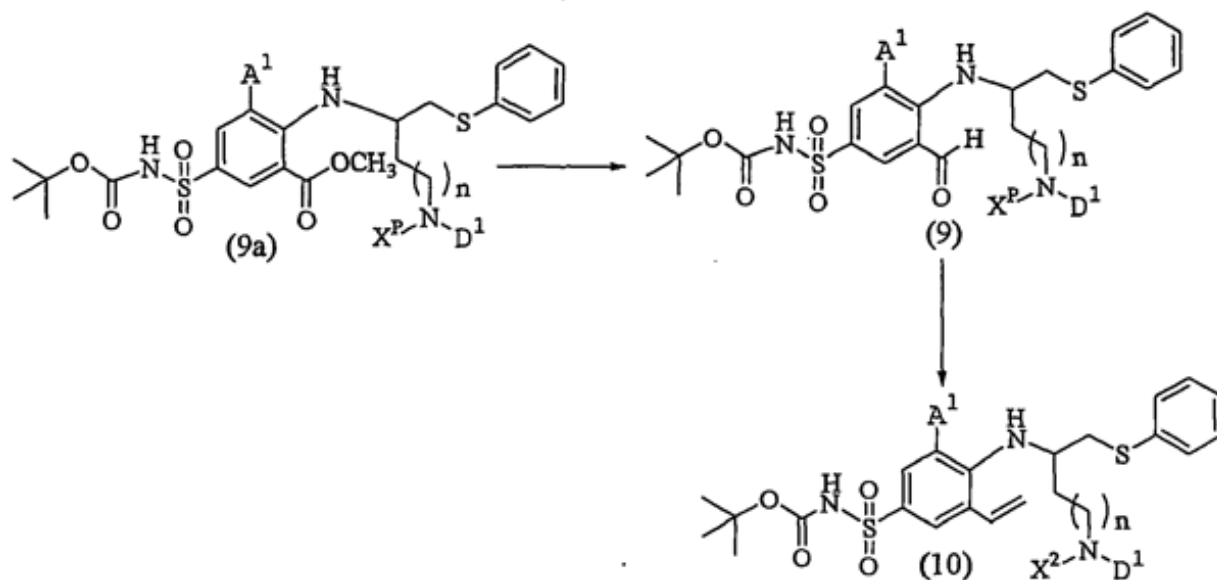


- 10 Tal como se muestra en el esquema 3, los compuestos que tienen la fórmula (4) pueden convertirse en compuestos que tienen la fórmula (7) haciendo que reaccione lo anterior y dicarbonato de di(terc-butilo) seguido de DPPA y DIEA para proporcionar un producto intermedio de isocianato que puede hidrolizarse a continuación con agua para proporcionar compuestos que tienen la fórmula (7).



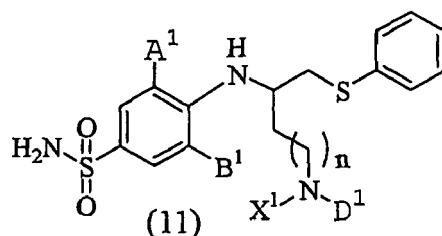
- 15 Tal como se muestra en el esquema 4, los compuestos que tienen la fórmula (4) pueden convertirse en compuestos que tienen la fórmula (8) haciendo que reaccione lo anterior e hidróxido de litio, a continuación diazometano, a continuación óxido de plata (I) para proporcionar compuestos que tienen la fórmula (8). Este procedimiento puede repetirse, según sea necesario, para proporcionar otros homólogos.
- 20

ESQUEMA 5



5 Tal como se muestra en el esquema 5, los compuestos que tienen la fórmula (9a) pueden convertirse en compuestos que tienen la fórmula (9) haciendo que reaccione lo anterior y DIBAL. Los compuestos que tienen la fórmula (9) pueden convertirse en unos compuestos que tienen la fórmula (10) haciendo que reaccione lo anterior y $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CH}_2$ o $(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_3$ e hidruro de sodio.

10 Los compuestos que tienen las fórmulas (4), (6), (7), (8) y (10) son ejemplos de productos intermedios que contienen heterobifuncionalidad que puede usarse para cierres de anillo intramolecular para preparar compuestos precursores a compuestos que tienen la fórmula (11),



