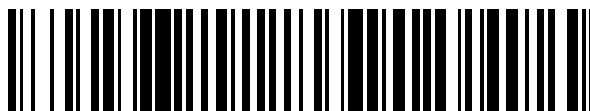


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 400 371**

51 Int. Cl.:

A61K 31/192 (2006.01)

C07C 15/12 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.07.2006 E 06774553 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.01.2013 EP 1904047**

54 Título: **Promotores de la apoptosis**

30 Prioridad:

07.07.2005 US 697123 P

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

09.04.2013

73 Titular/es:

**ABBOTT LABORATORIES (100.0%)
CHAD 0377/AP6A-1 100 ABBOTT PARK ROAD
ABBOTT PARK IL 60064-3500, US**

72 Inventor/es:

**WENDT, MICHAEL, D.;
SHEN, WANG;
DICKMAN, DANIEL, A.;
DING, HONG;
THOMAS, SHEELA, A.;
AUGERI, DAVID y
ELMORE, STEVEN, W.**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 400 371 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 la apoptosis

5 **Campo de la invención**

Esta invención se refiere a compuestos que inhiben la actividad de la proteína anti-apoptótica Mcl-1, a composiciones que contienen los compuestos y a dichos compuestos para su uso en el tratamiento de enfermedades durante las cuales se expresa la proteína Mcl-1.

10

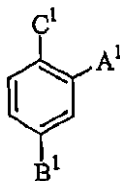
Antecedentes de la invención

La proteína Mcl-1 está asociada con varias enfermedades. Por lo tanto, en las técnicas terapéuticas existe la necesidad de compuestos que se unan a e inhiban la actividad de la proteína Mcl-1. Los documentos US 2002/055631, US2002/086887 y WO 02/24636 describen todos derivados de 4'-fluoro(1,1'-bifenil)-4-il carbonil bencenosulfonamida como inhibidores de BCL-X1 útiles para promover la apoptosis.

15

Sumario de la invención

20 Una realización de esta invención, por lo tanto, se refiere a compuestos que se unen a e inhiben la actividad de la proteína Mcl-1, teniendo los compuestos la fórmula (I),



(I),

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que

A¹ es A², A³ o A⁴;

25 A² es alquilo C₁-C₅, alquenido C₂-C₅-alquenido o alquinilo C₂-C₅, estando cada uno de los mismos sustituido con R¹;

A³ es OL¹R¹, NHL¹R¹, OL¹OR² o NBL¹NHSO₂R², en el que L¹ es alquileno C₁-C₄ o alquenileno C₃-C₄;

A⁴ es NHC(O)R¹, C(O)NHR¹, NHSO₂R¹ o

NHSO₂L²R¹ en el que es alquileno C₁-C₃ o alquenileno C₂-C₃;

R¹ es R² o R³;

30 R² es fenilo que está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{2A}, en el que R^{2A} es cicloalcano;

R³ es heteroarilo que está sin condensar o condensado con benceno;

B¹ es fenilo sustituido con un F;

C¹ es C²;

C² es C(O)OH;

35 en el que R² y R³ son

independientemente sin sustituir o sustituidos con uno, dos, tres, cuatro o cinco de R¹⁷, OR¹⁷, SR¹⁷, S(O)R¹⁷, SO₂R¹⁷,

C(O)R¹⁷, CO(O)R¹⁷, OC(O)R¹⁷, OC(O)OR¹⁷, NH₂, NHR¹⁷, N(R¹⁷)₂, NHC(O)R¹⁷, C(O)NH₂, C(O)NHR¹⁷, C(O)N(R¹⁷)₂,

C(O)NHOH, C(O)NHOR¹⁷, C(O)NHSO₂R¹⁷, C(O)NR¹⁷, NHSO₂R¹⁷, N(SO₂R¹⁷)₂, SO₂NH₂, SO₂NHR¹⁷, SO₂N(R¹⁷)₂,

40 C(O)H, C(O)OH, C(N)NH₂, C(N)NHR¹⁷, C(N)N(R¹⁷)₂, N=NR¹⁷, CNOH, CNOCH₃, OH, (O), N₃, NO₂, CF₃, CF₂CF₃, CF₂Cl, SO₂CF₃, SO₂CF₂CF₃, SO₂CF₂Cl, NHSO₂CF₃, NHSO₂CF₂CF₃, OCF₃, OCF₂CF₃, F, Cl, Br o I seleccionados

independientemente, en los que R¹⁷ es R¹⁸, R¹⁹, R²⁰ o R²¹;

R¹⁸ es fenilo que está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{18A}, en el que R^{18A} es cicloalcano,

cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

R¹⁹ es heteroarilo que está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{19A}, en el que R^{19A} es

45 cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

R²⁰ es cicloalquilo, cicloalquenido, heterocicloalquilo o heterocicloalquenido, estando cada uno de los mismos sin

condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{20A}, en el que R^{20A} es cicloalcano, cicloalqueno,

heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

R²¹ es alquilo, alquenido o alquinilo, estando cada uno de los mismos sin sustituir o sustituido con uno o dos de alquilo,

50 alquenido, alquinilo, R²², OR²², NHR²², SR²², S(O)R²² o SO₂R²² seleccionados independientemente;

R²² es fenilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenido, heterocicloalquilo o heterocicloalquenido, estando cada uno de los

mismos sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{22A}, en el que R^{22A} es cicloalcano, cicloalqueno,

heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

55 donde los restos cíclicos representados por R¹⁸, R^{18A}, R¹⁹, R^{19A}, R²⁰, R^{20A}, R²² y R^{22A} están independientemente sin

sustituir o sustituidos con uno, dos, tres, cuatro o cinco de R²³, OR²³, NHR²³, N(R²³)₂, SR²³, S(O)R²³ o SO₂R²³, CF₃,

CF₂CF₃, OH, NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂, N₃, NO₂, CF₃, CF₂CF₃, NHSO₂CF₃, NHSO₂CF₂CF₃, OCF₃, OCF₂CF₃, F, Cl, Br o I

seleccionados independientemente;

R²³ es fenilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenido, heterocicloalquilo, heterocicloalquenido o R²⁴;

R^{24} es alquilo, alqueno o alquino, estando cada uno de los mismos sin sustituir o sustituido con fenilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo o heterocicloalqueno.

- En otro aspecto, la presente divulgación se refiere a compuestos que tienen la fórmula (I), y sales, profármacos, sales de profármacos y metabolitos terapéuticamente aceptables, en la que
- 5 A^1 es A^2 , A^3 o A^4 ;
 A^2 es alquilo C_1-C_5 , alqueno C_2-C_5 o alquino C_2-C_5 , cada uno de los mismos está sustituido con R^1 y adicionalmente, sin sustituir o sustituido con uno o dos de OH;
 A^3 es OR^1 , NHR^1 , SR^1 , SO_2R^1 , $C(O)R^1$, L^1OR^1 , L^1NHR^1 , L^1SR^1 , $L^1SO_2R^1$, $L^1C(O)R^1$, OL^1R^1 , NHL^1R^1 , SL^1R^1 , $SO_2L^1R^1$ o $C(O)L^1R^1$, donde L^1 es alqueno C_1-C_3 o alquino C_3-C_4 ;
10 A^4 es $OC(O)R^1$, $C(O)OR^1$, $NHC(O)R^1$, $C(O)NHR^1$, $NHSO_2R^1$, SO_2NHR^1 , $L^2OC(O)R^1$, $L^2C(O)OR^1$, $L^2NHC(O)R^1$, $L^2C(O)NHR^1$, $L^2NHSO_2R^1$, $L^2SO_2NHR^1$, $OC(O)L^2R^1$, $C(O)OL^2R^1$, $NHC(O)L^2R^1$, $C(O)NHL^2R^1$, $NHSO_2L^2R^1$ o $SO_2NHL^2R^1$, donde L^2 es alqueno C_1-C_3 o alquino C_2-C_3 ;
 R^1 es R^2 , OR^2 , NHR^2 , SR^2 , SO_2R^2 , $NHSO_2R^2$, SO_2NHR^2 , R^3 , OR^3 , NHR^3 , SR^3 , SO_2R^3 , $NHSO_2R^3$, SO_2NHR^3 o R^4 ;
15 R^2 es fenilo que está sin condensar o condensado con benceno, heteroarilo o R^{2A} , en el que R^{2A} es cicloalcano;
 R^3 es heteroarilo que está sin condensar o condensado con benceno o heteroarilo;
 R^4 es cicloalquilo condensado con benceno;
 B^1 es fenilo sustituido con F;
 C^1 es $C(O)OH$;
- 20 en el que los restos cíclicos representados por R^2 , R^{2A} y R^3 están independientemente sin sustituir o sustituidos con uno o dos de R^{17} , OR^{17} , SR^{17} , SO_2R^{17} , NH_2 , NHR^{17} , $N(R^{17})_2$, $NHC(O)R^{17}$, $NHSO_2R^{17}$, $N(SO_2R^{17})_2$, $C(O)OH$, $N=NR^{17}$, OH , (O) , NO_2 , CF_3 , $NHSO_2CF_3$, F , Cl , Br o I seleccionados independientemente, donde R^{17} es R^{18} , R^{19} , R^{20} o R^{21} , R^{18} es fenilo o naftilo;
 R^{19} es heteroarilo que está sin condensar o condensado con benceno;
25 R^{20} es cicloalquilo o heterocicloalquilo;
 R^{21} es alquilo o alqueno, estando cada uno de los mismos sin sustituir o sustituido con uno o dos de alquilo, R^{22} , OR^{22} , SR^{22} seleccionados independientemente;
 R^{22} es fenilo, heteroarilo o cicloalquilo, estando cada uno de los mismos sin condensar o condensado con heteroarilo; donde los restos cíclicos representados por R^{18} , R^{19} , R^{20} y R^{22} están independientemente sin sustituir o sustituidos con uno, dos, tres o cuatro de R^{23} , OR^{23} , $N(R^{23})_2$, SR^{23} , OH o CF_3 ; R^{23} es fenilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo o R^{24} seleccionados independientemente;
30 R^{24} es alquilo o alqueno, estando cada uno de los mismos sin sustituir o sustituido con fenilo o cicloalquilo.

- Otro aspecto más de la presente divulgación se refiere a compuestos que tienen fórmula (I) y sales, profármacos, sales de profármacos y metabolitos terapéuticamente aceptables, donde A^1 es A^2 , A^3 , o A^4 ;
- 35 A^2 es alquilo C_1-C_5 , alqueno C_2-C_5 o alquino C_2-C_5 , estando cada uno de los mismos sustituido con R^1 y adicionalmente, sin sustituir o sustituido con uno o dos de OH;
 A^3 es OR^1 , NHR^1 , OL^1R^1 o NHL^1R^1 , donde L^1 alqueno C_1-C_4 o alquino C_3-C_4 ;
 A^4 es $NHC(O)R^1$, $C(O)NHR^1$, $NHSO_2R^1$, SO_2NHR^1 , $L^2NHC(O)R^1$, $L^2C(O)NHR^1$, $L^2NHSO_2R^1$, $L^2SO_2NHR^1$, $NHC(O)L^2R^1$, $C(O)NHL^2R^1$, $NHSO_2L^2R^1$ o $SO_2NHL^2R^1$, donde L^2 es alqueno C_1-C_3 o alquino C_2-C_3 ;
40 R^1 es R^2 , OR^2 , NHR^2 , SR^2 , SO_2R^2 , $NHSO_2R^2$, SO_2NHR^2 , R^3 , OR^3 , NHR^3 , SR^3 , SO_2R^3 , $NHSO_2R^3$, SO_2NHR^3 o R^4 ;
 R^2 es fenilo que está sin condensar o condensado con benceno, heteroarilo o R^{2A} , donde R^{2A} es cicloalcano;
 R^3 es heteroarilo que está sin condensar o condensado con benceno o heteroarilo;
 R^4 es cicloalquilo condensado con benceno;
- 45 B^1 es fenilo sustituido con F;
 C^1 es $C(O)OH$;

- Donde los restos cíclicos representados por R^2 , R^{2A} y R^3 están independientemente sin sustituir o sustituidos con uno o dos de R^{17} , OR^{17} , SR^{17} , SO_2R^{17} , NH_2 , NHR^{17} , $N(R^{17})_2$, $NHC(O)R^{17}$, $NHSO_2R^{17}$, $N(SO_2R^{17})_2$, $C(O)OH$, $N=NR^{17}$, OH , (O) , NO_2 , CF_3 , $NHSO_2CF_3$, F , Cl , Br o I seleccionados independientemente, donde
- 50 R^{17} es R^{18} , R^{19} , R^{20} o R^{21} ,
 R^{18} es fenilo o naftilo;
 R^{19} es heteroarilo que está sin condensar o condensado con benceno;
 R^{20} es cicloalquilo o heterocicloalquilo;
- 55 R^{21} es alquilo o alqueno, estando cada uno de los mismos sin sustituir o sustituido con uno o dos de alquilo, R^{22} , OR^{22} , SR^{22} seleccionados independientemente;
 R^{22} es fenilo, heteroarilo o cicloalquilo, estando cada uno de los mismos sin condensar o condensado con heteroarilo; donde los restos cíclicos representados por R^{18} , R^{19} , R^{20} y R^{22} están independientemente sin sustituir o sustituidos con uno, dos, tres o cuatro de R^{23} , OR^{23} , $N(R^{23})_2$, SR^{23} , OH o CF_3 seleccionados independientemente;
- 60 R^{23} es fenilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo o R^{24} ;
 R^{24} es alquilo o alqueno, estando cada uno de los mismos sin sustituir o sustituido con fenilo o cicloalquilo.

En otro aspecto más, la presente divulgación se refiere a

- 65 ácido 3-((E)-2-(1,1'-bifenil)-3-iletetil)-4'-fluoro(1,1'-bifenil)-4-carboxílico,
 ácido 3-(2-(1,1'-bifenil)-3-iletetil)-4'-fluoro(1,1'-bifenil)-4-carboxílico,

- ácido 3-((E)-2-(1,1'-bifenil)-2-iletetil)-4'-fluoro(1,1'-bifenil)-4-carboxílico,
 ácido 4'-fluoro-3-((E)-2-(4-(((4-(trifluorometil)fenil)sulfonil)amino)fenil)etenil)(1,1'-bifenil)-4-carboxílico,
 ácido 4'-fluoro-3-(2-(4-(((4-(trifluorometil)fenil)sulfonil)amino)fenil)etil)(1,1'-bifenil)-4-carboxílico,
 ácido 4'-fluoro-3-((E)-2-(8-(((trifluorometil)sulfonil)amino)-2-naftil)etenil)(1,1'-bifenil)-4-carboxílico,
 5 ácido 3-((E)-2-(8-amino-2-naftil)etenil)-4'-fluoro(1,1'-bifenil)-4-carboxílico,
 ácido 3-(2-(2-bencilfenil)etil)-4'-fluoro(1,1'-bifenil)-4-carboxílico,
 ácido 4'-fluoro-3-((E)-2-(4-(fenoximetil)fenil)etenil)(1,1'-bifenil)-4-carboxílico,
 ácido 4'-fluoro-3-((E)-2-(4-(fenoxifenil)etenil)(1,1'-bifenil)-4-carboxílico,
 ácido 4'-fluoro-3-((E)-2-(7-hidroxi-2-naftil)etenil)(1,1'-bifenil)-4-carboxílico,
 10 ácido 3-((E)-2-(6-(ciclohexilmetoxi)-2-naftil)etenil)-4'-fluoro(1,1'-bifenil)-4-carboxílico,
 ácido 3-((E)-2-(4-bencilfenil)etenil)-4'-fluoro(1,1'-bifenil)-4-carboxílico,
 ácido 4'-fluoro-3-((E)-2-(4'-propil(1,1'-bifenil)-4-il)etenil)(1,1'-bifenil)-4-carboxílico,
 ácido 4'-fluoro-3-((E)-2-(3-nitro(1,1'-bifenil)-4-il)etenil)(1,1'-bifenil)-4-carboxílico,
 ácido 4'-fluoro-3-((4-((2-quinolinilcarbonil)amino)fenil)etenil)(1,1'-bifenil)-4-carboxílico,
 15 ácido 4'-fluoro-3-((E)-2-(4-((4-(trifluorometil)bencil)amino)fenil)etenil)(1,1'-bifenil)-4-carboxílico,
 ácido 4'-fluoro-3-((E)-2-(4-(2-naftoilamino)fenil)etenil)(1,1'-bifenil)-4-carboxílico,
 ácido 4'-fluoro-3-(((3-(trifluorometil)fenil)sulfonil)amino)(1,1'-bifenil)-4-carboxílico,
 ácido 4'-fluoro-3-(((E)-2-feniletetil)sulfonil)amino)(1,1'-bifenil)-4-carboxílico,
 ácido 4'-fluoro-3-(((4-metilfenil)sulfonil)amino)(1,1'-bifenil)-4-carboxílico,
 20 ácido 4'-fluoro-3-(((4-vinilfenil)sulfonil)amino)(1,1'-bifenil)-4-carboxílico,
 ácido 4'-fluoro-3-(((4-(trifluorometil)fenil)sulfonil)amino)(1,1'-bifenil)-4-carboxílico,
 ácido 3-(((5-(dimetilamino)-2-naftil)sulfonil)amino)-4'-fluoro(1,1'-bifenil)-4-carboxílico,
 ácido 3-(((4-((E)-4-(dimetilamino)fenil)diazenil)fenil)sulfonil)amino)-4'-fluoro(1,1'-bifenil)-4-carboxílico,
 ácido 4'-fluoro-3-(((2-(4-piridinil)etil)sulfonil)amino)(1,1'-bifenil)-4-carboxílico,
 25 ácido 4'-fluoro-3-((2-tienilsulfonil)amino)(1,1'-bifenil)-4-carboxílico,
 ácido 3-(((4-((3-ciclohexilpropil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)amino)-4'-fluoro(1,1'-bifenil)-4-carboxílico,
 ácido 4'-fluoro-3-(((3-nitro-4-((2-(fenilsulfanil)etil)amino)fenil)sulfonil)amino)(1,1'-bifenil)-4-carboxílico,
 ácido 3-((2-(((4-cloro-3-nitrofenil)sulfonil)amino)etil)amino)-4'-fluoro(1,1'-bifenil)-4-carboxílico,
 ácido 3-((2-(((4-(ciclohexilmetil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)amino)-4'-fluoro(1,1'-bifenil)-4-carboxílico,
 30 ácido 3-((2-(((4-(2-ciclohexiletetil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)amino)etil)amino)-4'-fluoro(1,1'-bifenil)-4-carboxílico,
 ácido 3-((4-((3-ciclohexilpropil)amino)-3-nitrobenzil)amino)-4'-fluoro(1,1'-bifenil)-4-carboxílico,
 ácido 4'-fluoro-3-((2-(8-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftalenil)etil)amino)(1,1'-bifenil)-4-carboxílico,
 ácido 4'-fluoro-3-(3-(2-hidroxifenil)propoxi)(1,1'-bifenil)-4-carboxílico,
 ácido 4'-fluoro-3-(3-(5,6,7,8-tetrahidro-1-naftaleniloxi)propoxi)(1,1'-bifenil)-4-carboxílico y
 35 ácido 4'-fluoro-3-(((2E)-4-(1-naftil)-2-butenil)oxi)(1,1'-bifenil)-4-carboxílico
 ácido 4'-fluoro-3-(((4-(3-nitro-4-(2-propilfenoxi)benzoil)amino)(1,1'-bifenil)-4-carboxílico,
 ácido 3-(((4-(ciclohexilmetil)amino)-3-nitrobenzoil)amino)-4'-fluoro(1,1'-bifenil)-4-carboxílico,
 ácido 3-(((4-((1-adamantilmetil)amino)-3-nitrobenzoil)amino)-4'-fluoro(1,1'-bifenil)-4-carboxílico,
 ácido 4'-fluoro-3-(((3-nitro-4-((2-(fenilsulfanil)etil)amino)benzoil)amino)(1,1'-bifenil)-4-carboxílico,
 40 ácido 3-(((4-((2-(ciclohexilsulfanil)etil)amino)-3-nitrobenzoil)amino)-4'-fluoro(1,1'-bifenil)-4-carboxílico,
 ácido 4'-fluoro-3-(((3-nitro-4-((2-(fenilsulfanil)etil)amino)anilino)carbonil)(1,1'-bifenil)-4-carboxílico,
 ácido 3-(((4-((1-adamantilmetil)amino)-3-nitroanilino)carbonil)-4'-fluoro(1,1'-bifenil)-4-carboxílico,
 ácido 3-(((4-(ciclohexilmetil)amino)-3-nitroanilino)carbonil)-4'-fluoro(1,1'-bifenil)-4-carboxílico,
 ácido 4'-fluoro-3-(((5-hidroxi-2-naftil)amino)carbonil)(1,1'-bifenil)-4-carboxílico,
 45 ácido 4'-fluoro-3-(3-(6-hidroxi-2-naftil)propil)(1,1'-bifenil)-4-carboxílico,
 ácido 4'-fluoro-3-((1E)-4-(6-hidroxi-2-naftil)-1-butenil)(1,1'-bifenil)-4-carboxílico,
 ácido 4'-fluoro-3-(4-(6-hidroxi-2-naftil)butil)(1,1'-bifenil)-4-carboxílico,
 ácido 4'-fluoro-3-(5-(6-hidroxi-2-naftil)pentil)(1,1'-bifenil)-4-carboxílico,
 ácido 4'-fluoro-3-(5-(6-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftalenil)pentil)(1,1'-bifenil)-4-carboxílico,
 50 ácido 4'-fluoro-3-(((1E)-4-(7-metoxi-1-naftil)-1-butenil)(1,1'-bifenil)-4-carboxílico,
 ácido 4'-fluoro-3-(((1E)-4-(7-hidroxi-1-naftil)-1-butenil)(1,1'-bifenil)-4-carboxílico,
 ácido 4'-fluoro-3-(4-(7-metoxi-1-naftil)butil)(1,1'-bifenil)-4-carboxílico,
 ácido 4'-fluoro-3-(4-(7-hidroxi-1-naftil)butil)(1,1'-bifenil)-4-carboxílico,
 ácido 3-((E)-2-(3-(bencilamino)-4-((3-ciclohexilpropil)amino)fenil)etenil)-4'-fluoro(1,1'-bifenil)-4-carboxílico,
 55 ácido 3-((E)-2-(4-((3-ciclohexilpropil)amino)-3-nitrofenil)etenil)-4'-fluoro(1,1'-bifenil)-4-carboxílico,
 ácido 3-((E)-2-(1-(3-ciclohexilpropil)-1H-1,2,3-benzotriazol-5-il)etenil)-4'-fluoro(1,1'-bifenil)-4-carboxílico,
 ácido 3-((E)-2-(4-(ciclohexilamino)-3-nitrofenil)etenil)-4'-fluoro(1,1'-bifenil)-4-carboxílico,
 ácido 3-((E)-2-(4-(4-clorofenil)sulfanil)-3-nitrofenil)etenil)-4'-fluoro(1,1'-bifenil)-4-carboxílico,
 ácido 3-((E)-2-(4-(ciclohexilmetil)amino)-3-nitrofenil)etenil)-4'-fluoro(1,1'-bifenil)-4-carboxílico,
 60 ácido 4'-fluoro-3-((E)-2-(3-nitro-4-(1-piperidinil)fenil)etenil)(1,1'-bifenil)-4-carboxílico,
 ácido 4'-fluoro-3-((E)-2-(3-nitro-4-fenoxifenil)etenil)(1,1'-bifenil)-4-carboxílico,
 ácido 4'-fluoro-3-((E)-2-(3-nitro-4-(5,6,7,8-tetrahidro-1-naftaleniloxi)fenil)etenil)(1,1'-bifenil)-4-carboxílico,
 ácido 4'-fluoro-3-((E)-2-(4-((2-(1H-indol-2-il)etil)amino)-3-nitrofenil)etenil)(1,1'-bifenil)-4-carboxílico,
 ácido 3-((E)-2-(4-(bencil-2-feniletetil)amino)-3-nitrofenil)etenil)-4'-fluoro(1,1'-bifenil)-4-carboxílico,
 65 ácido 4'-fluoro-3-((E)-2-(3-nitro-4-((2-(fenilsulfanil)etil)amino)fenil)etenil)(1,1'-bifenil)-4-carboxílico,
 ácido 3-((E)-2-(4-(4-ciclopentilfenoxi)-3-nitrofenil)etenil)-4'-fluoro(1,1'-bifenil)-4-carboxílico,