15 Por ejemplo, cuando X^2 es alquilo $\text{C}_2\text{-C}_4$ sustituido con Cl, Br o I, y un OH intramolecular está disponible, el compuesto puede tratarse con NaH para proporcionar éteres; cuando X^2 es alquilo C_2 , alquilo C_3 o alquilo C_4 sustituido con Cl, Br o I, y un NH_2 o $\text{NH}(\text{alquilo})$ intramolecular está disponible, el compuesto puede tratarse con carbonato de potasio para proporcionar aminas; cuando X^2 es alquilo C_2 , alquilo C_3 o alquilo C_4 sustituido con NH_2 o $\text{NH}(\text{alquilo})$, y un CO_2H intramolecular está disponible, el compuesto puede tratarse con EDAC para proporcionar amidas; cuando X^2 es alquilo C_2 , alquilo C_3 o alquilo C_4 sustituido con CO_2H , y un NH_2 o $\text{NH}(\text{alquilo})$ intramolecular está disponible, el compuesto puede tratarse con EDAC para proporcionar amidas; cuando X^2 es alquilo C_2 , alquilo C_3 o alquilo C_4 sustituido con OH, y un CO_2H intramolecular está disponible, el compuesto puede tratarse con EDAC para proporcionar ésteres; cuando X^2 es alquilo C_2 , alquilo C_3 o alquilo C_4 sustituido con CO_2H , y un OH intramolecular está disponible, el compuesto puede tratarse con EDAC para proporcionar ésteres y cuando X^2 es alqueno C_3 o alqueno C_4 , y un alqueno C_2 o alqueno C_3 intramolecular está disponible, el compuesto puede tratarse con $\text{MoCl}_2(\text{NO})(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{-CH}_3\text{CH}_2\text{AlCl}_2$ para proporcionar alquenos que pueden reducirse con hidrógeno y paladio para proporcionar alcanos.

30 Los compuestos que tienen la fórmula (11) pueden convertirse en compuestos que tienen la fórmula (I) haciendo que reaccione lo anterior y compuestos que tienen la fórmula $\text{Z}^1\text{-CO}_2\text{H}$ y EDCl, con o sin DIEA.

Los compuestos que tienen la fórmula (11) pueden convertirse en compuestos que tienen la fórmula (I) haciendo que reaccione lo anterior y compuestos que tienen la fórmula $\text{Z}^1\text{-COCl}$ y la primera base.

35 Las condiciones de reacción (disolventes, tiempos, temperaturas, concentraciones) varían y dependen de los materiales de partida y productos y de si el proceso es intermolecular o intramolecular.

Los siguientes ejemplos se presentan para proporcionar lo que se cree que es la descripción más útil y fácil de

comprender de los procedimientos y aspectos conceptuales de la presente invención.

Ejemplo 1A

5 Ácido 2-cloro-3-nitrobenzoico (5 g) y ácido clorosulfónico (30 ml) a 150 °C se agitaron durante 72 horas, se enfriaron, se añadieron a hielo y se extrajo acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera y se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El concentrado en alcohol isopropílico (100 ml) y THF (100 ml) a -78 °C se trató con un 38 % de hidróxido de amonio (30 ml), se agitó durante 2 horas, se acidificó con ácido clorhídrico 12 M y se concentró. El concentrado se repartió entre agua y acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera y se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró.

Ejemplo 1B

15 El ejemplo 1A (4,5 g) y ácido sulfúrico concentrado (3 ml) en metanol (300 ml) a reflujo se agitó durante una noche, se enfrió y se concentró. El concentrado se repartió entre agua y acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera y se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El concentrado se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con un 20 % de acetato de etilo/ hexanos.

Ejemplo 1C

20 3-(R)-((carbobenciloxi)amino)-γ-butirolactona, que se prepara tal como se describe en el documento J. Am. Chem. Soc. 1986, 108, 4943-4952, (7,72 g) en THF (100 ml) a temperatura ambiente se saturó con dimetilamina, se agitó durante 16 horas y se concentró. El concentrado se filtró a través de gel de sílice con un 50 % de acetona/ hexanos.

Ejemplo 1D

25 El ejemplo 1C (8,45 g), tributilfosfina (9,76 ml) y difenildisulfuro (7,3 g) en tolueno (15 ml) a 80 °C se agitó durante 16 horas, se enfrió y se concentró. El concentrado se cromatografió sobre gel de sílice con un 0-50 % de acetato de etilo/ hexanos.

Ejemplo 1E

30 El ejemplo 1D (7,5 g) y cloruro hidruro de bis(ciclopentadienil-zirconio (IV)) (10,31 g) en THF (100 ml) bajo argón se agitó durante 20 minutos a temperatura ambiente y se concentró. El concentrado se cromatografió sobre gel de sílice con un 50 % de acetato de etilo/ hexanos.

Ejemplo 1F

40 El ejemplo 1E (4,5 g) en 1,2-dicloroetano (100 ml) se trató con 2-(metilamino)etanol (1,5 g) y triacetoxiborohidruro de sodio (6,5 g), se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, se diluyó con diclorometano, se lavó con NaOH 1 M, agua y salmuera y se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El concentrado se cromatografió sobre gel de sílice con un 6 % de acetato de etilo/ amoníaco-diclorometano saturado y un 5 % de metanol/ amoníaco-diclorometano saturado.

Ejemplo 1G

45 El ejemplo 1F (6 g) se trató con un 30 % de HBr en ácido acético (20 ml), se agitó a temperatura ambiente durante una noche y se dividió entre agua y hexanos. La capa de agua se lavó con hexano, se hizo básica con K₂HPO₄ y NaOH sólidos (5 g), se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente y se concentró. El concentrado se repartió entre acetato de etilo y agua. El extracto se lavó con agua y salmuera y se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró.

Ejemplo 1H

55 El ejemplo 1B (3,7 g), el ejemplo 1G (3,2 g) y diisopropietilamina (15 ml) en dimetilacetamida (50 ml) a 60 °C se agitó durante 3 horas, se enfrió, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con un 20 % de K₂HPO₄, agua y salmuera y se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El concentrado se cromatografió sobre gel de sílice con un 1, 2 y 3 % de metanol en amoníaco-diclorometano saturado.