- ácido 3-((E)-2-(4-(3-terc-butilfenoxi)-3-nitrofenil)etenil)-4'-fluoro(1,1'-bifenil)-4-carboxílico,
 ácido 4'-fluoro-3-((E)-2-(4-(2-(4-morfolinil)fenoxi)-3-nitrofenil)etenil)(1,1'-bifenil)-4-carboxílico,
 ácido 3-((E)-2-(4-(2-bencil-4-metilfenoxi)-3-nitrofenil)etenil)-4'-fluoro(1,1'-bifenil)-4-carboxílico,
 ácido 3-((E)-2-(4-(2-terc-butilfenoxi)-3-nitrofenil)etenil)-4'-fluoro(1,1'-bifenil)-4-carboxílico,
 5 ácido 4'-fluoro-3-((E)-2-(3-nitro-4-(2-(trifluorometil)fenoxi)fenil)etenil)(1,1'-bifenil)-4-carboxílico,
 ácido 3-((E)-2-(4-((1-ciclohexil-2-propenil)oxi)-3-nitrofenil)etenil)-4'-fluoro(1,1'-bifenil)-4-carboxílico,
 ácido 3-((E)-2-(4-((3-ciclohexilpropil)(3-fenilpropil)amino)-3-nitrofenil)etenil)-4'-fluoro(1,1'-bifenil)-4-carboxílico,
 ácido 4'-fluoro-3-((E)-2-(3-nitro-4-(1,2,3,4,4-tetrahidro-1-naftaleniloxi)fenil)etenil)(1,1'-bifenil)-4-carboxílico,
 ácido 3-((E)-2-(4-(4-ciclohexilbutoxi)-3-nitrofenil)etenil)-4'-fluoro(1,1'-bifenil)-4-carboxílico,
 10 ácido 4'-fluoro-3-((E)-2-(3-nitro-4-(4-fenilbutoxi)fenil)etenil)(1,1'-bifenil)-4-carboxílico,
 ácido 3-((E)-2-(4-(ciclohexiloxi)-3-nitrofenil)etenil)-4'-fluoro(1,1'-bifenil)-4-carboxílico,
 ácido 4'-fluoro-3-(2-(7-hidroxi-1-naftil)etil)(1,1'-bifenil)-4-carboxílico,
 ácido 4'-fluoro-3-(3-(8-hidroxi-2-naftil)propil)(1,1'-bifenil)-4-carboxílico,
 ácido 4'-fluoro-3-(3-(7-hidroxi-1-naftil)propil)(1,1'-bifenil)-4-carboxílico,
 15 ácido 4'-fluoro-3-((E)-2-(8-hidroxi-2-naftil)etenil)(1,1'-bifenil)-4-carboxilicacid,4'-fluoro-3-((E)-2-(7-hidroxi-1-naftil)etenil)
 (1,1'-bifenil)-4-carboxílico,
 ácido 4'-fluoro-3-((1E)-3-(8-hidroxi-2-naftil)-1-propenil)(1,1'-bifenil)-4-carboxílico,
 ácido 4'-fluoro-3-((1E)-3-(7-hidroxi-1-naftil)-1-propenil)(1,1'-bifenil)-4-carboxílico,
 20 ácido 4'-fluoro-3-(2-(8-hidroxi-2-naftil)etil)(1,1'-bifenil)-4-carboxílico,
 ácido 4'-fluoro-3-((E)-2-(6-hidroxi-2-naftil)etenil)(1,1'-bifenil)-4-carboxílico,
 ácido 4'-fluoro-3-(2-(6-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftalenil)etil)(1,1'-bifenil)-4-carboxílico,
 ácido 4'-fluoro-3-(2-(6-hidroxi-2-naftil)etil)(1,1'-bifenil)-4-carboxílico,
 ácido 4'-fluoro-3-(((7-hidroxi-1-naftil)amino)carbonil)(1,1'-bifenil)-4-carboxílico,
 ácido 4'-fluoro-3-((E)-2-(7-hidroxi-1-naftil)etenil)(1,1'-bifenil)-4-carboxílico,
 25 ácido 4'-fluoro-3-((E)-2-(7-metoxi-1-naftil)etenil)(1,1'-bifenil)-4-carboxílico,
 ácido 4'-fluoro-3-(((2E)-3-(8-hidroxi-2-naftil)-2-propenoil)amino)(1,1'-bifenil)-4-carboxílico,
 ácido 4'-fluoro-3-((8-hidroxi-2-naftoil)amino)(1,1'-bifenil)-4-carboxílico,
 ácido 4'-fluoro-3-((E)-2-(8-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftalenil)etenil)(1,1'-bifenil)-4-carboxílico,
 30 ácido 4'-fluoro-3-((E)-2-(8-hidroxi-2-naftil)etenil)(1,1'-bifenil)-4-carboxílico,
 ácido 3-((3,5-dimetoxi-2-naftoil)amino)-4'-fluoro(1,1'-bifenil)-4-carboxílico,
 ácido 4'-fluoro-3-((E)-2-(8-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftalenil)etenil)(1,1'-bifenil)-4-carboxílico,
 ácido 4'-fluoro-3-(((8-hidroxi-2-naftil)metil)amino)(1,1'-bifenil)-4-carboxílico,
 ácido 3-(1,2-dihidroxi-2-(8-hidroxi-2-naftil)etil)-4'-fluoro(1,1'-bifenil)-4-carboxílico,
 35 ácido 4'-fluoro-3-((3-(8-hidroxi-2-naftil)propanoil)amino)(1,1'-bifenil)-4-carboxílico,
 ácido 3-((E)-2-(4-bromo-3-carboxifenil)etenil)-4'-fluoro(1,1'-bifenil)-4-carboxílico,
 ácido 6-((E)-2-(4-carboxi-4'-fluoro(1,1'-bifenil)-3-il)etenil)-1-naftoico,
 ácido 6-(2-(4-carboxi-4'-fluoro(1,1'-bifenil)-3-il)etil)-1-naftoico,
 ácido 4'-fluoro-3-(((8-hidroxi-2-naftil)amino)carbonil)(1,1'-bifenil)-4-carboxílico,
 ácido 4'-fluoro-3-((2-(8-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftalenil)etil)amino)(1,1'-bifenil)-4-carboxílico,
 40 ácido 4'-fluoro-3-((8-hidroxi-2-naftil)etil)(1,1'-bifenil)-4-carboxílico,
 ácido 4'-fluoro-3-(2-((8-hidroxi-2-naftil)amino)-2-oxoetil)(1,1'-bifenil)-4-carboxílico,
 ácido 3-(((1,1'-bifenil)-4-ilsulfonil)amino)-4'-fluoro(1,1'-bifenil)-4-carboxílico,
 ácido 4'-fluoro-3-((2-naftilsulfonil)amino)(1,1'-bifenil)-4-carboxílico,
 ácido 4'-fluoro-3-((fenilsulfonil)amino)(1,1'-bifenil)-4-carboxílico,
 45 ácido 4'-fluoro-3-((1-naftilsulfonil)amino)(1,1'-bifenil)-4-carboxílico,
 ácido 4'-fluoro-3-(((8-hidroxi-2-naftil)acetil)amino)(1,1'-bifenil)-4-carboxílico,
 ácido 3-((E)-2-(4-(carboxi(hidroxi)metil)fenil)etenil)-4'-fluoro(1,1'-bifenil)-4-carboxílico,
 ácido 6-((E)-2-(4-carboxi-4'-fluoro(1,1'-bifenil)-3-il)etenil)-2-naftoico,
 ácido 4'-fluoro-3-((6-hidroxi-2-naftoil)amino)(1,1'-bifenil)-4-carboxílico,
 50 ácido 4'-fluoro-3-(2-(2-naftil)etil)(1,1'-bifenil)-4-carboxílico,
 ácido 3-(2-(4-(carboxi(hidroxi)metil)fenil)etil)-4'-fluoro(1,1'-bifenil)-4-carboxílico,
 ácido 6-(2-(4-carboxi-4'-fluoro(1,1'-bifenil)-3-il)etil)-2-naftoico,
 ácido 3-((E)-2-(4-carboxifenil)etenil)-4'-fluoro(1,1'-bifenil)-4-carboxílico,
 ácido 4'-fluoro-3-((E)-2-(6-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftalenil)etenil)(1,1'-bifenil)-4-carboxílico,
 55 ácido 3-(2-(4-carboxifenil)etil)-4'-fluoro(1,1'-bifenil)-4-carboxílico,
 ácido 4'-fluoro-3-((E)-2-(3-(((4-(trifluorometil)fenil)sulfonil)amino)fenil)etenil)(1,1'-bifenil)-4-carboxílico,
 ácido 4'-fluoro-3-(2-(3-(((4-(trifluorometil)fenil)sulfonil)amino)fenil)etil)(1,1'-bifenil)-4-carboxílico,
 ácido 4'-fluoro-3-(2-(6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftalenil)etil)(1,1'-bifenil)-4-carboxílico,
 ácido 4'-fluoro-3-(2-(4-((4-(trifluorometil)anilino)sulfonil)fenil)etil)(1,1'-bifenil)-4-carboxílico,
 60 ácido 4'-fluoro-3-((E)-2-(4-((4-(trifluorometil)anilino)sulfonil)fenil)etenil)(1,1'-bifenil)-4-carboxílico,
 ácido 4'-fluoro-3-((1E)-5-(6-hidroxi-2-naftil)-1-pentenil)(1,1'-bifenil)-4-carboxílico,
 ácido 4'-fluoro-3-(3-(6-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftalenil)propil)(1,1'-bifenil)-4-carboxílico,
 ácido 4'-fluoro-3-(4-(6-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftalenil)butil)(1,1'-bifenil)-4-carboxílico,
 ácido 4'-fluoro-3-((1E)-3-(6-hidroxi-2-naftil)-1-propenil)(1,1'-bifenil)-4-carboxílico,
 65 ácido 4'-fluoro-3-((2E)-3-(6-hidroxi-2-naftil)-2-propenil)(1,1'-bifenil)-4-carboxílico,
 ácido 4'-fluoro-3-(2-(8-(((4-metilfenil)sulfonil)amino)-2-naftil)etil)(1,1'-bifenil)-4-carboxílico,

- ácido 4'-fluoro-3-((E)-2-(8-(((4-metilfenil)sulfonyl)amino)-2-naftil)etenil)(1,1'-bifenil)-4-carboxílico,
 ácido 3-((E)-2-(1,1'-bifenil)-4-iletetil)-4'-fluoro(1,1'-bifenil)-4-carboxílico,
 ácido 3-(2-(1,1'-bifenil)-4-iletetil)-4'-fluoro(1,1'-bifenil)-4-carboxílico,
 5 ácido 3-((E)-2-(2-bencilfenil)etenil)-4'-fluoro(1,1'-bifenil)-4-carboxílico,
 ácido 4'-fluoro-3-((E)-2-(5-hidroxi-2-naftil)etenil)(1,1'-bifenil)-4-carboxílico,
 ácido 4'-fluoro-3-((E)-2-(5-hidroxi-1-naftil)etenil)(1,1'-bifenil)-4-carboxílico,
 ácido 4'-fluoro-3-((1E)-4-(6-hidroxi-1-naftil)-1-butenil)(1,1'-bifenil)-4-carboxílico,
 ácido 4'-fluoro-3-((1E)-4-(6-metoxi-1-naftil)-1-butenil)(1,1'-bifenil)-4-carboxílico,
 10 ácido 3-((E)-2-(3-(benciloxi)fenil)etenil)-4'-fluoro(1,1'-bifenil)-4-carboxílico,
 ácido 3-((E)-2-(9H-fluoren-2-il)etenil)-4'-fluoro(1,1'-bifenil)-4-carboxílico,
 ácido 3-((E)-2-(4-(benciloxi)fenil)etenil)-4'-fluoro(1,1'-bifenil)-4-carboxílico,
 ácido 3-((E)-2-(1,1'-bifenil)-4-iletetil)(1,1'-bifenil)-4-carboxílico,
 ácido 4'-fluoro-3-((E)-2-(2-nitro(1,1'-bifenil)-4-il)etenil)(1,1'-bifenil)-4-carboxílico,
 15 ácido 4'-fluoro-3-((E)-2-(1-((4-metilfenil)sulfonyl)-1H-indol-5-il)etenil)(1,1'-bifenil)-4-carboxílico,
 ácido 4'-fluoro-3-((E)-2-(1-((4-metilfenil)sulfonyl)-1H-indol-6-il)etenil)(1,1'-bifenil)-4-carboxílico,
 ácido 3-((E)-2-(4-ciclohexilfenil)etenil)-4'-fluoro(1,1'-bifenil)-4-carboxílico,
 ácido 4'-fluoro-3-((E)-2-(4'-fluoro(1,1'-bifenil)-4-il)etenil)(1,1'-bifenil)-4-carboxílico,
 ácido 4'-fluoro-3-((E)-2-(3-(4-fluorofenoxi)fenil)etenil)(1,1'-bifenil)-4-carboxílico,
 20 ácido 4'-fluoro-3-((E)-2-(1H-indol-6-il)etenil)(1,1'-bifenil)-4-carboxílico,
 ácido 4'-fluoro-3-((E)-2-(4-(2-metil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)metil)fenil)etenil)(1,1'-bifenil)-4-carboxílico,
 ácido 4'-fluoro-3-((E)-2-(1H-indol-5-il)etenil)(1,1'-bifenil)-4-carboxílico,
 ácido 3-((E)-2-(4-(4,6-diamino-1,3,5-triazin-2-il)fenil)etenil)-4'-fluoro(1,1'-bifenil)-4-carboxílico,
 ácido 3-((4-(4,6-diamino-1,3,5-triazin-2-il)fenil)etenil)-4'-fluoro(1,1'-bifenil)-4-carboxílico,
 25 ácido 4'-fluoro-3-((4-(2-metil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)metil)fenil)etenil)(1,1'-bifenil)-4-carboxílico,
 ácido 4'-fluoro-3-((E)-2-(4-((E)-2-feniletetil)fenil)etenil)(1,1'-bifenil)-4-carboxílico,
 ácido 4'-fluoro-3-(2-(4-(2-feniletetil)fenil)etil)(1,1'-bifenil)-4-carboxílico,
 ácido 4'-fluoro-3-(4-isoquinoliniletinil)(1,1'-bifenil)-4-carboxílico,
 30 ácido 4'-fluoro-3-(3-quinoliniletinil)(1,1'-bifenil)-4-carboxílico,
 ácido 4'-fluoro-3-(1H-indol-5-iletinil)(1,1'-bifenil)-4-carboxílico,
 ácido 3-((E)-2-(4-(1-benzotien-2-il)fenil)etenil)-4'-fluoro(1,1'-bifenil)-4-carboxílico,
 ácido 4'-fluoro-3-((E)-2-(4-(1H-imidazol-1-il)fenil)etenil)(1,1'-bifenil)-4-carboxílico,
 ácido 4'-fluoro-3-((3-(1-naftil)fenil)etinil)(1,1'-bifenil)-4-carboxílico,
 ácido 4'-fluoro-3-((4-(1-naftil)fenil)etinil)(1,1'-bifenil)-4-carboxílico,
 35 ácido 3-((3-bromofenil)etinil)-4'-fluoro(1,1'-bifenil)-4-carboxílico,
 ácido 3-((4-bromofenil)etinil)-4'-fluoro(1,1'-bifenil)-4-carboxílico,
 ácido 4'-fluoro-3-((4-(((4-(trifluorometil)fenil)sulfonyl)amino)fenil)etinil)(1,1'-bifenil)-4-carboxílico,
 ácido 4'-fluoro-3-((4-((4-(trifluorometil)benzoil)amino)fenil)etinil)(1,1'-bifenil)-4-carboxílico,
 ácido 3-((4-aminofenil)etinil)-4'-fluoro(1,1'-bifenil)-4-carboxílico,
 40 ácido 4'-fluoro-3-((4-(4-metilbenzoil)amino)fenil)etinil)(1,1'-bifenil)-4-carboxílico,
 ácido 3-((E)-2-(4-(4-butii-1-piperazinil)fenil)etenil)-4'-fluoro(1,1'-bifenil)-4-carboxílico,
 ácido 4'-fluoro-3-((E)-2-(3-nitro(1,1'-bifenil)-4-il)etenil)(1,1'-bifenil)-4-carboxílico,
 ácido 3-((4-(3,5-difluorobenzoil)amino)fenil)etinil)-4'-fluoro(1,1'-bifenil)-4-carboxílico,
 ácido 4'-fluoro-3-((E)-2-(4-(3-piridinil)fenil)etenil)(1,1'-bifenil)-4-carboxílico,
 45 ácido 4'-fluoro-3-((4-(2-naftoilamino)fenil)etinil)(1,1'-bifenil)-4-carboxílico,
 ácido 4'-fluoro-3-((4-(((4-metilfenil)sulfonyl)amino)fenil)etinil)(1,1'-bifenil)-4-carboxílico,
 ácido 3-((4-(bis((4-metilfenil)sulfonyl)amino)fenil)etinil)-4'-fluoro(1,1'-bifenil)-4-carboxílico,
 ácido 4'-fluoro-3-(2-(4-((2-quinolinilcarbonil)amino)fenil)etil)(1,1'-bifenil)-4-carboxílico,
 ácido 4'-fluoro-3-(2-(4-(2-naftoilamino)fenil)etil)(1,1'-bifenil)-4-carboxílico,
 50 ácido 4'-fluoro-3-((4-(2-furil)fenil)etinil)(1,1'-bifenil)-4-carboxílico,
 ácido 4'-fluoro-3-((3-(2-furil)fenil)etinil)(1,1'-bifenil)-4-carboxílico,
 ácido 4'-fluoro-3-((4-(3-piridinil)fenil)etinil)(1,1'-bifenil)-4-carboxílico,
 ácido 4'-fluoro-3-((3-(3-piridinil)fenil)etinil)(1,1'-bifenil)-4-carboxílico,
 ácido 4'-fluoro-3-((3-(3-furil)fenil)etinil)(1,1'-bifenil)-4-carboxílico,
 55 ácido 4'-fluoro-3-((4-(3-furil)fenil)etinil)(1,1'-bifenil)-4-carboxílico,
 ácido 4'-fluoro-3-((4-(4-piridinil)fenil)etinil)(1,1'-bifenil)-4-carboxílico,
 ácido 4'-fluoro-3-((3-(2-piridinil)fenil)etinil)(1,1'-bifenil)-4-carboxílico,
 ácido 4'-fluoro-3-((3-(4-piridinil)fenil)etinil)(1,1'-bifenil)-4-carboxílico,
 ácido 3-((E)-2-(4-(ciclohexilamino)-3-nitrofenil)etenil)-4'-fluoro(1,1'-bifenil)-4-carboxílico,
 60 ácido 4'-fluoro-3-(2-(4-(3-piridinil)fenil)etil)(1,1'-bifenil)-4-carboxílico,
 ácido 3-((E)-2-(4-amino-3-nitrofenil)etenil)-4'-fluoro(1,1'-bifenil)-4-carboxílico,
 ácido 4'-fluoro-3-((E)-2-(2-fluoro(1,1'-bifenil)-4-il)etenil)(1,1'-bifenil)-4-carboxílico,
 ácido 4'-fluoro-3-((E)-2-(4-((2-quinolinilcarbonil)amino)fenil)etenil)(1,1'-bifenil)-4-carboxílico,
 ácido 3-((1,1'-bifenil)-3-iletinil)-4'-fluoro(1,1'-bifenil)-4-carboxílico,
 65 ácido 4'-fluoro-3-((3-(4-(trifluorometil)bencil)amino)fenil)etinil)(1,1'-bifenil)-4-carboxílico,
 ácido 4'-fluoro-3-((3-(2-naftoilamino)fenil)etinil)(1,1'-bifenil)-4-carboxílico,

- ácido 3-((E)-2-(4-((1-ciclohexil)amino)-3-nitrofenil)etenil)-4'-difluoro(1,1'-bifenil)-4-carboxílico,
 ácido 4'-fluoro-3-((Z)-2-(4-((4-(trifluorometil)bencil)amino)fenil)etenil)(1,1'-bifenil)-4-carboxílico,
 ácido 4'-fluoro-3-2-(4-((4-(trifluorometil)bencil)amino)fenil)etenil)(1,1'-bifenil)-4-carboxílico,
 ácido 3-((1,1'-bifenil)-4-iletinil)-4'-fluoro(1,1'-bifenil)-4-carboxílico,
 5 ácido 3-((E)-2-(4-((2-ciclohexil)amino)-3-nitrofenil)etenil)-4'-fluoro(1,1'-bifenil)-4-carboxílico,
 ácido 4'-fluoro-3-((E)-2-(3-nitro-4-(5,6,7,8-tetrahidro-1-naftalenilamino)fenil)etenil)(1,1'-bifenil)-4-carboxílico,
 ácido 4'-fluoro-3-((E)-2-(3-nitro-4-((2-fenil)amino)fenil)etenil)(1,1'-bifenil)-4-carboxílico,
 ácido 3-((E)-2-(4-(2-cicloheptilamino)-3-nitrofenil)etenil)-4'-fluoro(1,1'-bifenil)-4-carboxílico,
 ácido 3-((2-(((4-(ciclohexil)amino)-3-nitrofenil)sulfonyl)amino)etil)amino)-4'-fluoro(1,1'-bifenil)-4-carboxílico,
 10 ácido 4'-fluoro-3-((E)-2-(6-fenoxi-2-naftil)etenil)(1,1'-bifenil)-4-carboxílico,
 ácido 4'-fluoro-3-((E)-2-(4-(2-isopropoxifenoxi)-3-nitrofenil)etenil)(1,1'-bifenil)-4-carboxílico,
 ácido 4'-fluoro-3-((2-(((3-nitro-4-((2-(fenilsulfanil)etil)amino)fenil)sulfonyl)amino)etil)amino)(1,1'-bifenil)-4-carboxílico,
 ácido 3-((E)-2-(4-(2,3-dimetoxifenoxi)-3-nitrofenil)etenil)-4'-fluoro(1,1'-bifenil)-4-carboxílico,
 ácido 3-((E)-2-(4-(2-((Z)-2-butenil)fenoxi)-3-nitrofenil)etenil)-4'-fluoro(1,1'-bifenil)-4-carboxílico,
 15 ácido 3-((E)-2-(4-(2-(benciloxi)fenoxi)-3-nitrofenil)etenil)-4'-fluoro(1,1'-bifenil)-4-carboxílico,
 ácido 4'-fluoro-3-((E)-2-(3-nitro-4-(2-propilfenoxi)fenil)etenil)(1,1'-bifenil)-4-carboxílico,
 ácido 3-((E)-2-(4-(4-cloro-2-ciclohexilfenoxi)-3-nitrofenil)etenil)-4'-fluoro(1,1'-bifenil)-4-carboxílico,
 ácido 4'-fluoro-3-((E)-2-(4-(2-(metilsulfanil)fenoxi)-3-nitrofenil)etenil)(1,1'-bifenil)-4-carboxílico,
 ácido 3-((E)-2-(4-(1-adamantilmetil)amino)-3-nitrofenil)etenil)-4'-fluoro(1,1'-bifenil)-4-carboxílico,
 20 ácido 4'-fluoro-3-((E)-2-(3-nitro-4-(5,6,7,8-tetrahidro-2-naftaleniloxi)fenil)etenil)(1,1'-bifenil)-4-carboxílico,
 ácido 4'-fluoro-3-((E)-2-(3-nitro-4-(4-fenil-1-piperazinil)fenil)etenil)(1,1'-bifenil)-4-carboxílico,
 ácido 3-((E)-2-(4-(dibutilamino)-3-nitrofenil)etenil)-4'-fluoro(1,1'-bifenil)-4-carboxílico,
 ácido 3-((E)-2-(4-(3,5-diterc-butilfenoxi)-3-nitrofenil)etenil)-4'-fluoro(1,1'-bifenil)-4-carboxílico,
 ácido 4'-fluoro-3-((E)-2-(4-(2-isopropilfenoxi)-3-nitrofenil)etenil)(1,1'-bifenil)-4-carboxílico,
 25 ácido 3-((4-(2-terc-butilfenoxi)-3-nitrobenzoi)amino)-4'-fluoro(1,1'-bifenil)-4-carboxílico,
 ácido 4-((4-(2-terc-butilfenoxi)-3-nitrobenzoi)amino)-4'-fluoro(1,1'-bifenil)-3-carboxílico,
 ácido 4'-fluoro-3-((E)-2-(4-(2-hidroxifenoxi)-3-nitrofenil)etenil)(1,1'-bifenil)-4-carboxílico,
 ácido 4'-fluoro-3-((E)-2-(3-nitro-4-(octilamino)fenil)etenil)(1,1'-bifenil)-4-carboxílico,
 ácido 4'-fluoro-3-((E)-2-(4-(2-fluorofenoxi)-3-nitrofenil)etenil)(1,1'-bifenil)-4-carboxílico,
 30 ácido 4'-fluoro-3-((E)-2-(3-nitro-4-((5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-1-naftalenil)oxi)fenil)etenil)(1,1'-bifenil)-4-
 carboxílico,
 ácido 3-((E)-2-(4-((5,5-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-1-naftalenil)oxi)-3-nitrofenil)etenil)-4'-fluoro(1,1'-bifenil)-4-carboxílico,
 ácido 3-((E)-2-(4-(diciclohexilmetoxi)-3-nitrofenil)etenil)-4'-fluoro(1,1'-bifenil)-4-carboxílico,
 y sales terapéuticamente aceptables.
 35
- Otro aspecto más de la presente descripción se refiere a composiciones para tratar enfermedades durante las cuales se expresa la proteína anti-apoptótica Mcl-1, comprendiendo dichas composiciones un excipiente y una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto que tiene fórmula (I).
- 40 Otro aspecto más de la presente descripción se refiere a un compuesto de fórmula (I) para tratar enfermedades, en un paciente, durante las cuales se expresa la proteína anti-apoptótica Mcl-1, comprendiendo dichos métodos administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto que tiene fórmula (I).
- Otra realización más se refiere a composiciones para tratar cáncer de vejiga, cáncer cerebral, cáncer de mama, cáncer de médula ósea, cáncer cervical, leucemia linfocítica crónica, cáncer colorrectal, cáncer esofágico, cáncer hepatocelular, leucemia linfoblástica, linfoma folicular, neoplasias linfoides de origen de células T o células B, melanoma, leucemia mielógena, mieloma, cáncer oral, cáncer de ovario, cáncer pulmonar no microcítico, cáncer de próstata, cáncer pulmonar microcítico y cáncer de bazo, comprendiendo dichas composiciones un excipiente y una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de acuerdo con la reivindicación 1. Otra realización más se refiere a un compuesto de la reivindicación 1 para tratar cáncer de vejiga, cáncer cerebral, cáncer de mama, cáncer de médula ósea, cáncer cervical, leucemia linfocítica crónica, cáncer colorrectal, cáncer esofágico, cáncer hepatocelular, leucemia linfoblástica, linfoma folicular, neoplasias linfoides de origen de células T o células B, melanoma, leucemia mielógena, mieloma, cáncer oral, cáncer de ovario, cáncer pulmonar no microcítico, cáncer de próstata, cáncer pulmonar microcítico y cáncer de bazo en un paciente.
 55
- Otro aspecto más de la presente descripción se refiere a composiciones para tratar enfermedades, en un paciente, durante las cuales se expresa la proteína anti-apoptótica Mcl-1, comprendiendo dichas composiciones un excipiente y una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto que tiene fórmula (I) y una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente terapéutico adicional o más de un agente terapéutico adicional.
 60
- Otro aspecto más de la presente descripción se refiere a un compuesto de fórmula (I) para tratar enfermedades, en un paciente, durante las cuales se expresa la proteína anti-apoptótica Mcl-1, comprendiendo dichos métodos administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto que tiene fórmula (I) y una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente terapéutico adicional o más de un agente terapéutico adicional.

Otro aspecto más de la presente descripción se refiere a composiciones para tratar el cáncer de vejiga, cáncer cerebral, cáncer de mama, cáncer de médula ósea, cáncer cervical, leucemia linfocítica crónica, cáncer colorrectal, cáncer esofágico, cáncer hepatocelular, leucemia linfoblástica, linfoma folicular, neoplasias linfoides de origen de células T o células B, melanoma, leucemia mielógena, mieloma, cáncer oral, cáncer de ovario, cáncer pulmonar no microcítico, cáncer de próstata, cáncer pulmonar microcítico o cáncer de bazo, comprendiendo dichas composiciones un excipiente y una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto que tiene fórmula (I) y una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente terapéutico adicional o más de un agente terapéutico adicional.

Otro aspecto más de la presente descripción se refiere a un compuesto de fórmula (I) para tratar el cáncer de vejiga, cáncer cerebral, cáncer de mama, cáncer de médula ósea, cáncer cervical, leucemia linfocítica crónica, cáncer colorrectal, cáncer esofágico, cáncer hepatocelular, leucemia linfoblástica, linfoma folicular, neoplasias linfoides de origen de células T o células B, melanoma, leucemia mielógena, mieloma, cáncer oral, cáncer de ovario, cáncer pulmonar no microcítico, cáncer de próstata, cáncer pulmonar microcítico o cáncer de bazo en un paciente, comprendiendo dichos métodos administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto que tiene fórmula (I) y una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente terapéutico adicional o más de un agente terapéutico adicional.

Descripción detallada de la invención

En el presente documento, se representan restos variables de compuestos mediante identificadores (letras mayúsculas con superíndices numéricos y/o alfabéticos) y pueden incorporarse específicamente.

Debe entenderse que se mantienen las valencias propias para todos los restos y combinaciones de los mismos, dichos restos monovalentes que tienen más de un átomo están unidos a través de sus extremos izquierdos, y dichos restos divalentes están representados de izquierda a derecha.

También debe entenderse que una realización específica de un resto variable puede ser igual o diferente que otra realización específica que tenga el mismo identificador.

La expresión "resto cíclico", como se usa en el presente documento, se refiere a benceno, cicloalcano, cicloalquilo, cicloalqueno, cicloalquenilo, heteroareno, heteroarilo, heterocicloalcano, heterocicloalquilo, heterocicloalqueno, heterocicloalquenilo y fenilo.

El término "cicloalcano", como se usa en el presente documento, se refiere a cicloalcano C₃, cicloalcano C₄, cicloalcano C₅, cicloalcano C₆, cicloalcano C₇, cicloalcano C₈, cicloalcano C₉ y cicloalcano C₁₀.

El término "cicloalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a cicloalquilo C₃, cicloalquilo C₄, cicloalquilo C₅, cicloalquilo C₆, cicloalquilo C₇, cicloalquilo C₈, cicloalquilo C₉ y cicloalquilo C₁₀.

El término "cicloalqueno", como se usa en el presente documento, se refiere a cicloalqueno C₄, cicloalqueno C₅, cicloalqueno C₆, cicloalqueno C₇, cicloalqueno C₈, cicloalqueno C₉ y cicloalqueno C₁₀.

El término "cicloalquenilo", como se usa en el presente documento, se refiere a cicloalquenilo C₃, cicloalquenilo C₄, cicloalquenilo C₅, cicloalquenilo C₆, cicloalquenilo C₇, cicloalquenilo C₈, cicloalquenilo C₉ y cicloalquenilo C₁₀.

El término "heteroareno", como se usa en el presente documento, se refiere a furano, imidazol, isotiazol, isoxazol, 1,2,3-oxadiazol, 1,2,5-oxadiazol, oxazol, pirazina, pirazol, piridazina, piridina, pirimidina, pirrol, tiazol, tiofeno, triazina y 1,2,3-triazol.

El término "heteroarilo", como se usa en el presente documento, se refiere a 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.

El término "heterocicloalcano", como se usa en el presente documento, se refiere un cicloalcano que tiene uno, dos o tres restos CH₂ reemplazados por O, S, S(O), SO₂ o NH seleccionados independientemente, y uno o dos restos CH sin reemplazar o reemplazados por N, y también se refiere a cicloalcano que tiene uno, dos o tres restos CH₂ sin reemplazar o reemplazados por O, S, S(O), SO₂ o NH seleccionados independientemente, y uno o dos restos CH reemplazados por N.

El término "heterocicloalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere un cicloalquilo que tiene uno, dos o tres restos CH₂ reemplazados por O, S, S(O), SO₂ o NH seleccionados independientemente, y uno o dos restos CH sin reemplazar o reemplazados por N, y también se refiere a cicloalquilo que tiene uno, dos o tres restos CH₂ sin reemplazar o reemplazados por O, S, S(O), SO₂ o NH seleccionados independientemente, y uno o dos restos CH reemplazados por N.

- 5 El término "heterocicloalqueno", como se usa en el presente documento, se refiere a cicloalqueno que tiene uno, dos o tres restos CH₂ reemplazados por O, S, S(O), SO₂ o NH seleccionados independientemente, y uno o dos restos CH sin reemplazar o reemplazados por N, y también se refiere a cicloalqueno que tiene uno, dos o tres restos CH₂ reemplazar o reemplazados por O, S, S(O), SO₂ o NH seleccionados independientemente, y uno o dos restos CH reemplazados por N.
- 10 El término "heterocicloalqueniilo", como se usa en el presente documento, se refiere a cicloalqueniilo que tiene uno, dos o tres restos CH₂ reemplazados por O, S, S(O), SO₂ o NH seleccionados independientemente y uno o dos restos CH sin reemplazar o reemplazados por N, y también se refiere a cicloalqueniilo que tiene uno, dos o tres restos CH₂ sin reemplazar o reemplazados por O, S, S(O), SO₂ o NH seleccionados independientemente y uno o dos restos CH reemplazados por N.
- 15 El término "alqueniilo", como se usa en el presente documento, se refiere un alqueniilo C₂, alqueniilo C₃, alqueniilo C₄, alqueniilo C₅ y alqueniilo C₆.
- La expresión "alqueniilo C₂-C₅", como se usa en el presente documento, se refiere a alqueniilo C₂, alqueniilo C₃, alqueniilo C₄ y alqueniilo C₅.
- 20 La expresión "alqueniileno C₂-C₃", como se usa en el presente documento, se refiere un alqueniileno C₂ y alqueniileno C₃.
- El término "alquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a alquilo C₁, alquilo C₂, alquilo C₃, alquilo C₄, alquilo C₅ y alquilo C₆.
- 25 La expresión "alquilo C₁-C₅", como se usa en el presente documento, se refiere a alquilo C₁, alquilo C₂, alquilo C₃, alquilo C₄ y alquilo C₅.
- La expresión "alquilenilo C₁-C₃", como se usa en el presente documento, se refiere a alquilenilo C₁, alquilenilo C₂ y alquilenilo C₃.
- 30 La expresión "alquilenilo C₁-C₄", como se usa en el presente documento, se refiere a alquilenilo C₁, alquilenilo C₂, alquilenilo C₃ y alquilenilo C₄.
- El término "alquinilo", como se usa en el presente documento, se refiere a alquinilo C₂, alquinilo C₃, alquinilo C₄, alquinilo C₅ y alquinilo C₆.
- 35 La expresión "alquinilo C₂-C₅", como se usa en el presente documento, se refiere a alquinilo C₂, alquinilo C₃, alquinilo C₄ y alquinilo C₅.
- 40 La expresión "alqueniilo C₂", como se usa en el presente documento, se refiere a etenilo (vinilo).
- La expresión "alqueniilo C₃", como se usa en el presente documento, se refiere a 1-propen-1-ilo, 1-propen-2-ilo (isopropeniilo) y 1-propen-3-ilo (alilo).
- 45 La expresión "alqueniilo C₄", como se usa en el presente documento, se refiere a 1-buten-1-ilo, 1-buten-2-ilo, 1,3-butadien-1-ilo, 1,3-butadien-2-ilo, 2-buten-1-ilo, 2-buten-2-ilo, 3-buten-1-ilo, 3-buten-2-ilo, 2-metil-1-propen-1-ilo y 2-metil-2-propen-1-ilo.
- 50 La expresión "alqueniilo C₅", como se usa en el presente documento, se refiere a 2-metileno-3-buten-1-ilo, 2-metilenobut-1-ilo, 2-metil-1-buten-1-ilo, 2-metil-1,3-butadien-1-ilo, 2-metil-2-buten-1-ilo, 2-metil-3-buten-1-ilo, 2-metil-3-buten-2-ilo, 3-metil-1-buten-1-ilo, 3-metil-1-buten-2-ilo, 3-metil-1,3-butadien-1-ilo, 3-metil-1,3-butadien-2-ilo, 3-metil-2-buten-1-ilo, 3-metil-2-buten-2-ilo, 3-metil-3-buten-1-ilo, 3-metil-3-buten-2-ilo, 1-penten-1-ilo, 1-penten-2-ilo, 1-penten-3-ilo, 1,3-penta-dien-1-ilo, 1,3-penta-dien-2-ilo, 1,3-pentadien-3-ilo, 1,4-pentadien-1-ilo, 1,4-pentadien-2-ilo, 1,4-pentadien-3-ilo, 2-penten-1-ilo, 2-penten-2-ilo, 2-penten-3-ilo, 2,4-pentadien-1-ilo, 2,4-pentadien-2-ilo, 3-penten-1-ilo, 3-penten-2-ilo, 4-penten-1-ilo y 4-penten-2-ilo.
- 55 El término "alqueniilo C₆", como se usa en el presente documento, se refiere a 2,2-dimetil-3-buten-1-ilo, 2,3-dimetil-1-buten-1-ilo, 2,3-dimetil-1,3-butadien-1-ilo, 2,3-dimetil-2-buten-1-ilo, 2,3-dimetil-3-buten-1-ilo, 2,3-dimetil-3-buten-2-ilo, 3,3-dimetil-1-buten-1-ilo, 3,3-dimetil-1-buten-2-ilo, 2-etenil-1,3-butadien-1-ilo, 2-etenil-2-buten-1-ilo, 2-etil-1-buten-1-ilo, 2-etil-1,3-butadien-1-ilo, 2-etil-2-buten-1-ilo, 2-etil-3-buten-1-ilo, 1-hexen-1-ilo, 1-hexen-2-ilo, 1-hexen-3-ilo, 1,3-hexadien-1-ilo, 1,3-hexadien-2-ilo, 1,3-hexadien-3-ilo, 1,3,5-hexatrien-1-ilo, 1,3,5-hexatrien-2-ilo, 1,3,5-hexatrien-3-ilo, 1,4-hexadien-1-ilo, 1,4-hexadien-2-ilo, 1,4-hexadien-3-ilo, 1,5-hexadien-1-ilo, 1,5-hexadien-2-ilo, 1,5-hexadien-3-ilo, 2-hexen-1-ilo, 2-hexen-2-ilo, 2-hexen-3-ilo, 2,4-hexadien-1-ilo, 2,4-hexadien-2-ilo, 2,4-hexadien-3-ilo, 2,5-hexadien-1-ilo, 2,5-hexadien-2-ilo, 2,5-hexadien-3-ilo, 3-hexen-1-ilo, 3-hexen-2-ilo, 3-hexen-3-ilo, 3,5-hexadien-1-ilo, 3,5-hexadien-2-ilo, 3,5-hexadien-3-ilo, 4-hexen-1-ilo, 4-hexen-2-ilo, 4-hexen-3-ilo, 5-hexen-1-ilo, 5-hexen-2-ilo, 5-hexen-3-ilo, 2-metileno-3-metil-3-buten-1-ilo, 2-metileno-3-metilbut-1-ilo, 2-metileno-3-penten-1-ilo, 2-metileno-4-penten-1-ilo,
- 60
- 65