Ejemplo 1I

60 El ejemplo 1H (4,1 g) en diclorometano (60 ml) a temperatura ambiente se trató con trietilamina (1,6 ml), di-terc-butildicarbonato (1,93 g) y DMAP (97 mg), se agitó durante una noche, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con NaHCO₃ acuoso, agua y salmuera y se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El concentrado se cromatografió sobre gel de sílice con un 5 y 10 % de metanol en amoníaco-diclorometano saturado.

65

Ejemplo 1J

Una disolución del ejemplo 1I (1,2 g) en THF (10 ml), metanol (5 ml) y agua (2,5 ml) a temperatura ambiente se trató con LiOH·H₂O (364 mg), se agitó durante una noche, se neutralizó con HCl 2 M (4,5 ml) y se concentró con un azeótropo de tolueno.

Ejemplo 1K

El ejemplo 1J (1,17 g), 2,2'-dipiridil-disulfuro (518 mg) y trifetilfosfina (617 mg) en benceno (40 ml) a temperatura ambiente se agitó durante 2 horas, se trató con acetonitrilo (100 ml) y se añadió gota a gota a una disolución a reflujo de perclorato de plata (1,24 g) en acetonitrilo (150 ml). Esta mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora y se concentró. El concentrado se repartió entre acetato de etilo y cianuro de potasio acuoso. El extracto se lavó con agua y salmuera y se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El concentrado se cromatografió sobre gel de sílice con un 3-5 % de metanol/ amoníaco-diclorometano saturado.

Ejemplo 1L

El ejemplo 1K (30 mg), ácido 4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-benzoico, que se prepara tal como se describe en la patente de EE.UU. 6.720.338, (14,5 mg), DMAP (11,5 mg) y EDAC·HCl (18 mg) en diclorometano (1 ml) a temperatura ambiente se agitó durante 24 horas, se concentró, se diluyó con metanol (0,5 ml) y dimetilsulfóxido (0,5 ml) y se purificó por HPLC preparativa sobre una columna Waters Symmetry C₈ de 25 mm × 100 mm (tamaño de partícula 7 μm) con un 10-100 % de acetonitrilo/ 0,1 % de TFA acuoso a lo largo de 8 minutos (tiempo de ejecución: 10 minutos) a un caudal de 40 ml/min. RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12,14 (a, 1H), 10,10 (br), 9,74 (a, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,17 (d, 1H), 8,05 (m, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,58 (m, 1H), 7,03 (m, 3H), 6,93 (d, 2H), 6,83 (m, 2H), 5,16 (m, 1H), 3,77 (m, 12H), 2,93 (m, 3H), 2,27 (m, 1H), 2,09 (m, 1H), 1,37 (m, 4H), 0,94 (s, 6H).

Ejemplo 2

El presente ejemplo se preparó sustituyendo por ácido 4-(4-(2-(4-clorofenil)ciclohex-1-enilmetil)-piperazin-1-il)-benzoico, que se prepara tal como se describe en el documento del mismo solicitante de la presente invención US 2005/0159427A1, el ácido 4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-benzoico en el ejemplo 1L. RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,34 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,72 (d, 2H), 7,36 (d, 2H), 7,13 (m, 7H), 6,76 (d, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,10 (m, 4H), 2,75 (m, 2H), 2,27 (m, 4H), 2,18 (m, 6H), 1,99 (m, 2H), 1,88 (m, 2H), 1,65 (m, 4H).

Ejemplo 3

El presente ejemplo se preparó sustituyendo por ácido 4-(4-(4'-cloro-bifenil-2-ilmetil)-piperazin-1-il)-benzoico, que se prepara tal como se describe en el documento del mismo solicitante de la presente invención US 2005/0159427A1, el ácido 4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-benzoico en el ejemplo 1L. RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,19 (a, 1H), 9,82 (a, 2H), 8,48 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,04 (m, 1H), 7,80 (d, 2H), 7,73 (m, 1H), 7,58 (m, 5H), 7,36 (m, 3H), 7,00 (m, 5H), 6,81 (m, 2H), 5,14 (m, 1H), 3,19 (m, 23H).

Ejemplo 4

El presente ejemplo se preparó sustituyendo por ácido 4-(8-aza-espiro[4.5]dec-8-il)-benzoico, que se prepara tal como se describe en la patente de EE.UU. 6.720.338, el ácido 4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-benzoico en el ejemplo 1L. RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12,15 (a, 1H), 10,08 (a, 1H), 9,72 (a, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,17 (d, 1H), 8,05 (m, 1H), 7,75 (d, 2H), 7,04 (m, 3H), 6,93 (d, 2H), 6,83 (m, 2H), 5,16 (m, 1H), 3,76 (m, 12H), 2,92 (m, 3H), 2,27 (m, 1H), 2,09 (m, 1H), 1,59 (m, 4H), 1,43 (s, 8H).

Ejemplo 5

El presente ejemplo se preparó sustituyendo por ácido 4-(4-(2-trifluorometilbencilideno)-piperidin-1-il)-benzoico, que se prepara tal como se describe en la patente de EE.UU. 6.720.338, el ácido 4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-benzoico en el ejemplo 1L. RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12,17 (a, 1H), 10,07 (a, 1H), 9,72 (a, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,17 (d, 1H), 8,05 (m, 1H), 7,78 (d, 2H), 7,73 (d, 1H), 7,64 (t, 1H), 7,47 (t, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,02 (m, 5H), 6,84 (m, 2H), 6,50 (s, 1H), 5,16 (m, 1H), 3,18 (m, 21H).

Ejemplo 6

El presente ejemplo se preparó sustituyendo por ácido 4'-fluoro-bifenil-4-carboxílico, que se prepara tal como se describe en la patente de EE.UU. 6.720.338, el ácido 4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-benzoico en el ejemplo 1L. RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,04 (a, 1H), 9,71 (a, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,07 (m, 1H), 7,99 (d, 2H), 7,79 (m, 4H), 7,32 (t, 2H), 7,05 (m, 3H), 6,87 (m, 2H), 5,16 (m, 1H), 3,77 (m, 8H), 2,94 (m, 3H), 2,27 (m, 1H), 2,09 (m, 1H).

Ejemplo 7

El presente ejemplo se preparó sustituyendo por ácido 4-(4-metoxi-4-estiril-piperidin-1-il)-benzoico, que se prepara tal como se describe en el documento del mismo solicitante de la presente invención US 2005/0159427A1, el ácido 4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-benzoico en el ejemplo 1L. RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12,15 (a, 1H), 10,06 (a, 1H), 9,69 (a, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,17 (d, 1H), 8,05 (m, 1H), 7,75 (d, 2H), 7,54 (d, 2H), 7,27 (m, 3H), 7,00 (m, 5H), 6,84 (m, 2H), 6,61 (d, 1H), 5,48 (d, 1H), 5,16 (m, 1H), 3,74 (m, 12H), 3,04 (s, 3H), 2,93 (m, 3H), 2,27 (m, 1H), 2,09 (m, 1H), 1,89 (m, 2H), 1,73 (m, 2H).

10 Ejemplo 8

El presente ejemplo se preparó sustituyendo por ácido 4-(4-(2-fluorobencil)-4-metoxipiperidin-1-il)-benzoico, que se prepara tal como se describe en el documento del mismo solicitante de la presente invención US 2005/0159427A1, el ácido 4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-benzoico en el ejemplo 1L. RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12,12 (a, 1H), 10,06 (a, 1H), 9,71 (a, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,17 (m, 1H), 8,04 (m, 1H), 7,75 (d, 2H), 7,25 (m, 2H), 7,06 (m, 5H), 6,92 (d, 2H), 6,84 (m, 2H), 5,15 (m, 1H), 3,59 (m, 23H), 2,81 (s, 2H), 2,27 (m, 1H), 2,07 (m, 1H), 1,71 (m, 2H), 1,48 (m, 2H).

Ejemplo 9

El presente ejemplo se preparó sustituyendo por ácido 4-(4-bifenil-2-ilmetil-4-metoxi-piperidin-1-il)-benzoico, que se prepara tal como se describe en el documento del mismo solicitante de la presente invención US 2005/0159427A1, el ácido 4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-benzoico en el ejemplo 1L. RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12,11 (a, 1H), 10,06 (a, 1H), 9,71 (a, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,17 (d, 1H), 8,04 (m, 1H), 7,71 (d, 2H), 7,33 (m, 9H), 7,15 (m, 1H), 7,02 (m, 3H), 6,82 (m, 4H), 5,16 (m, 1H), 3,74 (m, 11H), 3,02 (s, 3H), 2,88 (m, 6H), 2,27 (m, 1H), 2,07 (m, 1H), 1,46 (m, 2H), 1,17 (m, 2H).

Ejemplo 10

El presente ejemplo se preparó sustituyendo por ácido 4-(4-(2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enilmetil)-piperazin-1-il)-benzoico el ácido 4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-benzoico en el ejemplo 1L. RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,20 (a, 1H), 9,84 (a, 1H), 9,36 (a, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,15 (m, 1H), 8,04 (m, 1H), 7,81 (d, 2H), 7,40 (d, 2H), 7,03 (m, 8H), 6,82 (m, 2H), 5,14 (m, 1H), 3,51 (m, 20H), 2,27 (m, 4H), 2,05 (m, 3H), 1,49 (m, 2H), 0,97 (s, 6H).

35 Ejemplo 11

El presente ejemplo se preparó sustituyendo por ácido 4-(4-(2-(4-clorofenil)ciclohept-1-enilmetil)-piperazin-1-il)-benzoico, que se prepara tal como se describe en el documento del mismo solicitante de la presente invención US 2005/0159427A1, el ácido 4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-benzoico en el ejemplo 1L. RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,21 (a, 1H), 9,85 (a, 1H), 9,30 (a, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,15 (m, 1H), 8,04 (m, 1H), 7,81 (d, 2H), 7,41 (d, 2H), 7,11 (d, 2H), 7,01 (m, 6H), 6,82 (m, 2H), 5,14 (m, 1H), 3,20 (m, 27H), 1,82 (m, 2H), 1,57 (m, 4H).