- 2-metilenopent-1-ilo, 2-metilenopent-3-ilo, 3-metileno-1-penten-1-ilo, 3-metileno-1-penten-2-ilo, 3-metilenopent-1-ilo, 3-metileno-1,4-pentadien-1-ilo, 3-metileno-1,4-pentadien-2-ilo, 3-metileno-pent-2-ilo, 2-metil-1-penten-1-ilo, 2-metil-1-penten-3-ilo, 2-metil-1,3-pentadien-1-ilo, 2-metil-1,3-pentadien-3-ilo, 2-metil-1,4-pentadien-1-ilo, 2-metil-1,4-pentadien-3-ilo, 2-metil-2-penten-1-ilo, 2-metil-2-penten-3-ilo, 2-metil-2,4-pentadien-1-ilo, 2-metil-2,4-pentadien-3-ilo, 2-metil-3-penten-1-ilo, 2-metil-3-penten-2-ilo, 2-metil-3-penten-3-ilo, 2-metil-4-penten-1-ilo, 2-metil-4-penten-2-ilo, 2-metil-4-penten-3-ilo, 3-metil-1-penten-1-ilo, 3-metil-1-penten-2-ilo, 3-metil-1,3-pentadien-1-ilo, 3-metil-1,3-pentadien-2-ilo, 3-metil-1,4-pentadien-1-ilo, 3-metil-1,4-pentadien-2-ilo, 3-metil-2-penten-1-ilo, 3-metil-2-penten-2-ilo, 3-metil-2,4-pentadien-1-ilo, 3-metil-2,4-pentadien-2-ilo, 3-metil-2,4-pentadien-3-ilo, 4-metil-1-penten-1-ilo, 4-metil-1-penten-2-ilo, 4-metil-1-penten-3-ilo, 4-metil-1,3-pentadien-1-ilo, 4-metil-1,3-pentadien-2-ilo, 4-metil-1,3-pentadien-3-ilo, 4-metil-1,4-pentadien-1-ilo, 4-metil-1,4-pentadien-2-ilo, 4-metil-1,4-pentadien-3-ilo, 4-metileno-2-penten-3-ilo, 4-metil-2-penten-1-ilo, 4-metil-2-penten-2-ilo, 4-metil-2-penten-3-ilo, 4-metil-2,4-pentadien-1-ilo, 4-metil-2,4-pentadien-2-ilo, 4-metil-3-penten-1-ilo, 4-metil-3-penten-2-ilo, 4-metil-3-penten-3-ilo, 4-metil-4-penten-1-ilo y 4-metil-4-penten-2-ilo.
- 15 La expresión "alquencileno C₂", como se usa en el presente documento, se refiere a eten-1,2-ileno, estando los extremos del mismo unidos a átomos diferentes.
- La expresión "alquencileno C₃", como se usa en el presente documento, se refiere a prop-1-en-1,3-ileno y prop-2-en-1,3-ileno, estando los extremos del mismo unidos a átomos diferentes.
- 20 La expresión "alquencileno C₄", como se usa en el presente documento, se refiere a but-1-en-1,4-ileno, but-2-en-1,4-ileno y buta-1,3-dien-1,4-ileno, estando los extremos del mismo unidos a átomos diferentes.
- La expresión "alquilo C₁", como se usa en el presente documento, se refiere a metilo.
- 25 La expresión "alquilo C₂", como se usa en el presente documento, se refiere a etilo.
- La expresión "alquilo C₃", como se usa en el presente documento, se refiere a prop-1-ilo y prop-2-ilo (isopropilo).
- 30 La expresión "C₄-alquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a but-1-ilo, but-2-ilo, 2-metilprop-1-ilo y 2-metilprop-2-ilo (terc-butilo).
- La expresión "alquilo C₅", como se usa en el presente documento, se refiere a 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.
- 35 La expresión "alquilo C₆", como se usa en el presente documento, se refiere a 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.
- 40 La expresión "alquencileno C₂", como se usa en el presente documento, se refiere a etil-1,2-eno, estando los extremos del mismo unidos a átomos diferentes.
- La expresión "alquencileno C₃", como se usa en el presente documento, se refiere a propil-1,3-eno, estando los extremos del mismo unidos a átomos diferentes.
- 45 La expresión "alquencileno C₄", como se usa en el presente documento, se refiere a butil-1,4-eno, estando los extremos del mismo unidos a átomos diferentes.
- 50 La expresión "alquencileno C₂", como se usa en el presente documento, se refiere a etinilo (acetilenilo).
- La expresión "alquencileno C₃", como se usa en el presente documento, se refiere a 1-propin-1-ilo y 2-propin-1-ilo (propargilo).
- 55 La expresión "alquencileno C₄", como se usa en el presente documento, se refiere a 1-butin-1-ilo, 1,3-butadiin-1-ilo, 2-butin-1-ilo, 3-butin-1-ilo y 3-butin-2-ilo.
- La expresión "alquencileno C₅", como se usa en el presente documento, se refiere a 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.
- 60 La expresión "alquencileno C₆", como se usa en el presente documento, se refiere a 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,
- 65

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.

- 5 La expresión "cicloalcano C₄", como se usa en el presente documento, se refiere a ciclobutano.
- La expresión "cicloalcano C₅", como se usa en el presente documento, se refiere a ciclopentano.
- La expresión "cicloalcano C₆", como se usa en el presente documento, se refiere a ciclohexano.
- 10 La expresión "cicloalcano C₇", como se usa en el presente documento, se refiere a cicloheptano.
- La expresión "cicloalcano C₈", como se usa en el presente documento, se refiere a ciclooctano.
- 15 La expresión "cicloalcano C₉", como se usa en el presente documento, se refiere a ciclononano.
- La expresión "cicloalcano C₁₀", como se usa en el presente documento, se refiere a ciclodecano.
- La expresión "cicloalqueno C₅", como se usa en el presente documento, se refiere a ciclopenteno y 1,3-ciclopentadieno.
- 20 La expresión "cicloalqueno C₆", como se usa en el presente documento, se refiere a ciclohexeno, 1,3-ciclohexadieno y 1,4-ciclohexadieno.
- La expresión "cicloalqueno C₇", como se usa en el presente documento, se refiere a ciclohepteno y 1,3-cicloheptadieno.
- 25 La expresión "cicloalqueno C₈", como se usa en el presente documento, se refiere a cicloocteno, 1,3-ciclooctadieno, 1,4-ciclooctadieno, 1,5-ciclooctadieno, 1,3,5-ciclooctatrieno y 1,3,6-ciclooctatrieno.
- 30 La expresión "cicloalqueno C₉", como se usa en el presente documento, se refiere a ciclononeno, 1,3-ciclononadieno, 1,4-ciclononadieno, 1,5-ciclononadieno, 1,3,5-ciclononatrieno, 1,3,6-ciclononatrieno, 1,3,7-ciclononatrieno y 1,3,5,7-ciclononatetraeno.
- 35 La expresión "cicloalqueno C₁₀", como se usa en el presente documento, se refiere a ciclodeceno, 1,3-ciclodecadieno, 1,4-ciclodecadieno, 1,5-ciclodecadieno, 1,6-ciclodecadieno, 1,3,5-ciclodecatrieno, 1,3,6-ciclodecatrieno, 1,3,5,7-ciclodecatetraeno, 1,3,5,8-ciclodecatetraeno y 1,3,6,8-ciclodecatetraeno.
- La expresión "cicloalquenilo C₃", como se usa en el presente documento, se refiere a cicloprop-1-en-1-ilo y cicloprop-2-en-1-ilo.
- 40 La expresión "cicloalquenilo C₄", como se usa en el presente documento, se refiere a ciclobut-1-en-1-ilo y ciclobut-2-en-1-ilo.
- 45 La expresión "cicloalquenilo C₅", como se usa en el presente documento, se refiere a ciclopent-1-en-1-ilo, ciclopent-2-en-1-ilo, ciclopent-3-en-1-ilo y ciclopenta-1,3-dien-1-ilo.
- La expresión "cicloalquenilo C₆", como se usa en el presente documento, se refiere a 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.
- 50 La expresión "cicloalquenilo C₇", como se usa en el presente documento, se refiere a 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.
- 55 La expresión "cicloalquenilo C₈", como se usa en el presente documento, se refiere a 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, cicloocta-2,7-dien-1-ilo, cicloocta-2,4-dien-1-ilo, cicloocta-2,5-dien-1-ilo, cicloocta-2,6-dien-1-ilo, cicloocta-3,5-dien-1-ilo, cicloocta-1,3,5-trien-1-ilo, cicloocta-1,3,6-trien-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,
- 60
- 65

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.

5 La expresión "cicloalquenilo C₉", como se usa en el presente documento, se refiere a 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, 10 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, 15 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.

15 La expresión "cicloalquenilo C₁₀", como se usa en el presente documento, se refiere a 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, 20 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, 25 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, 30 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, 35 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.

35 La expresión "cicloalquilo C₃", como se usa en el presente documento, se refiere a cicloprop-1-ilo.

La expresión "cicloalquilo C₄", como se usa en el presente documento, se refiere a ciclobut-1-ilo.

La expresión "cicloalquilo C₅", como se usa en el presente documento, se refiere a ciclopent-1-ilo.

40 La expresión "cicloalquilo C₆", como se usa en el presente documento, se refiere a ciclohex-1-ilo.

La expresión "cicloalquilo C₇", como se usa en el presente documento, se refiere a 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.

45 La expresión "cicloalquilo C₈", como se usa en el presente documento, se refiere a biciclo[2,2,2]oct-1-ilo, biciclo[2,2,2]oct-2-ilo, biciclo[2,2,2]oct-7-ilo, ciclooct-1-ilo.

La expresión "cicloalquilo C₉", como se usa en el presente documento, se refiere a ciclonon-1-ilo.

50 La expresión "cicloalquilo C₁₀", como se usa en el presente documento, se refiere a adamant-1-ilo, adamant-2-ilo, ciclodec-1-ilo y ciclodec-1-ilo.

55 El término "perhaloalquenilo", como se usa en el presente documento, se refiere a perhaloalquenilo C₂, perhaloalquenilo C₃, perhaloalquenilo C₄, perhaloalquenilo C₅ y perhaloalquenilo C₆.

La expresión "perhaloalquenilo C₂", como se usa en el presente documento, se refiere a alquenilo C₂, habiéndose reemplazado cada uno de los átomos de hidrógeno del mismo por átomos de F, Cl o Br seleccionados independientemente.

60 La expresión "perhaloalquenilo C₃", como se usa en el presente documento, se refiere a alquenilo C₃, habiéndose reemplazado cada uno de los átomos de hidrógeno del mismo por átomos de F, Cl o Br seleccionados independientemente.

65 La expresión "perhaloalquenilo C₄", como se usa en el presente documento, se refiere a alquenilo C₄, habiéndose reemplazado cada uno de los átomos de hidrógeno del mismo por átomos de F, Cl o Br seleccionados independientemente.

La expresión "perhaloalqueno C₅", como se usa en el presente documento, se refiere a alqueno C₅, habiéndose reemplazado cada uno de los átomos de hidrógeno del mismo por átomos de F, Cl o Br seleccionados independientemente.

5 La expresión "perhaloalqueno C₆", como se usa en el presente documento, se refiere a alqueno C₆, habiéndose reemplazado cada uno de los átomos de hidrógeno del mismo por átomos de F, Cl o Br seleccionados independientemente.

10 El término "perhaloalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a perhaloalquilo C₁, perhaloalquilo C₂, perhaloalquilo C₃, perhaloalquilo C₄, perhaloalquilo C₅ y perhaloalquilo C₆.

15 La expresión "perhaloalquilo C₁", como se usa en el presente documento, se refiere a alquilo C₁, habiéndose reemplazado cada uno de los átomos de hidrógeno del mismo por átomos de F, Cl o Br seleccionados independientemente.

La expresión "perhaloalquilo C₂", como se usa en el presente documento, se refiere a alquilo C₂, habiéndose reemplazado cada uno de los átomos de hidrógeno del mismo por átomos de F, Cl o Br seleccionados independientemente.

20 La expresión "perhaloalquilo C₃", como se usa en el presente documento, se refiere a alquilo C₃, habiéndose reemplazado cada uno de los átomos de hidrógeno del mismo por átomos de F, Cl o Br seleccionados independientemente.

25 La expresión "perhaloalquilo C₄", como se usa en el presente documento, se refiere a alquilo C₄, habiéndose reemplazado cada uno de los átomos de hidrógeno del mismo por átomos de F, Cl o Br seleccionados independientemente.

30 La expresión "perhaloalquilo C₅", como se usa en el presente documento, se refiere a alquilo C₅, habiéndose reemplazado cada uno de los átomos de hidrógeno del mismo por átomos de F, Cl o Br seleccionados independientemente.

35 La expresión "perhaloalquilo C₆", como se usa en el presente documento, se refiere a alquilo C₆, habiéndose reemplazado cada uno de los átomos de hidrógeno del mismo por átomos de F, Cl o Br seleccionados independientemente.

El término "perhaloalquino", como se usa en el presente documento, se refiere a perhaloalquino C₂, perhaloalquino C₃, perhaloalquino C₄, perhaloalquino C₅ y perhaloalquino C₆.

40 La expresión "perhaloalquino C₂", como se usa en el presente documento, se refiere a alquino C₂, habiéndose reemplazado cada uno de los átomos de hidrógeno del mismo por átomos de F, Cl o Br seleccionados independientemente.

45 La expresión "perhaloalquino C₃", como se usa en el presente documento, se refiere a alquino C₃, habiéndose reemplazado cada uno de los átomos de hidrógeno del mismo por átomos de F, Cl o Br seleccionados independientemente.

50 La expresión "perhaloalquino C₄", como se usa en el presente documento, se refiere a alquino C₄, habiéndose reemplazado cada uno de los átomos de hidrógeno del mismo por átomos de F, Cl o Br seleccionados independientemente.

La expresión "perhaloalquino C₅", como se usa en el presente documento, se refiere a alquino C₅, habiéndose reemplazado cada uno de los átomos de hidrógeno del mismo por átomos de F, Cl o Br seleccionados independientemente.

55 La expresión "perhaloalqueno C₆", como se usa en el presente documento, se refiere a alqueno C₆, habiéndose reemplazado cada uno de los átomos de hidrógeno del mismo por átomos de F, Cl o Br seleccionados independientemente.

60 Los compuestos de esta invención pueden contener átomos de carbono sustituidos asimétricamente en la configuración R o S, donde los términos "R" y "S" son como se definen en Pure Appl. Chem. (1976) 45, 13-10. Los compuestos que tienen átomos de carbono sustituidos asimétricamente con cantidades iguales de configuraciones R y S son racémicos en dichos átomos. A los átomos que tienen exceso de una configuración sobre la otra se les asigna la configuración en exceso, preferiblemente un exceso de aproximadamente el 85%-90%, más preferiblemente un exceso de aproximadamente el 95%-99%, y aún más preferiblemente un exceso de más de aproximadamente el 99%.
65 Por consiguiente, la invención pretende incluir mezclas racémicas, diaestereoisómeros relativos y absolutos, y los compuestos de los mismos.

5 Los compuestos de esta invención también pueden contener dobles enlaces carbono-carbono o dobles enlaces carbono-nitrógeno en la configuración Z o E, en la que el término "Z" representa los dos sustituyentes más grandes en el mismo lado de un doble enlace carbono-carbono o carbono-nitrógeno y el término "E" representa los dos sustituyentes más grandes en los lados opuestos de un doble enlace carbono-carbono o carbono-nitrógeno. Los compuestos de esta invención también pueden existir en forma de una mezcla de isómeros "Z" y "E".

10 Los compuestos que tienen la fórmula (I) pueden tener unidos a los mismos restos que forman profármacos, que pueden retirarse por procesos metabólicos para liberar los compuestos que tienen la fórmula (I) *in vivo*. Los profármacos son útiles para ajustar la solubilidad, hidrofobicidad, absorción, biodisponibilidad, penetración en tejido y velocidad de eliminación de un compuesto.

15 Los metabolitos de compuestos que tienen fórmula (I), producidos por procesos metabólicos *in vitro* o *in vivo*, también pueden tener utilidad para tratar enfermedades provocadas o agravadas por la actividad de proteína Mcl-1 anti-apoptótica.

20 Determinados compuestos precursores de compuestos que tienen la fórmula (I) pueden metabolizarse *in vitro* o *in vivo* para formar los compuestos que tienen la fórmula (I) y por tanto también pueden tener utilidad para tratar enfermedades provocadas o agravadas por la actividad de proteína Mcl-1 anti-apoptótica.

25 Los compuestos que tienen la fórmula (I) pueden existir en forma de sales de adición de ácidos, sales de adición básicas o zwitteriones. Las sales de los compuestos que tienen la fórmula (I) se preparan durante su aislamiento o después de su purificación. Las sales de adición de ácidos son las obtenidas a partir de la reacción de un compuesto que tiene la fórmula (I) con un ácido. Por consiguiente, las sales, que incluyen las sales acetato, adipato, alginato, bicarbonato, citrato, aspartato, benzoato, benzenosulfonato (besilato), bisulfato, butirato, canforato, canforsulfonato, digluconato, formiato, fumarato, glicerofosfato, glutamato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, lactobionato, lactato, maleato, metilenosulfonato, metanosulfonato, naftilenosulfonato, 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),
30 pretenden incluirse en la presente invención. Las sales de adición básicas de 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.

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

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

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

50 Los excipientes para la preparación de composiciones que comprenden un compuesto que tiene fórmula (I) a administrarse por vía oral incluyen, por ejemplo, goma de agar, ácido algínico, hidróxido de aluminio, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, 1,3-butilenglicol, carbómeros, aceite de ricino, celulosa, acetato de celulosa, manteca de cacao, almidón de maíz, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, crospovidona, diglicéridos, etanol, etil celulosa, laurato 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 potásico, almidón de patata, povidona, propilenglicol, solución de Ringer, aceite de cártamo, aceite de sésamo, carboximetil celulosa
55 sódica, sales de fosfato sódico, lauril sulfato sódico, sorbitol sódico, aceite de soja, ácidos esteáricos, fumarato de estearilo, sacarosa, tensioactivos, talco, goma de tragacanto, tetrahidrofurfuril alcohol, triglicéridos, agua y mezclas de los mismos. Los excipientes para la preparación de composiciones que comprenden un compuesto que tiene fórmula (I) a administrarse por vía oftálmica u oral incluyen, por ejemplo, 1,3-butilenglicol, aceite de ricino, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, etanol, ésteres de ácidos grasos de sorbitán, aceite de germen, aceite de cacahuete, glicerol, isopropanol, aceite de oliva, polietilenglicoles, propilenglicol, aceite de sésamo, agua y mezclas de los mismos. Los excipientes para la preparación de composiciones que comprenden un compuesto que tiene fórmula (I) a
60 65

administrarse por vía osmótica incluyen, por ejemplo, clorofluorohidrocarburos, etanol, agua y mezclas de los mismos. Los excipientes para la preparación de composiciones que comprenden un compuesto que tiene fórmula (I) a administrarse por vía parenteral incluyen, por ejemplo, 1,3-butanodiol, aceite de ricino, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, dextrosa, aceite de germen, aceite de cacahuete, liposomas, ácido oleico, aceite de oliva, aceite de cacahuete, solución de Ringer, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de soja, U.S.P. o solución isotónica de cloruro sódico, agua y mezclas de los mismos. Los excipientes para la preparación de composiciones que comprenden un compuesto que tiene fórmula (I) a administrarse por vía rectal o vaginal incluyen, por ejemplo, manteca de cacao, polietilenglicol, cera y mezclas de los mismos.