Ejemplo 12

El presente ejemplo se preparó sustituyendo por ácido 4-(4-(3,3-difenil-alil)-piperazin-1-il)-benzoico, que se prepara tal como se describe en el documento del mismo solicitante de la presente invención US 2005/0159427A1, el ácido 4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-benzoico en el ejemplo 1L. RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,02 (a, 3H), 8,48 (d, 1H), 8,16 (m, 1H), 8,04 (m, 1H), 7,83 (d, 2H), 7,41 (m, 7H), 7,26 (m, 2H), 7,17 (m, 2H), 7,02 (m, 5H), 6,82 (m, 2H), 6,24 (t, 1H), 5,15 (m, 1H), 3,17 (m, 23H).

Ejemplo 13

El presente ejemplo se preparó sustituyendo por ácido 4-(4-(bifenil-2-ilmetil)-piperazin-1-il)-benzoico, que se prepara tal como se describe en el documento del mismo solicitante de la presente invención US 2005/0159427A1, el ácido 4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-benzoico en el ejemplo 1L. RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12,23 (a, 1H), 10,17 (a, 1H), 9,80 (a, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,16 (m, 1H), 8,03 (m, 1H), 7,79 (d, 2H), 7,70 (m, 1H), 7,43 (m, 7H), 6,99 (m, 5H), 6,82 (m, 2H), 5,14 (m, 1H), 3,18 (m, 25H).

Ejemplo 14

El presente ejemplo se preparó sustituyendo por ácido 4-(4-(2-trifluorometil-bencil)-piperazin-1-il)-benzoico, que se prepara tal como se describe en el documento del mismo solicitante de la presente invención US 2005/0159427A1, el ácido 4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-benzoico en el ejemplo 1L. RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12,20 (a, 1H), 10,16 (a, 1H), 9,79 (a, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,16 (m, 1H), 8,05 (m, 1H), 7,81 (m, 5H), 7,60 (m, 1H), 7,04 (m, 6H), 6,83 (m, 2H), 5,15 (m, 1H), 3,26 (m, 23H).

Ejemplo 15

5 El presente ejemplo se preparó sustituyendo por ácido 4-(4-(2-(4-clorofenil)-4,4-dietil-ciclohexilmetil)-piperazin-1-il)-benzoico el ácido 4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-benzoico en el ejemplo 1L. RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,20 (a, 1H), 9,8,1 (a, 1H), 9,33 (a, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,04 (m, 1H), 7,81 (d, 2H), 7,41 (d, 2H), 7,11 (d, 2H), 7,01 (m, 6H), 6,82 (m, 2H), 5,15 (m, 1H), 3,51 (m, 22H), 2,23 (m, 3H), 2,02 (s, 2H), 1,51 (m, 2H), 1,30 (m, 4H), 0,79 (t, 6H).

Ejemplo 16

10 El presente ejemplo se preparó sustituyendo por ácido 4-(4-((4-(4-cholofenil)-5,6-dihidro-2H-piran-3-ilmetil)-piperazin-1-il)-benzoico, que se prepara tal como se describe en el documento del mismo solicitante de la presente invención US 2005/0159427A1, el ácido 4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-benzoico en el ejemplo 1L. RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,20 (a, 1H), 9,82 (a, 1H), 9,38 (a, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,15 (m, 1H), 8,04 (m, 1H), 7,81 (d, 2H), 7,43 (d, 2H), 7,22 (d, 2H), 7,01 (m, 6H), 6,82 (m, 2H), 5,14 (m, 1H), 3,16 (m, 29H).

Ejemplo 17

20 El presente ejemplo se preparó sustituyendo por ácido 3-fenoxi-benzoico el ácido 4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-benzoico en el ejemplo 1L. RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,01 (a, 1H), 9,68 (a, 1H), 8,47 (d, 1H), 8,14 (m, 1H), 7,97 (m, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,46 (m, 2H), 7,36 (m, 2H), 7,23 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 7,03 (m, 5H), 6,85 (m, 2H), 5,14 (m, 1H), 3,75 (m, 8H), 2,93 (m, 3H), 2,27 (m, 1H), 2,07 (m, 1H).

Ejemplo 18A

25 El ejemplo 1E (3 g) en 1,2-dicloroetano (50 ml) a temperatura ambiente se trató con 3-amino-1-propanol (3,75 g) y triacetoxiborohidruro de sodio (2,9 g), se agitó durante 2 horas, se trató con metanol (50 ml) y se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (3 g), se agitó durante una noche y se concentró. El concentrado se repartió entre acetato de etilo y NaOH 1 M. El extracto se lavó con agua y salmuera y se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró.

Ejemplo 18B

30 El ejemplo 18A (1,5 g) en diclorometano (5 ml) a temperatura ambiente se trató con un 37 % de formaldehído acuoso (5 ml) y ácido acético (5 ml), se agitó durante 15 minutos, se trató con cianoborohidruro de sodio (5 g) en metanol (15 ml), se agitó durante 2 horas y se concentró. El concentrado se repartió entre acetato de etilo y NaOH 1 M. El extracto se lavó con agua y salmuera y se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró.

Ejemplo 18C

40 El presente ejemplo se preparó sustituyendo por el ejemplo 18B, el ejemplo 1F en el ejemplo 1G.

Ejemplo 18D

45 El presente ejemplo se preparó sustituyendo por el ejemplo 18C, el ejemplo 1G en el ejemplo 1H.

Ejemplo 18E

El presente ejemplo se preparó sustituyendo por el ejemplo 18D, el ejemplo 1I en el ejemplo 1J.

Ejemplo 18F

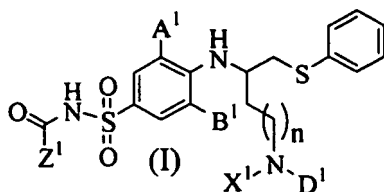
50 El ejemplo 18E (120 mg), cloruro bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfónico (100 mg), TEA (3 ml) y DMAP (20 mg) en diclorometano (5 ml) a temperatura ambiente se agitó durante una noche, se concentró y se reconcentró dos veces a partir de metanol/ diclorometano.

Ejemplo 18G

60 El presente ejemplo se preparó sustituyendo por el ejemplo 18F y ácido 4-(4-(2-(4-clorofenil)ciclohex-1-enilmetil)-piperazin-1-il)-benzoico, que se prepara tal como se describe en el documento del mismo solicitante de la presente invención US 2005/0159427A1, el ejemplo 1K y ácido 4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-benzoico, respectivamente, en el ejemplo 1L. RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,45 (s, 1H), 8,06 (m, 1H), 7,73 (d, 2H), 7,37 (d, 2H), 7,11 (m, 7H), 6,85 (d, 2H), 4,55 (s, 3H), 4,10 (m, 4H), 3,18 (m, 6H), 2,75 (m, 2H), 2,27 (m, 4H), 2,18 (m, 6H), 1,88 (m, 2H), 1,88 (m, 2H), 1,67 (m, 4H).

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la fórmula (I),



5

o una sal terapéuticamente aceptable del mismo, en el que

A¹ es CN, NO₂, C(O)OH, F, Cl, Br, CF₃, OCF₃, CF₂CF₃, OCF₂CF₃, C(O)R¹, C(O)OR¹, SR¹, C(O)NH₂, C(O)NHR¹, C(O)N(R¹)₂, NHS(O)R¹, SO₂NHR¹, S(O)R¹, o SO₂R¹;

10 n es 1, 2 ó 3;

R¹ es R², R³, R⁴ o R⁵;

R² es alquilo, alquenilo o alquinilo;

R³ es perhaloalquilo o perhaloalquenilo;

15 R⁴ es alquilo C₁ o alquenilo C₂, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con uno o dos de F, Cl o Br que se seleccionan de forma independiente;

R⁵ es alquilo C₂-C₆ o alquenilo C₃-C₆, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con uno o dos o tres o cuatro de F, Cl o Br que se seleccionan de forma independiente;

B¹ y X¹ están juntos y son alquileno, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con (O) y cada uno de los cuales tiene un resto CH₂ sin sustituir o sustituido con CHCH, O, NH o N(alquilo);

20 D¹ es H, alquilo o fenilo;

Z¹ es Z², Z³ o Z⁴;

Z² es fenilo o heteroarilo, cada uno de los cuales está sustituido con R⁶, OR⁶, SR⁶, S(O)R⁶ o SO₂R⁶;

R⁶ es fenilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con uno o dos de alquilo, espiroalquilo, F, Cl, Br, I, R⁷, OR⁷, SR⁷, S(O)R⁷, SO₂R⁷ que se seleccionan de forma independiente;

25 R⁷ es alquilo, alquenilo o alquinilo;

Z³ es fenilo o heteroarilo, cada uno de los cuales está sustituido con cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo, cada uno de los cuales está sustituido con CHR⁸;

R⁸ es fenilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con uno o dos o tres de F, Cl, Br, I, OH, C(O)OH, C(O)OCH₃, CN, NH₂, NH(CH₃), N(CH₃)₂, CF₃, OCF₃, CF₂CF₃ u OCF₂CF₃ que se seleccionan de forma independiente;

30 Z⁴ es fenilo o heteroarilo, cada uno de los cuales está sustituido con fenilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo, cada uno de los cuales está sustituido con uno o dos de R⁹ u OR⁹;

R⁹ es alquilo, alquenilo o alquinilo, cada uno de los cuales está sustituido con uno o dos de fenilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo que se seleccionan de forma independiente,

35 cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con uno o dos o tres de alquilo, alquenilo, alquinilo, F, Cl, Br, I, OH, C(O)OH, C(O)OCH₃, CN, NH₂, NH(CH₃), N(CH₃)₂, CF₃, OCF₃, CF₂CF₃, OCF₂CF₃ o R¹¹ que se seleccionan de forma independiente; y

R¹¹ es fenilo o heteroarilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con uno o dos o tres de F, Cl, Br, I, OH, C(O)OH, C(O)OCH₃, CN, NH₂, NH(CH₃), N(CH₃)₂, CF₃, OCF₃, CF₂CF₃, OCF₂CF₃.