5 Se preparó (Fam)-NoxaCF (6-FAM)-GELEVEFATQLRRFGDKLNF-amida) en un sintetizador automatizado 433^a (Applied Biosystems, Foster City, CA) usando ciclos convencionales de desprotección/acoplamiento Fastmoc™ con 0,25 mmol de resina MBHA Rink amida (SynPep, Dublín, CA). Se activaron los cartuchos que contenían N^α-Fmoc-aminoácidos (1 mmol) con protección de cadena lateral (Arg: 2,2,5,7,8-pentametilcroman-6-sulfonilo; Asp y Glu: éster terc-butílico; Asn, Cys, Gln, e His: tritilo; Lys y Trp: terc-butiloxicarbonilo; Ser, Thr, y Tyr: éter terc-butílico) con hexafluorofosfato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio (1 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (1 mmol) y diisopropiletilamina (2 mmol) en N-metilpirrolidona (NMP). El aminoácido activado se acopló durante 30 minutos después de la eliminación del grupo Fmoc N-terminal con piperidina al 20% en NMP. El marcaje se consiguió suspendiendo la resina unida al péptido protegido en la cadena lateral desprotegido en el extremo N-terminal (0,04 mmol) y 6-carboxifluoresceína-NHS éster (57 mg) en dimetilformamida anhidra (2 ml) que contenía 0,02 ml de diisopropiletilamina (DIEA) y agitando a temperatura ambiente durante una noche. La resina se escurrió, se lavó 3 veces con diclorometano/metanol 1:1 y se secó. La resina marcada se escindió y se desprotegió mezclando con TFA:agua:tioanisol:fenol:3,6-dioxa-1,8-octanoditiol:triosopropilsilano, 80:5:5:5:2,5:2,5 durante 3 horas a temperatura ambiente. Después de evaporación a presión reducida, el péptido en bruto se recuperó por precipitación con éter. El producto se purificó en HPLC preparativa desarrollada con el software de análisis Unipoint® (Gilson, Inc., Middleton, WI) en una columna de compresión radial de 25 mm x 200 mm que contenía relleno Delta-Pak(S)C₁₈ (Waters, Inc., Taunton, MA) con un caudal de 20 ml/min. Los péptidos se eluyeron con un gradiente lineal de TFA al 0,1%/agua y acetonitrilo. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se liofilizaron. La pureza de los productos finales se confirmó por HPLC analítica en fase inversa en un sistema Hewlett-Packard serie 1050 con matriz de diodos y detección de fluorescencia (Agilent Technologies, Palo Alto, CA) eluida con un gradiente lineal de ácido trifluoroacético al 0,1%/agua y acetonitrilo en una columna YMC ODS-AQ, 5 μm, 120 Å de 4,6 x 250 mm (Waters Inc.) para dar el producto (45,6 mg) en forma de un polvo amarillo después de liofilización. La identidad del producto se confirmó por espectrometría de masas por deserción e ionización por láser asistida por matriz (MALDI-MS) en un Voyager DE-PRO (Applied Biosystems), m/z 1470,00 y 1448,01 (M+H)⁺.

35 Se usó un ensayo de polarización de la fluorescencia para la determinación de la IC₅₀ de los compuestos representativos que tienen fórmula (I) contra la proteína Mcl-1 recombinante. Los compuestos se diluyeron en serie en DMSO comenzando a 10 μM y se transfirieron (5 μl) a una placa de 96 pocillos. Después, se añadieron 120 μl de una mezcla que contenía péptido Noxa BH3 fluorescente 10 nM y proteína Mcl-1 80 nM a cada pocillo. Para cada ensayo, se incluyeron controles de péptido libre (péptido fluorescente solamente) y controles de péptido unido (péptido fluorescente en presencia de Mcl-1) en cada placa de ensayo. La placa se mezcló en un agitador durante 1 minuto y se incubó a temperatura ambiente durante 15 minutos adicionales. Se midió la polarización (en mP) a temperatura ambiente con longitud de onda de excitación a 485 nm y longitud de onda de emisión a 530 nm usando un Analyst (LJL, Molecular Dynamic, Sunnyvale, CA). El porcentaje de inhibición se calculó por % de inhibición = 100 x (1-(mP_i-mP_f)/ (mP_b-mP_f)) en que mP_f es el control de péptido libre y mP_b es el control de péptido unido. En base al porcentaje de inhibición, las IC₅₀ (concentración de inhibidor a la que se desplaza el 50% del péptido unido), obtenidas por ajuste de los datos de inhibición usando el software Prism 3.0 (Graphpad Software Inc, San Diego, CA), fueron 0,1 nM, 0,1 nM,

0,10 nM,	0,10 nM,	0,10 nM,	0,10 nM,	0,10 nM,	0,10 nM,
0,10 nM,	0,11 nM,	0,14 nM,	0,18 nM,	0,19 nM,	0,20 nM,
0,21 nM,	0,22 nM,	0,23 nM,	0,23 nM,	0,26 nM,	0,28 nM,
0,29 nM,	0,30 nM,	0,41 nM,	0,457 nM,	0,47 nM,	0,49 nM,
0,50 nM,	0,50 nM,	0,55 nM,	0,63 nM,	0,64 nM,	0,64 nM,
0,71 nM,	0,78 nM,	0,87 nM,	0,89 nM,	0,96 nM,	1,0 nM,
1,01 nM,	1,12 nM,	1,13 nM,	1,17 nM,	1,54 nM,	1,56 nM,
1,57 nM,	2,21 nM,	2,28 nM,	2,52 nM,	2,79 nM,	3,61 nM,
3,65 nM,	4,03 nM,	4,04 nM,	5 nM,	5,16 nM,	5,42 nM,
5,7 nM,	6,84 nM,	7,79 nM,	9,16 nM,	9,4 nM,	10 nM,
10,0 nM,	>10 nM,	>10 nM,	>10 nM,	>10 nM,	>10 nM,
>10 nM y	>10 nM.				

50 Estos datos demuestran la utilidad de los compuestos de la reivindicación 1 como agentes de unión a e inhibidores de la proteína anti-apoptótica Mcl-1.

Por consiguiente, se espera que los compuestos de la reivindicación 1 tengan utilidad en el tratamiento de enfermedades durante las cuales se expresa Mcl-1 anti-apoptótica.

5 Se espera que, como los compuestos de la reivindicación 1 se unen a e inhiben la actividad de Mcl-1, también tengan utilidad como inhibidores de miembros de la familia de proteínas anti-apoptóticas que tienen cercana homología estructural con Mcl-1 tal como, por ejemplo, la proteína Bcl-X_L, la proteína Bcl-2 y la proteína Bcl-w.

10 Las enfermedades durante las cuales se expresa Mcl-1 incluyen, aunque sin limitación cáncer de vejiga, cáncer cerebral, cáncer de mama, cáncer cervical, leucemia linfocítica crónica, cáncer colorrectal, cáncer esofágico, cáncer gástrico, glioblastoma, enfermedad trofoblástica gestacional, cáncer de cabeza y cuello, cáncer hepatocelular, leucemia linfoblástica, linfoma folicular, neoplasias linfoides de origen de células T o células B, melanoma, mesotelioma, mieloma múltiple, leucemia mielógena, mieloma, cáncer oral, cáncer de ovario, linfoma no Hodgkin, cáncer pulmonar no microcítico, oligodendroglioma, cáncer pancreático, linfoma periférico de células T, cáncer de próstata y cáncer pulmonar microcítico.

15 La sobre-expresión de Mcl-1 se correlaciona con la resistencia a quimioterapia, el resultado clínico, el progreso de la enfermedad, el pronóstico global o una combinación de los mismos en diversos tipos de tumores hematológicos y sólidos.

20 La sobre-expresión de Mcl-1 en leucemia linfoblástica aguda se presenta en Blood 1998, 91,991-1000.

La sobre-expresión de Mcl-1 en leucemia mielógena aguda también se presenta en Blood 1998, 91, 991-1000.

25 La sobre-expresión de Mcl-1 en cáncer cervical se presenta en Cancer Letters (Shannon, Irlanda) 2002,180, 63-68.

La sobre-expresión de Mcl-1 en leucemia linfocítica crónica se presenta en Journal of the National Cancer Institute 2004, 96, 673-682 e Immunology 2005, 114, 441-449.

30 La sobre-expresión de Mcl-1 en cáncer colorrectal, se presenta en Annals of oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology/ESMO 2001, 12, 779-785.

La sobre-expresión de Mcl-1 en carcinoma gástrico, se presenta en Gastric Cancer 2004, 7, 78-84.

35 La sobre-expresión de Mcl-1 en enfermedad trofoblástica gestacional se presenta en Cancer 2005, 103, 268-276.

La sobre-expresión de Mcl-1 en glioblastoma se presenta en Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry 1999, 67, 763-768.

40 La sobre-expresión de Mcl-1 en cáncer de cabeza y cuello se presenta en Archives of Otolaryngology-Head and Neck Surgery 1999, 125, 417-422.

La sobre-expresión de Mcl-1 en cáncer pulmonar se presenta en Pathology Oncology Research: POR 1999, 5, 179-186.

45 La sobre-expresión de Mcl-1 en mesotelioma, se presenta en Clinical Cancer Research 1999, 5, 3508-3515.

La sobre-expresión de Mcl-1 en mieloma múltiple se presenta en European Journal of Immunology 2004, 34, 3156-3164.

50 La sobre-expresión de Mcl-1 en linfoma no Hodgkin se presenta en British Journal of Haematology 2002, 116, 158-161.

La sobre-expresión de Mcl-1 en oligodendroglioma se presenta en Cancer (Nueva York) 1999, 86, 1832-1839.

55 La sobre-expresión de Mcl-1 en cáncer de ovario se presenta en Journal of Clinical, Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology 2000, 18, 3775-3781.

La sobre-expresión de Mcl-1 en cáncer pancreático se presenta en Oncology 2002, 62, 354-362.

60 La sobre-expresión de Mcl-1 en linfoma periférico de células T se presenta en Journal of Pathology 2003, 200, 240-248.

65 Los compuestos que tienen la fórmula (I) pueden prepararse por procesos químicos sintéticos, se muestran ejemplos de los mismos más adelante en el presente documento. Debe entenderse que el orden en las etapas de los procesos puede variarse, que los reactivos, disolventes y condiciones de reacción pueden sustituirse por las que se mencionen expresamente, y que los restos vulnerables pueden protegerse y desprotegerse, según sea necesario.

Los grupos protectores para 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 y trifenilmetilo.

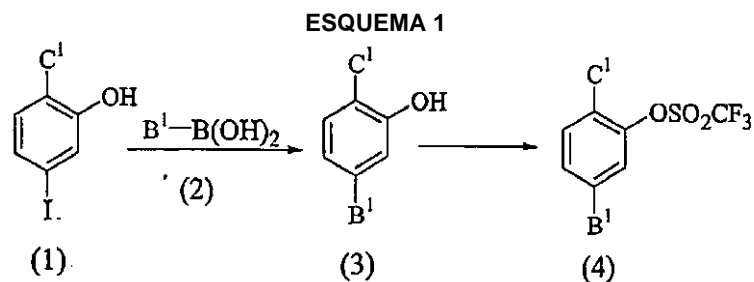
Los grupos protectores para los restos C(O) y C(O)H incluyen, pero sin limitación, 1,3-dioxilcetal, dietilcetal, dimetilcetal, 1,3-ditianilcetal, O-metiloxima y O-feniloxima.

Los grupos protectores 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.

Los grupos protectores 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 y 2-(trifenilfosfonio)etoxycarbonilo.

Una descripción minuciosa de grupos protectores se proporciona en T.H. Green y P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed., John Wiley & Sons, New York (1999).

Las siguientes abreviaturas tienen los significados indicados. ADDP significa 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina; 9- BBN significa 9-borabicyclo[3,3,1]nonano; (DHQD)₂PHAL significa 1,4-ftalazina diil éter dietílico de hidroquinidina; DBU significa 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno; DEAD significa dietildiazocarboxilato; DIBAL significa hidruro de diisobutilaluminio; 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 significa 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida; Fmoc significa fluorenilmetoxycarbonilo; HATU significa hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N',N'-tetrametiluronio; HMPA significa hexametilfosforamida; IPA significa alcohol isopropílico; MP-BH₃ significa cianoborohidruro de trietilamonio metilpoliestireno macroporoso; PyBOP significa hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitripirrolidinofosfonio; TEA significa trietilamina; TFA significa ácido trifluoroacético; THF significa tetrahidrofurano; NCS significa N-clorosuccinimida; NMM significa N-metilmorfolina; NMP significa N-metilpirrolidina; PCh₃ significa triciclohexilfosfina; y PPh₃ significa trifenilfosfina.

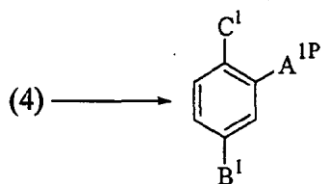


Los compuestos que tienen la fórmula (1) pueden prepararse como se describe en la Solicitud de Patente de Estados Unidos N° ser. 10/988.338 y Solicitud de Patente de Estados Unidos N° ser.

Los compuestos que tienen la fórmula (1) pueden convertirse en compuestos que tiene la fórmula (3) haciendo reaccionar el anterior, un compuesto que tiene la fórmula (2), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) and fluoruro de cesio. La reacción se realiza típicamente a temperaturas de aproximadamente 50 °C a aproximadamente 110 °C en disolventes, tales como DME, THF, acetato de etilo o mezclas de los mismos.

Los compuestos que tienen la fórmula (3) pueden convertirse en compuestos que tiene la fórmula (4) haciendo reaccionar el anterior, anhídrido triflico y DIEA. La reacción se realiza típicamente a temperaturas de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 25 °C en disolventes, tales como DME, THF, diclorometano, acetato de etilo o mezclas de los mismos.

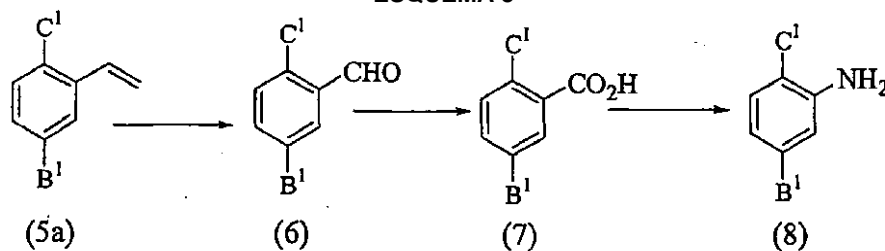
ESQUEMA 2

(5a) A^{1P} es vinilo(5b) A^{1P} es acetinilo

5 Los compuestos que tienen la fórmula (4) pueden convertirse en compuestos que tienen la fórmula (5a) haciendo reaccionar el anterior, viniltritilestaño, LiCl y PdCl₂(PPh₃)₂. La reacción se realiza típicamente a temperaturas de aproximadamente 75 °C a aproximadamente 100 °C en disolventes, tales como THF, dioxano o mezclas de los mismos.

10 Los compuestos que tienen la fórmula (4) pueden convertirse en compuestos que tienen la fórmula (5b) haciendo reaccionar el anterior, trimetilsililacetileno, CuI y PdCl₂(PPh₃)₂. La reacción se realiza típicamente a temperaturas de aproximadamente 60 °C a aproximadamente 100 °C en disolventes, tales como THF, DMF, dioxano o mezclas de los mismos.

ESQUEMA 3



15 Los compuestos que tienen la fórmula (5a) pueden convertirse en compuestos que tienen la fórmula (6) haciendo reaccionar el anterior y RuO₄. La reacción se realiza típicamente a temperaturas de aproximadamente 60 °C a aproximadamente 100 °C en disolventes, tales como THF, dioxano o mezclas de los mismos.

20 Los compuestos que tienen la fórmula (6) pueden convertirse en compuestos que tienen la fórmula (7), haciendo reaccionar el anterior y H₂O₂ acuoso; y los compuestos que tienen la fórmula (7) pueden convertirse en compuestos que tienen la fórmula (8) haciendo reaccionar el anterior y DPPA y TEA. La conversión de compuestos que tienen la fórmula (6) en compuestos que tienen fórmula (7) se realiza típicamente a temperaturas de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 30 °C en disolventes, tales como THF, dioxano, agua o mezclas de los mismos, y la conversión de compuestos que tienen la fórmula (7) en compuestos que tienen la fórmula (8) se realiza típicamente a temperaturas de aproximadamente 75 °C a aproximadamente 110 °C en disolventes, tales como benceno o tolueno.

30 Los compuestos que tienen la fórmula (8) también pueden prepararse reduciendo el correspondiente compuesto que contiene nitro con hidrógeno y paladio sobre carbono en metanol, etanol, isopropanol o una mezcla de los mismos a temperaturas de aproximadamente 50 °C a aproximadamente 110 °C.

35 Los compuestos que tienen las fórmulas (3) y (6)-(8) pueden convertirse en compuestos que tienen la fórmula (I) mediante la reacción de acoplamiento adecuada, se muestran ejemplos de la misma en los siguientes ejemplos, que se presentan para proporcionar lo que se cree que es la descripción más útil y fácil de entender de los procedimientos y aspectos conceptuales de esta invención.

Ejemplo 1A

40 Se agitaron 4-cloro-2-metoxibenzoato de metilo (6,5 g), ácido 4-fluorobencenoborónico (4,5 g), CsF (12,5 g) y PdCl₂(PCH₃)₂ (750 mg) en NMP (65 ml) a 90 °C, se agitaron durante 24 horas, se enfriaron, se diluyeron con acetato de etilo y se lavaron con agua y salmuera. El extracto se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo al 10%/hexanos.

Ejemplo 1B

45 El EJEMPLO 1A (6,37 g) en diclorometano (100 ml) a -78 °C se trató con BBr₃ 1 M en diclorometano (40 ml), se agitó durante 2 horas, se inactivó con metanol (20 ml) y se repartió entre acetato de etilo y agua. El extracto se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró.

Ejemplo 1C

5 El EJEMPLO 1B (500 mg), anhídrido trifluorometanosulfónico (0,42 ml) y TEA (0,43 ml) en diclorometano (5 ml) a 0 °C se agitaron durante 5 horas, se diluyeron con diclorometano, se lavaron con agua y salmuera y se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron.

Ejemplo 1D

10 El EJEMPLO 1C (378 mg), viniltributylestano (380 mg), LiCl (128 mg) y PdCl₂(PPh₃)₂ (35 mg) en dioxano (3 ml) a 100 °C se agitaron durante 2 horas, se enfriaron, se diluyeron con éter dietílico, se trataron con DBU (0,2 ml) y agua (3 gotas), se agitaron durante 30 minutos, se filtraron a través de gel de sílice (20 g) y se concentraron. El concentrado se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo al 5%/hexanos.

Ejemplo 1E

15 El EJEMPLO 1D (1,05 g), 3-bromobifenilo (1,05 g), PdCl₂(PPh₃)₂ (50 mg) y TEA (0,5 ml) en DMF (10 ml) a 60 °C se agitaron durante 24 horas, se enfriaron, se vertieron en éter, se lavaron con agua y salmuera y se concentraron. El concentrado se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo al 5%/hexano.

Ejemplo 1F

20 El EJEMPLO 1E (690 mg) y LiOH-H₂O (290 mg) en THF (5 ml), metanol (2 ml) y agua (2 ml), a temperatura ambiente, se agitaron durante 24 horas, se acidificaron con HCl concentrado y se extrajeron con éter dietílico. El extracto se lavó con salmuera y se concentró. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,11 (d, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,90 (dd, 2H), 7,86 (d, 1H), 7,72 (d, 2H), 7,68 (dd, 1H), 7,61 (m, 2H), 7,51 (m, 3H), 7,42 (m, 2H), 7,36 (dd, 2H).

Ejemplo 2

30 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 47D por el EJEMPLO 1F en el EJEMPLO 47E. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 8,01 (d, 1 H), 7,54 (m, 5H), 7,39 (m, 5H), 7,32 (dd, 2H), 7,19 (d, 1H), 7,13 (dd, 2H), 3,38 (m, 2H), 3,01 (t, 2H).

Ejemplo 3A

35 Este ejemplo se preparó sustituyendo 3-bromobifenilo por 2-bromobifenilo en el EJEMPLO 1E.

Ejemplo 3B

40 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 1E por el EJEMPLO 3A en el EJEMPLO 1F. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 8,00 (d, 1 H), 7,96 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,60 (dd, 2H), 7,55 (dd, 1H), 7,42 (m, 7H), 7,35 (m, 2H), 7,19 (dd, 2H), 7,01 (d, 1H).