40

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que A¹ es NO₂; n es 1, 2 ó 3;

B¹ y están juntos y son alquileno, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con (O) y cada uno de los cuales tiene un resto CH₂ sin sustituir o sustituido con CHCH, O, NH o N(alquilo);

45 D¹ es H, alquilo o fenilo;

Z¹ es Z², Z³ o Z⁴;

Z² es fenilo sustituido con R⁶, OR⁶, SR⁶, S(O)R⁶ o SO₂R⁶;

R⁶ es fenilo o heterocicloalquilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con uno o dos de alquilo, espiroalquilo, F, Cl, Br o I que se seleccionan de forma independiente;

50 Z³ es fenilo sustituido con heterocicloalquilo que está sustituido con CHR⁸;

R⁸ es fenilo sustituido con uno o dos o tres de F, Cl, Br, I, OH, C(O)OH, C(O)OCH₃, CN, NH₂, NH(CH₃), N(CH₃)₂, CF₃, OCF₃, CF₂CF₃ u OCF₂CF₃ que se seleccionan de forma independiente;

Z⁴ es fenilo sustituido con heterocicloalquilo que está sustituido con uno o dos de R⁹ u OR⁹;

R⁹ es alquilo o alquenilo, cada uno de los cuales está sustituido con uno o dos de fenilo, cicloalquenilo o heterocicloalquenilo que se seleccionan de forma independiente, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con uno o dos o tres de alquilo, alquenilo, alquinilo, F, Cl, Br, I, OH, C(O)OH, C(O)OCH₃, CN, NH₂, NH(CH₃), N(CH₃)₂, CF₃, OCF₃, CF₂CF₃ o R¹¹ que se seleccionan de forma independiente; y

55 R¹¹ es fenilo que está sin sustituir o sustituido con uno o dos o tres de F, Cl, Br, I, OH, C(O)OH, C(O)OCH₃, CN, NH₂, NH(CH₃), N(CH₃)₂, CF₃, OCF₃, CF₂CF₃, OCF₂CF₃.

3. El compuesto de la reivindicación 2, en el que A¹ es NO₂; n es 1;

B¹ y X¹ están juntos y son alquileo sustituido con (O) y que tienen un resto CH₂ sustituido con O;

D¹ es alquilo;

Z¹ es Z², Z³ o Z⁴;

5 Z² es fenilo sustituido con R⁶ u OR⁶;

R⁶ es fenilo, piperidinilo o piperazinilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con uno o dos de alquilo, espiroalquilo, F, Cl, Br o I que se seleccionan de forma independiente;

Z³ es fenilo sustituido con heterocicloalquilo que está sustituido con CHR⁸;

R⁸ es fenilo sustituido con uno o dos o tres de F, Cl, Br, I, CF₃ u OCF₃ que se seleccionan de forma independiente;

10 Z⁴ es fenilo sustituido con piperidinilo o piperazinilo, cada uno de los cuales está sustituido con uno o dos de R⁹ u OR⁹;

R⁹ es alquilo o alqueno, cada uno de los cuales está sustituido con uno o dos de fenilo, cicloalqueno o heterocicloalqueno que se seleccionan de forma independiente, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con uno o dos o tres de alquilo, alqueno, alquino, F, Cl, Br, I, OH, C(O)OH, C(O)OCH₃, CN, NH₂,

15 NH(CH₃), N(CH₃)₂, CF₃, OCF₃ o R¹¹ que se seleccionan de forma independiente; y

R¹¹ es fenilo que está sin sustituir o sustituido con uno o dos o tres de F, Cl, Br, I, OH, CF₃ u OCF₃.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que se seleccionan del grupo que consiste en:

20 (2R)-N-(4-(4-dimetilpiperidin-1-il)-benzoi)-5-metil-13-nitro-9-oxo-2-((fenilsulfanil)-metil)-1,2,3,4,5,6,7,9-octahidro-8,1,5-benzoxadiazacicloundecin-11-sulfonamida;

(2R)-N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-1-ciclohexen-1-il)-metil)-piperazin-1-il)-benzoi)-5-metil-13-nitro-9-oxo-2-((fenilsulfanil)-metil)-1,2,3,4,5,6,7,9-octahidro-8,1,5-benzoxadiazacicloundecin-11-sulfonamida;

25 (2R)-N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)-metil)-piperazin-1-il)-benzoi)-5-metil-13-nitro-9-oxo-2-((fenilsulfanil)-metil)-1,2,3,4,5,6,7,9-octahidro-8,1,5-benzoxadiazacicloundecin-11-sulfonamida;

(2R)-N-(4-(8-azaespiro[4.5]dec-8-il)-benzoi)-5-metil-13-nitro-9-oxo-2-((fenilsulfanil)-metil)-1,2,3,4,5,6,7,9-octahidro-8,1,5-benzoxadiazacicloundecin-11-sulfonamida;

(2R)-5-metil-13-nitro-9-oxo-2-((fenilsulfanil)-metil)-N-(4-(4-(2-(trifluorometil)-bencilideno)-piperidin-1-il)-benzoi)-1,2,3,4,5,6,7,9-octahidro-8,1,5-benzoxadiazacicloundecin-11-sulfonamida;