Ejemplo 4A

45 Este ejemplo se preparó sustituyendo 3-bromobifenilo por 3-yodoanilina en el EJEMPLO 1E.

Ejemplo 4B

50 El EJEMPLO 4A (86 mg), cloruro de 4-trifluorometilbencenosulfonilo (120 mg), DMAP (10 mg) y TEA (0,13 ml) en diclorometano (5 ml) se agitaron a temperatura ambiente durante 24 horas, se filtraron a través de gel de sílice y se sometieron a cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo al 5%/hexano.

Ejemplo 4C

55 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 1E por el EJEMPLO 4B en el EJEMPLO 1F. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,98 (m, 6H), 7,86 (m, 4H), 7,64 (dd, 1H), 7,47 (d, 2H), 7,34 (dd, 2H), 7,24 (d, 1H), 7,14 (d, 2H).

Ejemplo 5A

60 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 47D por el EJEMPLO 4B en el EJEMPLO 47E.

Ejemplo 5B

65 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 1E por el EJEMPLO 5A en el EJEMPLO 1F. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,19 (d, 1H), 7,86 (m, 3H), 7,69 (d, 12H), 7,60 (dd, 2H), 7,47 (m, 2H), 7,17 (m, 4H), 7,00 (d, 2H), 3,31 (t, 2H), 2,90 (t, 2H).

Ejemplo 6A

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 1B por 8-amino-2-naftol en el EJEMPLO 1C.

5

Ejemplo 6B

Este ejemplo se preparó sustituyendo 3-bromobifenilo por el EJEMPLO 6A en el EJEMPLO 1E.

Ejemplo 6C

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 1B por el EJEMPLO 6B en el EJEMPLO 1C.

Ejemplo 6B

15

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 1E por el EJEMPLO 6C en el EJEMPLO 1F. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 8,30 (d, 1 H), 8,26 (d, 1H), 8,06 (dd, 2H), 7,93 (dd, 2H), 7,87 (dd, 1H), 7,79 (dd, 2H), 7,63 (dd, 1H), 7,54 (dd, 1 H), 7,48 (m, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,25 (dd, 2H).

Ejemplo 7

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 1E por el EJEMPLO 6B en el EJEMPLO 1F. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 8,19 (d, 1H), 8,07 (d, 2H), 8,04 (d, 1H), 7,77 (m, 4H), 7,59 (dd, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,24 (m, 4H), 6,84 (m, 1H).

Ejemplo 8A

Este ejemplo se preparó sustituyendo 3-bromobifenilo por 2-bencilbromobenceno en el EJEMPLO 1E.

Ejemplo 8B

30

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 1E por el EJEMPLO 8A en el EJEMPLO 1F.

Ejemplo 8C

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 47D por el EJEMPLO 8B en el EJEMPLO 47E. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 7,96 (d, 1H), 7,50 (m, 3H), 7,22 (m, 1H), 7,18 (m, 8H), 7,10 (m, 2H), 7,02 (d, 1H), 3,97 (s, 2H), 3,13 (t, 2H), 2,88 (t, 2H).

Ejemplo 9A

40

Este ejemplo se preparó sustituyendo 3-bromobifenilo por 4-bromobencilfenol en el EJEMPLO 1E.

Ejemplo 9B

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 1E por el EJEMPLO 9A en el EJEMPLO 1F. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 8,11 (d, 1H), 8,00 (m, 2H), 7,77 (dd, 2H), 7,60 (m, 3H), 7,45 (d, 2H), 7,23 (m, 4H), 7,19 (d, 1H), 6,99 (d, 2H), 6,91 (dd, 1 H), 5,09 (s, 2H).

Ejemplo 10A

50

Este ejemplo se preparó sustituyendo 3-bromobifenilo por 4-bromofenil fenil éter en el EJEMPLO 1E.

Ejemplo 10B

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 1E por EJEMPLO 10A en el EJEMPLO 1F. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 8,03 (d, 1 H), 7,98 (m, 2H), 7,75 (dd, 2H), 7,57 (m, 3H), 7,36 (m, 3H), 7,22 (m, 2H), 7,11 (m, 3H), 6,99 (d, 2H).

Ejemplo 11A

60 Se trataron naftaleno-2,7-diol (1,60 g) y DIEA (1,74 ml) en diclorometano (10 ml) a -78 °C con TBSOTf (2,3 ml), se calentaron a temperatura ambiente durante 30 minutos, se trataron con DIEA (1,74 ml), se enfriaron a -78 °C, se trataron con anhídrido tríflico (2 ml), se calentaron a temperatura ambiente durante 30 minutos y se repartieron entre y éter dietílico. El extracto se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo al 5%/hexanos.

Ejemplo 11B

Este ejemplo se preparó sustituyendo 3-bromobifenilo por el EJEMPLO 11A en el EJEMPLO 1E.

5 **Ejemplo 11B**

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 47C por el EJEMPLO 11B en el EJEMPLO 47D.

10 **Ejemplo 11D**

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 1E por el EJEMPLO 11C en el EJEMPLO 1F. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 8,19 (d, 1 H), 8,03 (m, 2H), 7,79 (dd, 2H), 7,75 (d, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,59 (m, 2H), 7,33 (d, 1H), 7,24 (dd, 2H), 7,11 (dd, 1H), 7,04 (dd, 1H).

15 **Ejemplo 12A**

Este ejemplo se preparó sustituyendo naftaleno-2,7-diol por naftaleno-2,6-diol en el EJEMPLO 11A.

20 **Ejemplo 12B**

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 12A por el EJEMPLO 11A en el EJEMPLO 11B.

25 **Ejemplo 12C**

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 12B por el EJEMPLO 11B en el EJEMPLO 11C.

30 **Ejemplo 12D**

El EJEMPLO 12C (20 mg), Ph₃P (52 mg) y ciclohexilmetanol (23 mg) en diclorometano (2 ml) a 0 °C se trató con DEAD (0,032 ml), se calentó a temperatura ambiente, se agitó durante 24 horas y se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo al 5%/hexanos.

35 **Ejemplo 12E**

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 1E por el EJEMPLO 12D en el EJEMPLO 1F. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,20 (d, 1 H), 8,17 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,72 (m, 5H), 7,53 (d, 1H), 7,20 (m, 3H), 7,14 (m, 2H), 3,88 (d, 2H), 1,91 (m, 1H), 1,77 (m, 2H), 1,22 (m, 4H), 1,12 (m, 2H).

40 **Ejemplo 13A**

Este ejemplo se preparó sustituyendo 3-bromobifenilo por 4-bencilbromobenceno en el EJEMPLO 1E.

45 **Ejemplo 13B**

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 1E por el EJEMPLO 13A en el EJEMPLO 1F. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,02 (d, 1 H), 7,91 (m, 3H), 7,63 (dd, 1 H), 7,50 (d, 2H), 7,34 (d, 2H), 7,25 (m, 8H), 7,21 (m, 1 H), 3,96 (s, 2H).

50 **Ejemplo 14A**

Este ejemplo se preparó sustituyendo 3-bromobifenilo por 4-bromo-4'-n-propilbifenilo en el EJEMPLO 1E.

55 **Ejemplo 14B**

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 1E por el EJEMPLO 14A en el EJEMPLO 1F. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 8,12 (d, 1H), 8,01 (m, 2H), 7,77 (dd, 2H), 7,63 (d, 2H), 7,57 (m, 4H), 7,24 (m, 6H), 2,63 (t, 2H), 1,67 (tc, 1H), 0,97 (t, 3H).

60 **Ejemplo 15A**

65 El EJEMPLO 1C (5,20 g), trimetilsililacetileno (2,9 ml), PdCl₂(PPh₃)₂ (480 mg), CuI (390 mg), yoduro tetrabutilamonio (1,52 g) and TEA (20 ml) en DMF (60 ml) se agitaron a 70 °C durante 40 minutos, se enfriaron, se diluyeron con acetato de etilo, se lavaron con agua y se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. El concentrado se disolvió en acetonitrilo (100 ml) y agua (2 ml), se trató con KF (1,17 g), se agitó durante 1 hora y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo al 20%/hexanos.

Ejemplo 15B

5 El EJEMPLO 15A (500 mg), 4-yodoanilina (950 mg), PdCl₂dppf (236 mg), CuI (20 mg) y pirrolidina (6 ml) en DMF (3 ml) se agitaron a temperatura ambiente durante 24 horas y se concentraron. El concentrado se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo al 30%/hexanos.

Ejemplo 15C

10 El EJEMPLO 15B (40 mg), 4-trifluorometilbenzaldehído (0,02 ml), triacetoxiborohidruro sódico (40 mg), Na₂SO₄ (70 mg) y ácido acético (0,030 ml) en 1,2-dicloroetano (2 ml) se agitaron a temperatura ambiente durante 24 horas y se sometieron a cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo al 30%/hexanos.

Ejemplo 15D

15 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 1E por el EJEMPLO 15C en el EJEMPLO 1F. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,94 (d, 1H), 7,81 (m, 3H), 7,70 (m, 3H), 7,59 (d, 2H), 7,33 (dd, 2H), 7,25 (d, 2H), 6,93 (t, 1 H), 6,61 (d, 2H), 4,44 (d, 2H).

Ejemplo 16A

20 El EJEMPLO 15B (60 mg), cloruro de 2-quinonoilo (0,052 ml) y TEA (0,050 ml), en diclorometano (2 ml) se agitaron a temperatura ambiente durante 24 horas y se sometieron a cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo al 5%/hexanos.

Ejemplo 16B

25 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 1E por el EJEMPLO 16A en el EJEMPLO 1F. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11,07 (s, 1H), 9,57 (s, 1H), 8,33 (m, 1H), 8,23 (m, 1H), 8,06 (m, 5H), 7,96 (m, 2H), 7,86 (m, 2H), 7,80 (m, 2H), 7,61 (d, 2H), 7,35 (dd, 2H).

Ejemplo 17A

35 Este ejemplo se preparó sustituyendo 3-bromobifenilo por 4-yodoanilina en el EJEMPLO 1E.

Ejemplo 17B

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 17A por el EJEMPLO 15B en el EJEMPLO 15C.

Ejemplo 17C

40 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 1E por el EJEMPLO 17B en el EJEMPLO 1F. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,01 (d, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,87 (d, 2H), 7,81 (dd, 1H), 7,68 (m, 2H), 7,59 (m, 4H), 7,51 (d, 1H), 7,32 (d, 2H), 6,87 (dd, 1H), 6,62 (d, 2H), 4,42 (m, 1H), 4,32 (d, 2H).

Ejemplo 18A

Este ejemplo se preparó sustituyendo cloruro de 2-quinonoilo por cloruro de 2-naftoilo en el EJEMPLO 16A.

Ejemplo 18B

50 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 1E por el EJEMPLO 18A en el EJEMPLO 1F. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,53 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,11 (d, 1H), 8,05 (m, 4H), 7,86 (m, 4H), 7,77 (dd, 2H), 7,64 (m, 4H), 7,53 (d, 2H), 7,39 (d, 1H), 7,29 (dd, 2H).

Ejemplo 19B

60 Se agitaron éster metílico del ácido 4-cloro-2-nitrobenzoico (862 mg), ácido 4-fluorofenilborónico (611 mg) y PdCl₂(PPh₃)₂ (84 mg) en tolueno (20 ml) y Na₂CO₃ 2 M (5 ml) a 100 °C, se agitaron durante 24 horas y se enfriaron. Las capas se separaron y el extracto se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo al 10%/hexanos.

Ejemplo 19B

65 El EJEMPLO 19A (980 mg) y Pd al 10%/C (1 g) en metanol (10 ml) en una atmósfera de hidrógeno a 50 °C se agitaron durante 1 hora, se enfriaron y se filtraron a través de tierra de diatomeas (Celite®).

Ejemplo 19C

5 El EJEMPLO 19B (75 mg) y TEA (0,21 ml) en diclorometano (2 ml) se trataron con cloruro de 3-trifluorometilbencenosulfonilo (90 mg), se agitaron a temperatura ambiente durante 24 horas y se repartieron entre diclorometano y agua. El extracto se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró.

Ejemplo 19D

10 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 1E por el EJEMPLO 19C en el EJEMPLO 1F. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 8,06 (m, 2H), 8,00 (d, 1H), 7,82 (m, 2H), 7,67 (m, 1H), 7,59 (dd, 2H), 7,29 (m, 1H), 7,20 (m, 2H).

Ejemplo 20A

15 Este ejemplo se preparó sustituyendo cloruro de 3-trifluorometilbencenosulfonilo por cloruro de trans-estireno sulfonilo en el EJEMPLO 19C.

Ejemplo 20B

20 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 1E por el EJEMPLO 20A en el EJEMPLO 1F. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 8,08 (m, 1 H), 7,81 (s, 1 H), 7,60 (m, 3H), 7,52 (m, 2H), 7,37 (m, 3H), 7,29 (m, 1 H), 7,18 (dd, 2H), 7,05 (d, 1 H).

Ejemplo 21A

25 Este ejemplo se preparó sustituyendo cloruro de 3-trifluorometilbencenosulfonilo por 4-metilbencenosulfonilo cloruro en el EJEMPLO 19C.

Ejemplo 21B

30 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 1E por el EJEMPLO 21A en el EJEMPLO 1F. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 7,99 (m, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,70 (d, 2H), 7,57 (dd, 2H), 7,23 (m, 3H), 7,19 (m, 2H), 2,31 (s, 3H).

Ejemplo 22A

35 Este ejemplo se preparó sustituyendo cloruro de 3-trifluorometilbencenosulfonilo por cloruro de 4-vinilbencenosulfonilo en el EJEMPLO 19C.

Ejemplo 22B

40 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 1E por el EJEMPLO 22A en el EJEMPLO 1F. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 8,03 (m, 1H), 7,79 (m, 3H), 7,57 (m, 2H), 7,41 (m, 2H), 7,18 (m, 3H), 6,62 (dd, 1H), 5,77 (d, 1H), 5,29 (d, 1H).

Ejemplo 23A

45 Este ejemplo se preparó sustituyendo cloruro 3-trifluorometilbencenosulfonilo por cloruro de 4-trifluorometilbencenosulfonilo en el EJEMPLO 19C.

Ejemplo 23B

50 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 1E por el EJEMPLO 23A en el EJEMPLO 1F. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 8,01 (d, 1H), 7,87 (d, 2H), 7,74 (d, 1H), 7,60 (m, 3H), 7,15 (m, 2H), 6,95 (d, 1H), 6,80 (dd, 1H).

Ejemplo 24A

55 Este ejemplo se preparó sustituyendo cloruro de 3-trifluorometilbencenosulfonilo por cloruro de 5-dimetilamino-2-naftilsulfonilo en el EJEMPLO 19C.

Ejemplo 24B

60 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 1E por el EJEMPLO 23A en el EJEMPLO 1F. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 8,48 (d, 1H), 8,39 (dd, 2H), 7,92 (d, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,53 (m, 2H), 7,45 (m, 2H), 7,14 (m, 3H), 7,04 (d, 1H), 2,77 (s, 6H).

Ejemplo 25A

Este ejemplo se preparó sustituyendo cloruro de 3-trifluorometilbencenosulfonilo por cloruro de 4-(dimetilamino)azobencil-4-sulfonilo en el EJEMPLO 19C.

5

Ejemplo 25B

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 1E por el EJEMPLO 25A en el EJEMPLO 1F. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 8,00 (d, 1H), 7,90 (dd, 2H), 7,80 (m, 5H), 7,63 (dd, 2H), 7,29 (d, 1H), 7,22 (dd, 2H), 6,80 (d, 2H), 3,10 (s, 6H).

10

Ejemplo 26A

Este ejemplo se preparó sustituyendo cloruro de 3-trifluorometilbencenosulfonilo por cloruro de 2-(4-piridil)etilsulfonilo en el EJEMPLO 19C.

15

Ejemplo 26B

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 1E por el EJEMPLO 26A en el EJEMPLO 1F. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 8,34 (m, 2H), 8,14 (d, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,64 (dd, 2H), 7,35 (d, 1H), 7,20 (m, 4H), 3,51 (t, 2H), 3,12 (t, 2H).

20

Ejemplo 27A

Este ejemplo se preparó sustituyendo cloruro de 3-trifluorometilbencenosulfonilo por cloruro de 2-tiofenosulfonilo en el EJEMPLO 19C.

25

Ejemplo 27B

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 1E por el EJEMPLO 27A en el EJEMPLO 1F. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 8,04 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,64 (m, 2H), 7,61 (dd, 2H), 7,24 (d, 1H), 7,20 (dd, 2H), 7,01 (dd, 1H).

30

Ejemplo 28A

El EJEMPLO 202034B (151 mg) en THF (5 ml) a -78 °C se trató con bis(trimetilsilil)amida de litio (1 M, 1,5 ml), se agitó durante 30 minutos, se trató con cloruro de 4-cloro-3-nitrobencenosulfonilo (174 mg), se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con una solución de NaHCO₃, agua y salmuera y se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo al 20%/hexanos.

35

Ejemplo 28B

El EJEMPLO 28A (50 mg) y ciclohexilpropilamina (30 mg) en dioxano (5 ml) a 50 °C se agitaron durante 24 horas, se enfriaron y se sometieron a cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo al 20%/hexanos.

40

Ejemplo 28B

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 1E por el EJEMPLO 28B en el EJEMPLO 1F. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,51 (t, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,77 (dd, 1H), 7,66 (m, 3H), 7,33 (m, 3H), 7,15 (d, 1H), 3,45 (m, 2H), 1,61 (m, 7H), 1,19 (m, 6H), 0,82 (m, 2H).

50

Ejemplo 29A

Este ejemplo se preparó sustituyendo ciclohexilpropilamina por 2-(feniltio)etilamina en el EJEMPLO 28B.

45

Ejemplo 29B

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 1E por el EJEMPLO 29A en el EJEMPLO 1F. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,65 (t, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,64 (m, 3H), 7,33 (m, 5H), 7,18 (dd, 2H), 7,11 (m, 2H), 3,60 (dt, 2H), 3,23 (t, 2H).

55

Ejemplo 30A

Se agitaron clorhidrato de 2-cloroetilamina (1,4 g) en NaOH 3 M (8 ml) a 80 °C durante 50 minutos, se enfriaron a 0 °C, se trataron con éter dietílico (40 ml) y cloruro de 4-cloro-3-nitrobencenosulfonilo (1,54 g) y se agitó durante 1 hora. Las capas se separaron y el extracto se lavó con agua y se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron.

65

Ejemplo 30B

5 El EJEMPLO 30A (100 mg) y el EJEMPLO 19B (281 mg) en THF (3 ml), en un vial cerrado herméticamente, se calentaron a 70 °C durante 24 horas, se enfriaron y se sometieron a cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo al 15%/hexanos.

Ejemplo 30C

10 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 1E por el EJEMPLO 30B en el EJEMPLO 1F. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,33 (s, 1 H), 8,00 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,55 (m, 4H), 7,16 (dd, 2H), 6,90 (d, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 3,50 (m, 2H), 3,42 (m, 2H).

Ejemplo 31A

15 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 28A por el EJEMPLO 30B y ciclohexilpropilamina por ciclohexilmetilamina en el EJEMPLO 28B.

Ejemplo 31B

20 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 1E por el EJEMPLO 31A en el EJEMPLO 1F. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,47 (t, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,82 (t, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,67 (m, 3H), 7,29 (dd, 2H), 7,02 (d, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,74 (d, 1H), 4,03 (s, 1H), 3,38 (m, 2H), 3,21 (t, 2H), 3,00 (m, 2H), 1,71 (m, 6H), 1,24 (m, 2H), 1,17 (m, 3H).

Ejemplo 32A

25 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 28A por el EJEMPLO 30B y ciclohexilpropilamina por ciclohexilmetilamina en el EJEMPLO 28B.

Ejemplo 32B

30 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 1E por el EJEMPLO 32A en el EJEMPLO 1F. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,39 (t, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,83 (t, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,67 (m, 3H), 7,29 (dd, 2H), 6,98 (d, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,73 (d, 1H), 4,03 (s, 1H), 3,44 (m, 2H), 3,29 (t, 2H), 3,01 (m, 2H), 1,70 (m, 5H), 1,52 (m, 2H), 1,23 (m, 2H), 1,19 (m, 2H), 0,95 (m, 2H).

Ejemplo 33B

40 El EJEMPLO 19B (50 mg) y 4-cloro-3-nitrobenzaldehído (93 mg) en THF (1 ml) se trataron con isopropóxido de titanio (0,18 ml), se agitaron durante 24 horas, se trataron con NaBH₄ (50 mg), se agitaron a temperatura ambiente durante 3 horas, se vertieron en diclorometano (20 ml), se filtraron a través de un lecho de gel de sílice y se concentraron. El concentrado se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo al 20%/hexanos.

Ejemplo 33B

45 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 28A por el EJEMPLO 33A en el EJEMPLO 28B.

Ejemplo 33C

50 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 1E por el EJEMPLO 33B en el EJEMPLO 1F. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,10 (m, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,63 (dd, 2H), 7,56 (d, 12H), 7,24 (dd, 2H), 7,05 (d, 1H), 6,82 (s, 1 H), 6,77 (d, 1H), 4,43 (s, 2H), 4,05 (s, 1H), 3,29 (m, 2H), 1,65 (m, 5H), 1,23 (m, 4H), 1,14 (m, 4H), 0,85 (m, 2H).

Ejemplo 34A

55 Se agitó a reflujo 7-metoxi-1-tetralona (17,6 g) en una solución al 48% de HBr (60 ml) durante 15 horas, se enfrió, se vertió en salmuera (90 ml) y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo al 20%/hexanos.

Ejemplo 34B

60 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 34A por el EJEMPLO 1B en el EJEMPLO 1C.

Ejemplo 34C

65 El EJEMPLO 34B (4,81 g) e hidrato del ácido para-toluenosulfónico (400 mg) en acetato de 2-propenilo (40 ml) se calentaron a reflujo durante 24 horas, se trataron con DDQ (9,6 g), se agitaron a 80 °C durante 4 horas, se vertieron en

acetato de etilo, se lavaron con una solución de Na_2CO_3 , agua y salmuera, y se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron. El concentrado se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo al 40%/hexanos.

Ejemplo 34D

5 Este ejemplo se preparó sustituyendo viniltributilestaño por aliltributilestaño y el EJEMPLO 1C por el EJEMPLO 34C en el EJEMPLO 1D.

Ejemplo 34E

10 El EJEMPLO 34D (2,26 g) y N-óxido de N-metilmorfolina (1,29 g) en THF (20 ml) y agua (3 ml) se trataron con 0,08 M OsO_4 en THF (5 ml), se agitaron durante 24 horas, se trataron con NaIO_4 (2,4 g) y agua (10 ml), se agitaron durante 1 hora, se vertieron en acetato de etilo, se lavaron con agua y salmuera, y se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron. El concentrado se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo al 30%/hexanos.

Ejemplo 34F

15 El EJEMPLO 34E (122 mg) y el EJEMPLO 19B (140 mg) en 1,2-dicloroetano (5 ml) se trataron con triacetoxiborohidruro sódico (170 mg), se agitaron durante 24 horas, se trataron con agua (0,5 ml) y se sometieron a cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo al 20%/hexanos.

Ejemplo 34G

20 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 1E por el EJEMPLO 34F en el EJEMPLO 1F. RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD) δ 8,10 (s, 1 H), 7,93 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,57 (dd, 2H), 7,40 (d, 1H), 7,23 (m, 3H), 7,12 (m, 2H), 6,87 (d, 1H), 6,78 (dd, 2H), 3,65 (t, 2H), 3,14 (t, 2H).

Ejemplo 35B

30 Se agitaron 2-alilfenol (3,34 g), K_2CO_3 (6,87 g) y bromuro de bencilo (3,2 ml) en DMF (20 ml), a temperatura ambiente, durante 1 hora, se vertieron en éter dietílico, se lavaron con agua y salmuera, y se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron. El concentrado se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo al 5%/hexanos.

Ejemplo 35B

35 El EJEMPLO 35A (2,62 g) en THF, (50 ml), a temperatura ambiente, se trató con 9-BBN 0,5 M en THF (26 ml), se agitó durante 24 horas, se añadió a 1:1 de metanol/THF (50 ml), después 1:1 de NaOH 2 M/ H_2O_2 al 30% (100 ml), se agitó durante 3 horas y se trató con NaCl . Las dos capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con éter dietílico. El extracto se lavó con NaOH 1 M y salmuera, y se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo al 30%/hexanos.

Ejemplo 35C

45 El EJEMPLO 35B (75 mg), el EJEMPLO 1B (77 mg), ADDP (157 mg) y PBU_3 (0,156 ml) en benceno (10 ml), a temperatura ambiente, se agitaron durante 24 horas y se sometieron a cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo al 5%/hexanos.

Ejemplo 35D

50 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 47D por el EJEMPLO 35C en el EJEMPLO 47E.

Ejemplo 35E

55 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 1E por el EJEMPLO 35D en el EJEMPLO 1F. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8,24 (d, 1H), 7,55 (dd, 2H), 7,30 (m, 1H), 7,14 (m, 5H), 6,88 (dd, 1H), 6,75 (m, 1H), 4,33 (t, 2H), 2,88 (t, 2H), 2,27 (t).

Ejemplo 36A

60 Se agitaron 5,6,7,8-tetrahidro-1-naftol (2,96 g), Ph_3P (6,3 g), DEAD (3,8 ml) y 3-bromo-1-propanol (2,2 ml) en diclorometano (50 ml) a 0 °C se agitaron durante 1 hora y a temperatura ambiente durante 24 horas, se filtraron a través de gel de sílice y se concentraron. El concentrado se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo al 10%/hexanos.

Ejemplo 36B

5 El EJEMPLO 1B (100 mg) en DMF (5 ml) a 0 °C se trató con K₂CO₃ (50 mg) y 18-corona-6 (30 mg), se agitó durante 10 minutos, se trató con EJEMPLO 36A (130 mg), se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se trató con una gota de agua y se sometieron a cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo al 10%/hexanos.

Ejemplo 36C

10 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 1E por el EJEMPLO 34F en el EJEMPLO 1F. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,77 (m, 2H), 7,73 (d, 1H), 7,31 (m, 4H), 7,02 (dd, 1H), 6,74 (d, 1H), 6,64 (d, 1H), 4,34 (t, 2H), 4,16 (t, 2H), 2,66 (m, 2H), 2,55 (m, 2H), 2,20 (tt, 2H), 1,66 (m, 4H).

Ejemplo 37A

15 Se agitaron 2-(1-naftil)etanol (1,73 g) y reactivo de Dess-Martin (12,7 g) en diclorometano (80 ml), a temperatura ambiente, durante 3 horas, se filtraron a través de un lecho de gel de sílice y se concentraron. El concentrado se disolvió en THF (50 ml), se trató con (trifenilfosforanilideno)acetato de metilo (4,01 g), se agitó durante 24 horas, se diluyó con hexano, se filtraron a través de un lecho de gel de sílice y se concentraron.

Ejemplo 37B

20 El EJEMPLO 37A (100 mg) en diclorometano (2 ml) a -78 °C se trató con DIBAL 1 M en tolueno (2 ml), se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, se inactivó con metanol, se vertió en HCl 1 M (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se filtró a través de un lecho de gel de sílice y se concentró.

Ejemplo 37C

25 Este ejemplo se preparó sustituyendo 3-bromo-1-propanol por el EJEMPLO 37B y 5,6,7,8-tetrahidro-1-naftol por el EJEMPLO 1B en el EJEMPLO 36A.

Ejemplo 37D

30 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 1E por el EJEMPLO 37C en el EJEMPLO 1F. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,07 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,69 (m, 3H), 7,51 (m, 2H), 7,37 (dd, 2H), 7,26 (m, 4H), 6,17 (m, 1H), 5,85 (m, 1H), 4,75 (d, 2H), 3,88 (d, 2H).

Ejemplo 38A

40 Se agitó a reflujo ácido 4-fluoro-3-nitrobenzoico (227 mg) en SOCl₂ (3 ml) se agitó durante 3 horas, se enfrió y se concentró. El concentrado se disolvió en diclorometano (10 ml) y esta mezcla se trató con el Ejemplo 19B (300 mg) y DIEA (1 ml), se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas, se vertió en NaHCO₃ saturado y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se concentró a 5 ml, se filtró y se concentró.

Ejemplo 38B

45 El EJEMPLO 38A (40 mg) y 2-propilfenol (15 mg) en THF (2 ml), a temperatura ambiente, se trataron con NaH oleoso al 60% (5 mg), se agitaron durante 24 horas y se sometieron a cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo al 20%/hexanos.

Ejemplo 38C

50 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 1E por el EJEMPLO 38B en el EJEMPLO 1F. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,92 (d, 1H), 8,63 (d, 1H), 8,18 (dd, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,77 (dd, 2H), 7,53 (d, 1H), 7,38 (m, 6H), 7,17 (d, 1H), 7,07 (d, 1H), 2,53 (t, 2H), 1,56 (m, 2H), 0,86 (t, 3H).

Ejemplo 39A

55 El EJEMPLO 38A (30 mg) y ciclohexihnetilamina (0,1 ml) en THF (1,5 ml), a temperatura ambiente, se agitaron durante 5 minutos y se concentraron. El concentrado se disolvió en THF/acetato de etilo, se filtró a través de gel de sílice y se concentró.

Ejemplo 39B

60 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 1E por el EJEMPLO 39A en el EJEMPLO 1F. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,02 (d, 1H), 8,77 (d, 1H), 8,57 (t, 1H), 8,10 (d, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,77 (dd, 2H), 7,49 (d, 1H), 7,37 (dd, 2H), 7,28 (d, 1H), 3,22 (m, 2H), 1,72 (m, 6H), 1,18 (m, 3H), 1,01 (m, 2H).

Ejemplo 40A

Este ejemplo se preparó sustituyendo ciclohexilmetilamina por 1-adamantilmetilamina en el EJEMPLO 39A.

5 **Ejemplo 40B**

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 1E por el EJEMPLO 40A en el EJEMPLO 1F. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,02 (d, 1 H), 8,79 (d, 1 H), 8,54 (t, 1 H), 8,12 (d, 1 H), 8,06 (d, 1 H), 7,77 (dd, 2H), 7,49 (d, 1 H), 7,38 (dd, 2H), 7,35 (d, 1H), 3,22 (m, 2H), 1,99 (s, 3H), 1,64 (m, 6H), 1,60 (s, 6H).

10 **Ejemplo 41A**

Este ejemplo se preparó sustituyendo ciclohexilmetilamina por 2-(feniltio)etilamina en el EJEMPLO 39A.

15 **Ejemplo 41B**

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 1E por el EJEMPLO 41A en el EJEMPLO 1F. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,02 (d, 1 H), 8,75 (d, 1H), 8,72 (t, 1 H), 8,11 (d, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,77 (dd, 2H), 7,50 (d, 1H), 7,38 (m, 5H), 7,32 (dd, 2H), 7,22 (d, 1H), 3,68 (dt, 2H), 3,22 (t, 2H).

20 **Ejemplo 42A**

Este ejemplo se preparó sustituyendo ciclohexilmetilamina por 2-(ciclohexiltio)etilamina en el EJEMPLO 39A.

25 **Ejemplo 42B**

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 1E por el EJEMPLO 42A en el EJEMPLO 1F. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,02 (d, 1H), 8,79 (d, 1H), 8,71 (t, 1H), 8,12 (d, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,77 (dd, 2H), 7,49 (d, 1H), 7,38 (dd, 2H), 7,30 (d, 1 H), 3,64 (dt, 2H), 2,85 (t, 2H), 2,65 (m, 1H), 1,95 (m, 2H), 1,69 (m, 2H), 1,26 (m, 6H).

30 **Ejemplo 43A**

Se trató anhídrido 4-bromoftálico (250 mg) en metanol (10 ml), a temperatura ambiente, con SOCl₂ (0,5 ml), se agitó durante 24 horas y se concentró con un azeótropo de tolueno.

35 **Ejemplo 43B**

Este ejemplo se preparó sustituyendo éster metílico del ácido 4-cloro-2-metoxibenzoico por el EJEMPLO 43A en el EJEMPLO 1 A.

40 **Ejemplo 43C**

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 1E por el EJEMPLO 43B en el EJEMPLO 1F.

45 **Ejemplo 43D**

El EJEMPLO 43C (760 mg), 4-fluoro-3-nitroanilina (502 mg), EDCI (611 mg) y HOBT (432 mg) en DMF (10 ml), a temperatura ambiente, se agitaron durante 24 horas, se diluyeron con diclorometano, se lavaron con agua y se concentraron. El concentrado se disolvió en DMF (3 ml), se trató con diclorometano y se filtraron.

50 **Ejemplo 43E**

El EJEMPLO 43D (30 mg) en THF (1 ml) se trató con 2-(feniltio)etilamina (0,2 ml), se agitó a 50 °C durante 8 horas, se trató con acetato de etilo, se lavó con HCl 1 M (10 ml) y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con metanol al 5%/diclorometano. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,61 (d, 1 H), 8,28 (t, 1 H), 7,94 (d, 1 H), 7,84 (m, 4H), 7,71 (dd, 1 H), 7,40 (dd, 2H), 7,35 (m, 4H), 7,23 (d, 1 H), 7,04 (d, 1 H), 4,03 (s, 1 H), 3,58 (dt, 2H), 3,28 (t, 2H).

55 **Ejemplo 44A**

Este ejemplo se preparó sustituyendo 2-(feniltio)etilamina por 1-adamantilmetilamina en el EJEMPLO 43E. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,70 (d, 1H), 8,22 (t, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,75 (m, 3H), 7,70 (dd, 2H), 7,31 (dd, 2H), 7,20 (d, 1H), 3,12 (m, 2H), 1,94 (s, 3H), 1,65 (m, 6H), 1,59 (s, 6H).

60

Ejemplo 45A

5 Este ejemplo se preparó sustituyendo 2-(feniltio)etilamina por ciclohexilmetilamina en el EJEMPLO 43E. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,68 (d, 1H), 8,16 (t, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,77 (m, 5H), 7,33 (dd, 2H), 7,11 (d, 1H), 4,03 (s, 1H), 3,22 (t, 2H), 1,74 (m, 6H), 1,21 (m, 3H), 1,02 (m, 2H).

Ejemplo 46B

10 El Ejemplo 1D (564 mg) en agua (6 ml), CH₃CN (4 ml) y CCl₄ (4 ml), a temperatura ambiente, se trató con RuCl₃ · H₂O (24 mg) y NaIO₄ (2,48 g), se agitó durante 2 horas, se vertió en agua (50 ml) y se extrajo con diclorometano. El extracto se lavó con salmuera y salmuera (Na₂SO₄), se filtró y se concentró.

Ejemplo 46B

15 El EJEMPLO 46A (40 mg), 6-amino-1-naftol (80 mg), EDCI (100 mg) y DMAP (10 mg) en DMF (1 ml), a temperatura ambiente, se agitaron durante 24 horas, se diluyeron con acetato de etilo (20 ml), se lavaron con agua y salmuera, y se concentraron. El concentrado se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo al 30%/hexanos.

Ejemplo 46C

20 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 1E por el EJEMPLO 46B en el EJEMPLO 1F. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 8,27 (m, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,74 (m, 3H), 7,60 (dd, 1H), 7,25 (d, 2H), 7,21 (dd, 2H), 6,74 (dd, 1H).

Ejemplo 47A

25 Se trataron 6-bromo-2-naftol (4,46 g) y DIEA (4,5 ml) en diclorometano (50 ml), a temperatura ambiente, con TBSOTf (5,05 ml), se agitaron durante 24 horas, se diluyeron con acetato de etilo (200 ml), se lavaron con agua y salmuera y se concentraron. El concentrado se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo al 5%/hexanos.

Ejemplo 47B

30 El EJEMPLO 47A (337 mg), aliltributilestaño (400 mg) y Pd(PPh₃)₄ (78 mg) en tolueno (5 ml) a 100 °C se agitaron durante 24 horas, se enfriaron y se sometieron a cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo al 5%/hexanos.

Ejemplo 47C

35 El EJEMPLO 47B (243 mg), el EJEMPLO 1C (151 mg), PdCl₂dppf (50 mg) y TEA (0,5 ml) en DMF (2 ml) a 100 °C se agitaron durante 24 horas, se enfriaron, se vertieron en éter dietílico, se lavaron con agua y salmuera, y se concentraron. El concentrado se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo al 2%/hexanos.

Ejemplo 47D

40 El EJEMPLO 47C (243 mg) y TBAF 1 M en THF (0,5 ml), en THF (2 ml), a temperatura ambiente, se agitaron durante 3 horas, se filtraron a través de un lecho de gel de sílice y se concentraron. El concentrado se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo al 20%/hexanos.

Ejemplo 47E

45 El EJEMPLO 47D (19 mg) y Pd al 10%/C (20 mg) en acetato de etilo (2 ml), a temperatura ambiente, se agitaron durante 3 horas, se filtraron a través de un lecho de tierra de diatomeas (Celite®), después gel de sílice, y se concentraron. El concentrado se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo al 20%/hexanos.

Ejemplo 47F

50 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 1E por el EJEMPLO 47A en el EJEMPLO 1F. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,10 (d, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,59 (m, 3H), 7,44 (m, 2H), 7,28 (m, 1H), 7,14 (m, 5H), 3,18 (t, 2H), 2,86 (t, 2H), 1,93 ().

Ejemplo 48A

55 El EJEMPLO 47A (675 mg), bromuro de 4-butenilmagnesio 1 M en THF (3 ml) y Pd(PPh₃)₄ (75 mg) en THF (5 ml) a reflujo, se agitaron durante 24 horas, se enfriaron, se filtraron a través de un lecho de gel de sílice y se concentraron. El concentrado se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo al 5%/hexanos.

Ejemplo 48B

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 47B por el EJEMPLO 48A en el EJEMPLO 47C.

5 **Ejemplo 48C**

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 47C por el EJEMPLO 48B en el EJEMPLO 47D.

10 **Ejemplo 48D**

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 1E por el EJEMPLO 48C en el EJEMPLO 1F. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,07 (d, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,60 (m, 3H), 7,53 (m, 3H), 7,29 (m, 1H), 7,13 (m, 5H), 6,25 (m, 1H), 2,97 (t, 2H), 2,89 (dt, 2H).

15 **Ejemplo 49A**

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 47D por el EJEMPLO 48C en el EJEMPLO 47E.

20 **Ejemplo 49B**

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 1E por el EJEMPLO 49A en el EJEMPLO 1F. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,07 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,64 (m, 3H), 7,46 (m, 2H), 7,32 (m, 5H), 7,18 (m, 1H), 3,25 (t, 2H), 2,64 (t, 2H), 1,57 (m, 4H).

25 **Ejemplo 50A**

Se trató magnesio (292 mg) en THF (19 ml), a temperatura ambiente con bromuro de 4-pentenilo (1,49 g), se agitó durante 1 hora, se trató con el EJEMPLO 47A (675 mg) y PdCl₂(PPh₃)₂ (75 mg), se agitó a reflujo durante 2 horas, se enfrió, se filtró a través de un lecho gel de sílice y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo al 5%/hexanos.

30 **Ejemplo 50B**

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 47B por el EJEMPLO 50A en el EJEMPLO 47C.

35 **Ejemplo 50C**

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 47C por el EJEMPLO 50B en el EJEMPLO 47D.

40 **Ejemplo 50D-1 y Ejemplo 50D-2**

Estos compuestos se prepararon sustituyendo el EJEMPLO 47D por el EJEMPLO 50C en el EJEMPLO 47E.

45 **Ejemplo 50E**

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 50D1 por el EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1F. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,07 (d, 1H), 7,56 (m, 3H), 7,48 (m, 3H), 7,29 (m, 1H), 7,14 (m, 5H), 3,07 (t, 2H), 2,74 (m, 2H), 1,74 (m, 2H), 1,59 (m, 4H).

50 **Ejemplo 51**

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 50D2 por el EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1F. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,14 (d, 1H), 7,56 (dd, 2H), 7,42 (m, 1H), 7,32 (m, 3H), 7,21 (m, 2H), 7,07 (dd, 1H), 3,88 (m, 1H), 3,75 (m, 1H), 3,41 (t, 2H), 3,01 (t, 2H), 2,95 (m, 4H), 1,94 (m, 2H), 1,25 (m, 4H), 0,88 (tt, 2H).

55 **Ejemplo 52A**

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 1B por 7-metoxinaftol en el EJEMPLO 1C.

60 **Ejemplo 52B**

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 47A por el EJEMPLO 52A en el EJEMPLO 47B.

65 **Ejemplo 52C**

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 47B por el EJEMPLO 52B en el EJEMPLO 47C.

Ejemplo 52D

5 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 1E por el EJEMPLO 52C en el EJEMPLO 1F. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,08 (d, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,57 (m, 2H), 7,52 (m, 2H), 7,36 (m, 1H), 7,14 (m, 6H), 6,32 (m, 1H), 3,25 (t, 2H), 2,76 (dt, 2H).

Ejemplo 53A

10 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 1A por el EJEMPLO 52C en el EJEMPLO 1 B.

Ejemplo 53B

15 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 1E por el EJEMPLO 53A en el EJEMPLO 1F. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,10 (d, 1 H), 7,79 (d, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,50 (m, 2H), 7,32 (m, 1H), 7,17 (m, 6H), 6,34 (m, 1H), 3,17 (t, 2H), 2,66 (dt, 2H).

Ejemplo 54A

20 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 47D por el EJEMPLO 52C en el EJEMPLO 47E.