30 (2R)-N-((4'-fluoro-(1,1'-bifenil)-4-il)-carbonil)-5-metil-13-nitro-9-oxo-2-((fenilsulfanil)-metil)-1,2,3,4,5,6,7,9-octahidro-8,1,5-benzoxadiazacicloundecin-11-sulfonamida;

(2R)-N-(4-(4-metoxi-4-(Z)-2-feniletetil)-piperidin-1-il)-benzoi)-5-metil-13-nitro-9-oxo-2-((fenilsulfanil)-metil)-1,2,3,4,5,6,7,9-octahidro-8,1,5-benzoxadiazacicloundecin-11-sulfonamida;

35 (2R)-N-(4-(4-2-fluorobencil)-4-metoxipiperidin-1-il)-benzoi)-5-metil-13-nitro-9-oxo-2-((fenilsulfanil)-metil)-1,2,3,4,5,6,7,9-octahidro-8,1,5-benzoxadiazacicloundecin-11-sulfonamida;

(2R)-N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)-4-metoxipiperidin-1-il)-benzoi)-5-metil-13-nitro-9-oxo-2-((fenilsulfanil)-metil)-1,2,3,4,5,6,7,9-octahidro-8,1,5-benzoxadiazacicloundecin-11-sulfonamida;

(2R)-N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)-metil)-piperazin-1-il)-benzoi)-5-metil-13-nitro-9-oxo-2-((fenilsulfanil)-metil)-1,2,3,4,5,6,7,9-octahidro-8,1,5-benzoxadiazacicloundecin-11-sulfonamida;

40 (2R)-N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)ciclohept-1-en-1-il)-metil)-piperazin-1-il)-benzoi)-5-metil-13-nitro-9-oxo-2-((fenilsulfanil)-metil)-1,2,3,4,5,6,7,9-octahidro-8,1,5-benzoxadiazacicloundecin-11-sulfonamida;

(2R)-N-(4-(4-(3,3-difenil-2-propenil)-piperazin-1-il)-benzoi)-5-metil-13-nitro-9-oxo-2-((fenilsulfanil)-metil)-1,2,3,4,5,6,7,9-octahidro-8,1,5-benzoxadiazacicloundecin-11-sulfonamida;

45 (2R)-N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)-piperazin-1-il)-benzoi)-5-metil-13-nitro-9-oxo-2-((fenilsulfanil)-metil)-1,2,3,4,5,6,7,9-octahidro-8,1,5-benzoxadiazacicloundecin-11-sulfonamida;

(2R)-5-metil-13-nitro-9-oxo-2-((fenilsulfanil)-metil)-N-(4-(4-(2-(trifluorometil)-bencil)-piperazin-1-il)-benzoi)-1,2,3,4,5,6,7,9-octahidro-8,1,5-benzoxadiazacicloundecin-11-sulfonamida;

(2R)-N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dietilciclohex-1-en-1-il)-metil)-piperazin-1-il)-benzoi)-5-metil-13-nitro-9-oxo-2-((fenilsulfanil)-metil)-1,2,3,4,5,6,7,9-octahidro-8,1,5-benzoxadiazacicloundecin-11-sulfonamida;

50 (2R)-N-(4-(4-((4-(4-clorofenil)-5,6-dihidro-2H-piran-3-il)-metil)-piperazin-1-il)-benzoi)-5-metil-13-nitro-9-oxo-2-((fenilsulfanil)-metil)-1,2,3,4,5,6,7,9-octahidro-8,1,5-benzoxadiazacicloundecin-11-sulfonamida;

(2R)-5-metil-13-nitro-9-oxo-N-(3-fenoxibenzoil)-2-((fenilsulfanil)-metil)-1,2,3,4,5,6,7,9-octahidro-8,1,5-benzoxadiazacicloundecin-11-sulfonamida; y

55 (2R)-N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-1-ciclohexen-1-il)-metil)-piperazin-1-il)-benzoi)-5-metil-14-nitro-10-oxo-2-((fenilsulfanil)-metil)-1,3,4,5,6,7,8,10-octahidro-2H-9,1,5-benzoxadiazaciclododecin-12-sulfonamida.

5. Una composición para el tratamiento de enfermedades durante las cuales se expresan una o más de una de la proteína Bcl-X_L antiapoptótica, la proteína Bcl-2 antiapoptótica o la proteína Bcl-w antiapoptótica, comprendiendo dicha composición un excipiente y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la reivindicación 1.

60

6. Un compuesto de la reivindicación 1 para uso en el tratamiento de enfermedades en un paciente, durante las cuales se expresan una o más de una de la proteína Bcl-X_L antiapoptótica, la proteína Bcl-2 antiapoptótica o la proteína Bcl-w antiapoptótica, administrando al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho compuesto.

65

7. El compuesto de la reivindicación 6 para uso en el tratamiento de enfermedades, en el que la enfermedad es cáncer o una enfermedad autoinmune en un paciente, durante las cuales se expresan una o más de una de la

proteína Bcl-X_L antiapoptótica, la proteína Bcl-2 antiapoptótica o la proteína Bcl-w antiapoptótica, administrando al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho compuesto.