Ejemplo 54B

25 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 1E por el EJEMPLO 54A en el EJEMPLO 1F. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,10 (d, 1 H), 7,74 (d, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,58 (m, 2H), 7,43 (d, 2H), 7,29 (m, 1H), 7,14 (m, 5H), 3,91 (s, 3H), 3,16 (t, 2H), 3,08 (t, 2H), 1,84 (m, 4H).

Ejemplo 55A

30 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 1A por el EJEMPLO 54A en el EJEMPLO 1B.

Ejemplo 55B

35 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 1E por el EJEMPLO 55A en el EJEMPLO 1F. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,11 (d, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,55 (m, 3H), 7,43 (m, 2H), 7,33 (dd, 1H), 7,14 (m, 5H), 3,15 (t, 2H), 3,08 (t, 2H), 1,84 (s).

Ejemplo 56A

Este ejemplo se preparó sustituyendo 3-bromobifenilo por 4-fluoro-3-nitro-1-bromobenceno en el EJEMPLO 1E.

Ejemplo 56B

40 El EJEMPLO 56A (1 g) y ciclohexilpropilamina (500 mg) en dioxano (10 ml) a 60 °C se agitaron durante 12 horas, se enfriaron y se sometieron a cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo al 10%/hexanos.

Ejemplo 56C

45 El EJEMPLO 56B (920 mg) y SnCl₂ (1,5 g) en acetato de etilo (20 ml) se agitaron a reflujo durante 24 horas, se enfriaron, se filtraron a través de gel de sílice y se concentraron. El concentrado se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo al 25%/hexanos.

Ejemplo 56B

50 El EJEMPLO 56C (100 mg), bromuro de bencilo (0,03 ml) y TEA (0,1 ml) en acetonitrilo (2 ml) se calentaron a reflujo durante 2 horas, se enfriaron y se sometieron a cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo al 20%/hexanos.

Ejemplo 56E

55 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 1E por el EJEMPLO 56D en el EJEMPLO 1F. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 7,98 (d, 1H), 7,88 (m, 2H), 7,78 (dd, 2H), 7,57 (d, 1H), 7,35 (m, 3H), 7,27 (m, 4H), 7,12 (m, 2H), 7,01 (dd, 2H), 4,55 (m, 1H), 4,09 (s, 2H), 2,94 (t, 2H), 1,71 (m; 5H), 1,95 (m, 2H), 2,06 (s, 1H), 1,21 (m, 5H), 1,17 (m, 2H).

Ejemplo 57

60 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 1E por el Ejemplo 56B en el EJEMPLO 1F. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,324 (t, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,91 (m, 4H), 7,81 (dd, 1H), 7,64 (dd, 1H), 7,35 (m, 3H), 7,16 (d, 1 H), 3,40 (m, 2H), 1,68 (m, 7H), 1,27 (m, 4H), 1,16 (m, 2H), 0,88 (m, 2H).

Ejemplo 58A

5 El EJEMPLO 56C (500 mg) y NaNO₂ (90 mg) en HCl concentrado (2 ml) y acetona (10 ml), a temperatura ambiente, se agitaron durante 24 horas, se diluyeron con acetato de etilo, se lavaron con una solución de NaHCO₃ y agua, y se concentraron. El concentrado se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo al 25%/hexanos.

Ejemplo 58B

10 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 1E por el Ejemplo 58A en el EJEMPLO 1F. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,14 (d, 1 H), 8,08 (d, 1 H), 7,92 (m, 6H), 7,70 (d, 1 H), 7,54 (d, 1 H), 7,37 (dd, 2H), 4,70 (t, 2H), 1,92 (m, 2H), 1,61 (m, 5H), 1,15 (m, 6H), 0,81 (m, 2H).

Ejemplo 59A

15 Este ejemplo se preparó sustituyendo ciclohexilpropilamina por ciclohexilamina en el EJEMPLO 56B.

Ejemplo 59B

20 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 1E por el EJEMPLO 59A en el EJEMPLO 1F. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,24 (d, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,88 (m, 4H), 7,61 (d, 1H), 7,34 (m, 3H), 7,22 (d, 1H), 3,17 (d, 2H), 2,01 (m, 2H), 1,70 (m, 2H), 1,40 (m, 6H).

Ejemplo 60A

25 El EJEMPLO 56A (100 mg), tiofenol (37 mg) y K₂CO₃ (35 mg) en dioxano (2 ml) a 80 °C se agitaron durante 24 horas, se enfriaron y se sometieron a cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo al 10%/hexanos.

Ejemplo 60B

30 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 1E por el EJEMPLO 60A en el EJEMPLO 1F. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,41 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,87 (dd, 2H), 7,82 (dd, 1H), 7,64 (m, 5H), 7,47 (d, 1H), 7,35 (dd, 2H), 6,99 (d, 1H).

Ejemplo 61A

35 Este ejemplo se preparó sustituyendo ciclohexilpropilamina por ciclohexilmetilamina en el EJEMPLO 56B.

Ejemplo 61B

40 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 1E por el EJEMPLO 61A en el EJEMPLO 1F. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,35 (t, 1H), 8,22 (d, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,85 (m, 4H), 7,57 (d, 1H), 7,37 (dd, 13H), 7,32 (m, 3H), 7,14 (d, 1H), 3,26 (m, 2H), 1,73 (m, 6H), 1,20 (m, 3H), 1,01 (m, 2H).

Ejemplo 62A

45 Este ejemplo se preparó sustituyendo ciclohexilpropilamina por piperidina en el EJEMPLO 56B.

Ejemplo 62B

50 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 1E por el EJEMPLO 62A en el EJEMPLO 1F. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,04 (d, 1H), 7,96 (m, 2H), 7,88 (m, 3H), 7,77 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,34 (dd, 2H), 7,33 (dd, 2H), 3,01 (m, 4H), 1,61 (m, 6H).

Ejemplo 63A

55 Este ejemplo se preparó sustituyendo tiofenol por fenol en el EJEMPLO 60A.

Ejemplo 63B

60 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 1E por el EJEMPLO 63A en el EJEMPLO 1F. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 8,15 (d, 1 H), 8,11 (d, 1H), 7,99 (m, 2H), 7,84 (dd, 1H), 7,76 (dd, 2H), 7,61 (d, 1H), 7,42 (dd, 2H), 7,22 (m, 5H), 7,07 (m, 2H).

Ejemplo 64A

65 Este ejemplo se preparó sustituyendo tiofenol por 5,6,7,8-tetrahidro-1-naftol en el EJEMPLO 60A.

Ejemplo 64B

5 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 1E por el EJEMPLO 64A en el EJEMPLO 1F. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 8,13 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,99 (m, 2H), 7,78 (m, 3H), 7,62 (d, 1H), 7,22 (m, 4H), 6,96 (d, 1H), 6,87 (d, 1H), 6,76 (d, 1H), 2,83 (m, 2H), 2,65 (m, 2H), 1,80 (m, 4H).

Ejemplo 65A

10 Este ejemplo se preparó sustituyendo ciclohexilpropilamina por triptamina en el EJEMPLO 56B.

Ejemplo 65B

15 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 1E por el EJEMPLO 314678A en el EJEMPLO 1F. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,38 (t, 1H), 8,23 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,88 (m, 5H), 7,62 (d, 2H), 7,35 (m, 6H), 7,22 (d, 1H), 7,07 (dd, 1H), 6,99 (dd, 1H), 3,70 (dt, 2H), 3,10 (t, 2H).

Ejemplo 66A

20 Este ejemplo se preparó sustituyendo ciclohexilpropilamina por bencilfenetilamina en el EJEMPLO 56B.

Ejemplo 66B

25 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 1E por el EJEMPLO 66A en el EJEMPLO 1F. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,02 (d, 1H), 7,92 (m, 3H), 7,88 (m, 2H), 7,67 (m, 2H), 7,31 (m, 8H), 7,23 (m, 4H), 7,12 (m, 2H), 4,47 (s, 2H), 3,27 (t, 2H), 2,79 (m, 2H).

Ejemplo 67A

30 Este ejemplo se preparó sustituyendo ciclohexilpropilamina por 2-(feniltio)etilamina en el EJEMPLO 56B.

Ejemplo 67B

35 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 1E por el EJEMPLO 67A en el EJEMPLO 1F. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,51 (t, 1H), 8,24 (d, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,88 (m, 4H), 7,80 (d, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,41 (m, 2H), 7,34 (m, 5H), 7,23 (d, 1H), 7,11 (d, 1H), 3,64 (dt, 2H), 3,42 (t, 2H).

Ejemplo 68A

40 Este ejemplo se preparó sustituyendo tiofenol por 4-ciclopentilfenol en el EJEMPLO 60A.

Ejemplo 68B

45 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 1E por el EJEMPLO 68A en el EJEMPLO 1F. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 8,13 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,78 (m, 4H), 7,62 (d, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,22 (m, 3H), 7,01 (m, 4H), 3,03 (m, 1H), 2,06 (m, 2H), 1,84 (m, 2H), 1,72 (m, 2H), 1,60 (m, 2H).

Ejemplo 69A

50 Este ejemplo se preparó sustituyendo tiofenol por 3-terc-butilfenol en el EJEMPLO 60A.

Ejemplo 69B

55 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 1E por el EJEMPLO 69A en el EJEMPLO 1F. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 8,14 (d, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,97 (m, 2H), 7,82 (d, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,60 (dd, 1H), 7,34 (m, 2H), 7,22 (m, 3H), 7,12 (d, 1H), 7,04 (d, 1H), 6,87 (dd, 1H), 1,32 (s, 9H).

Ejemplo 70A

60 Este ejemplo se preparó sustituyendo tiofenol 2-morfolinofenol por tiofenol en el EJEMPLO 60A.

Ejemplo 70B

65 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 1E por el EJEMPLO 70A en el EJEMPLO 1F. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,23 (d, 1H), 8,07 (m, 2H), 7,88 (m, 4H), 7,69 (m, 2H), 7,35 (m, 4H), 7,17 (m, 2H), 6,81 (d, 1H), 3,44 (m, 4H), 2,95 (m, 4H).

Ejemplo 71A

Este ejemplo se preparó sustituyendo tiofenol por 2-bencil-4-metilfenol en el EJEMPLO 60A.

Ejemplo 71B

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 1E por el EJEMPLO 71A en el EJEMPLO 1F. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,14 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,85 (m, 4H), 7,62 (m, 2H), 7,35 (m, 3H), 7,19 (m, 8H), 6,93 (d, 1H), 3,25 (s, 2H), 2,29 (s, 3H).

Ejemplo 72A

Este ejemplo se preparó sustituyendo tiofenol por 2-terc-butilfenol en el EJEMPLO 60A.

Ejemplo 72B

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 1E por el EJEMPLO 72A en el EJEMPLO 1F. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-dg) δ 8,15 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,80 (m, 2H), 7,60 (m, 2H), 7,45 (d, 2H), 7,29 (m, 4H), 7,19 (m, 2H), 7,01 (d, 1H), 6,92 (d, 1H), 1,38 (s, 9H).

Ejemplo 73B

Este ejemplo se preparó sustituyendo tiofenol por 2-trifluorometilfenol en el EJEMPLO 60A.

Ejemplo 73B

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 1E por el EJEMPLO 73A en el EJEMPLO 1F. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 8,22 (d, 1H), 8,06 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,90 (dd, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,78 (m, 3H), 7,64 (m, 2H), 7,34 (dd, 1H), 7,23 (m, 2H), 7,12 (d, 1H), 7,06 (d, 1H), 6,88 (m, 1H).

Ejemplo 74A

Este ejemplo se preparó sustituyendo ciclohexilpropilamina por 1-adamantilmetilamina en el EJEMPLO 56B.

Ejemplo 74B

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 1E por el EJEMPLO 74A en el EJEMPLO 1F. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,39 (t, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,88 (m, 4H), 7,80 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,34 (m, 3H), 7,27 (d, 1H), 3,16 (d, 2H), 1,99 (s, 3H), 1,67 (d, 6H), 1,60 (s, 6H).

Ejemplo 75A

Se agitaron 3-ciclohexil-1-propilamina (200 mg), 3-fenilpropanal (150 mg) y cianoborohidruro sódico (140 mg) en THF (5 ml), a temperatura ambiente, se agitaron durante 24 horas y se sometieron a cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo al 50%/ hexanos.

Ejemplo 75B

Este ejemplo se preparó sustituyendo ciclohexilpropilamina por el EJEMPLO 75A en el EJEMPLO 56B.

Ejemplo 75C

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 1E por el EJEMPLO 75B en el EJEMPLO 1F. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 8,00 (d, 1 H), 7,95 (s, 1H), 7,84 (dd, 1H), 7,74 (m, 4H), 7,53 (dd, 1H), 7,28 (m, 3H), 7,20 (m, 5H), 3,05 (m, 4H), 2,68 (t, 2H), 1,96 (m, 4H), 1,69 (m, 4H), 1,52 (m, 1H), 1,22 (m, 6H), 0,89 (m, 2H).

Ejemplo 76A

El EJEMPLO 56A (40 mg), 1,2,3,4-tetrahidro-1-naftol (30 mg) y NaH oleoso al 60% (8 mg) en dioxano (2 ml) a 80 °C se agitaron durante 24 horas, se enfriaron y se sometieron a cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo al 10%/hexanos.

Ejemplo 76B

5 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 1E por el EJEMPLO 76A en el EJEMPLO 1F. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,05 (m, 2H), 7,94 (m, 2H), 7,88 (m, 2H), 7,70 (dd, 2H), 7,36 (m, 5H), 7,20 (m, 3H), 5,79 (t, 1H), 2,74 (m, 2H), 2,00 (m, 2H), 1,90 (m, 1H), 1,80 (m, 1H).

Ejemplo 77A

10 Este ejemplo se preparó sustituyendo 1,2,3,4-tetrahidro-1-naftol por el EJEMPLO 76A en el EJEMPLO 1F.

Ejemplo 77B

15 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 1E por 4-ciclohexil-1-butanol en el EJEMPLO 1F. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,06 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,85 (m, 3H), 7,68 (dd, 1H), 7,38 (dd, 1H), 7,35 (m, 3H), 4,19 (t, 2H), 1,67 (m, 7H), 1,42 (m, 2H), 1,21 (m, 6H), 0,85 (m, 2H).

Ejemplo 78B

20 Este ejemplo se preparó sustituyendo 1,2,3,4-tetrahidro-1-naftol por 4-fenil-1-butanol en el EJEMPLO 1F.

Ejemplo 78B

25 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 1E por el EJEMPLO 78A en el EJEMPLO 1F. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,05 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,93 (d, 2H), 7,85 (m, 3H), 7,68 (d, 1H), 7,35 (m, 6H), 7,22 (m, 3H), 4,22 (t, 2H), 2,65 (t, 2H), 1,75 (s, 3H).

Ejemplo 79A

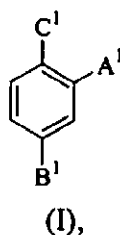
30 Este ejemplo se preparó sustituyendo 1,2,3,4-tetrahidro-1-naftol por ciclohexanol en el EJEMPLO 1F.

Ejemplo 79B

35 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 1E por el EJEMPLO 79A en el EJEMPLO 1F. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 8,03 (s, 2H), 7,88 (m, 5H), 7,64 (d, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,35 (m, 3H), 4,68 (m, 1H), 1,91 (m, 2H), 1,66 (m, 2H), 1,55 (m, 2H), 1,38 (m, 2H), 1,23 (m, 2H).

REIVINDICACIONES

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



- 5 o una sal terapéuticamente aceptable del mismo, en la que
 A^1 es A^2 , A^3 o A^4 ;
 A^2 es alquilo C_1 - C_5 , alquenido C_2 - C_5 o alquinilo C_2 - C_5 , estando cada uno de los mismos sustituido con R^1 ;
 A^3 es OL^1R^1 , OL^1OR^2 , NHL^1R^1 o $NHL^1NHSO_2R^2$, en los que L^1 es alquileo C_1 - C_4 o alquenido C_3 - C_4 ;
 A^4 es $NHC(O)R^1$, $C(O)NHR^1$, $NHSO_2R^1$ o $NHSO_2L^2R^1$, en los que L^2 es alquileo C_1 - C_3 o alquenido C_2 - C_3 ;
 10 R^1 es R^2 o R^3 ;
 R^2 es fenilo que está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{2A} , en el que R^{2A} es cicloalcano;
 R^3 es heteroarilo que está sin condensar o condensado con benceno;
 B^1 es fenilo sustituido con un F;
 C^1 es C^2 , C^2 es $C(O)OH$;
 15 donde R^2 y R^3 están independientemente sin sustituir o sustituidos con uno, dos, tres, cuatro o cinco de R^{17} , OR^{17} , SR^{17} , $S(O)R^{17}SO_2R^{17}$, $C(O)R^{17}$, $CO(O)R^{17}$, $OC(O)R^{17}$, $OC(O)OR^{17}$, NH_2 , NHR^{17} , $N(R^{17})_2$, $NHC(O)R^{17}$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{17}$, $C(O)N(R^{17})_2$, $C(O)NHOH$, $C(O)NHOR^{17}$, $C(O)NHSO_2R^{17}$, $C(O)NR^{17}$, $NHSO_2R^{17}$, $N(SO_2R^{17})_2$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^{17} , $SO_2N(R^{17})_2$, $C(O)H$, $C(O)OH$, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^{17}$, $C(N)N(R^{17})_2$, $N=NR^{17}$, $CNOH$, $CNOCH_3$, OH , (O) , N_3 , NO_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , CF_2Cl , SO_2CF_3 , $SO_2CF_2CF_3$, SO_2CF_2Cl , $NHSO_2CF_3$, $NHSO_2CF_2CF_3$, OCF_3 , OCF_2CF_3 , F , Cl , Br o I
 20 sin sustituir o sustituidos, donde R^{17} es R^{18} , R^{19} , R^{20} o R^{21} ;
 R^{18} es fenilo que está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{18A} , donde R^{18A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
 R^{19} es heteroarilo que está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{19A} , donde R^{19A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
 25 R^{20} es cicloalquilo, cicloalquenido, heterocicloalquilo o heterocicloalquenido, estando cada uno de los mismos sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{20A} , donde R^{20A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
 R^{21} es alquilo, alquenido o alquinilo, estando cada uno de los mismos sin sustituir o sustituido con uno o dos de alquilo, alquenido, alquinilo, R^{22} , OR^{22} , NHR^{22} , SR^{22} , $S(O)R^{22}$ o SO_2R^{22} seleccionados independientemente;
 30 R^{22} es fenilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenido, heterocicloalquilo o heterocicloalquenido, estando cada uno de los mismos sin condensar, o condensado con benceno, heteroareno o R^{22A} , donde R^{22A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
 en el que los restos cíclicos representados por R^{18} , R^{18A} , R^{19} , R^{19A} , R^{20} , R^{20A} , R^{22} y R^{22A} están independientemente sin sustituir o sustituidos con uno, dos, tres, cuatro o cinco de R^{23} , OR^{23} , NHR^{23} , $N(R^{23})_2$, SR^{23} , $S(O)R^{23}$ o SO_2R^{23} , CF_3 , CF_2CF_3 , OH , NH_2 , $NHCH_3$, $N(CH_3)_2$, N_3 , NO_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , $NHSO_2CF_3$, $NHSO_2CF_2CF_3$, OCF_3 , OCF_2CF_3 , F , Cl , Br o I
 35 seleccionados independientemente;
 R^{23} es fenilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenido, heterocicloalquilo, heterocicloalquenido o R^{24} ;
 R^{24} es alquilo, alquenido o alquinilo, estando cada uno de los mismos sin sustituir o sustituido con fenilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenido, heterocicloalquilo o heterocicloalquenido.
 40
2. Una composición para su uso para el tratamiento de cáncer de vejiga, cáncer cerebral, cáncer de mama, cáncer de médula ósea, cáncer cervical, leucemia linfocítica crónica, cáncer colorrectal, cáncer esofágico, cáncer hepatocelular, leucemia linfoblástica, linfoma folicular, neoplasias linfoides de origen de células T o células B, melanoma, leucemia mielógena, mieloma, cáncer oral, cáncer de ovario, cáncer pulmonar no microcítico, cáncer de próstata, cáncer pulmonar microcítico y cáncer de bazo, comprendiendo dicha composición un excipiente y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la reivindicación 1.
3. Un compuesto de la reivindicación 1 para su uso para el tratamiento de cáncer de vejiga, cáncer cerebral, cáncer de mama, cáncer de médula ósea, cáncer cervical, leucemia linfocítica crónica, cáncer colorrectal, cáncer esofágico, cáncer hepatocelular, leucemia linfoblástica, linfoma folicular, neoplasias linfoides de origen de células T o células B, melanoma, leucemia mielógena, mieloma, cáncer oral, cáncer de ovario, cáncer pulmonar no microcítico, cáncer de próstata, cáncer pulmonar microcítico y cáncer de bazo en un paciente.
- 50