

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 425 965**

51 Int. Cl.:

A61K 31/407 (2006.01)

A61K 31/497 (2006.01)

C07D 209/96 (2006.01)

C07D 211/06 (2006.01)

A61K 31/5377 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.08.2007 E 07837579 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.05.2013 EP 2063887**

54 Título: **Nuevos inhibidores de moléculas pequeñas de MDM2 y usos de los mismos**

30 Prioridad:

30.08.2006 US 841150 P

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

18.10.2013

73 Titular/es:

**THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF
MICHIGAN (100.0%)
3003 SOUTH STATE STREET, SUITE 2071
ANN ARBOR, MI 48109-1280, US**

72 Inventor/es:

**WANG, SHAOMENG;
QIN, DONGGUANG;
CHEN, JIANYONG y
YU, SHANGHAI**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 425 965 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

Nuevos inhibidores de moléculas pequeñas de MDM2 y usos de los mismos

La presente solicitud reivindica prioridad a la solicitud de patente provisional de EE.UU. nº de serie 60/841.150 presentada el 30/08/2006.

5 **Antecedentes de la invención****Campo de la invención**

La presente invención se define en las reivindicaciones y pertenece al campo de la química medicinal. En particular, la invención se refiere a moléculas pequeñas que sirven de antagonistas de la interacción entre p53 y MDM2 y su uso como terapéuticos para el tratamiento de cáncer y otras enfermedades.

10 **Técnica relacionada**

El fenotipo de células cancerosas agresivas es el resultado de una variedad de alteraciones genéticas y epigenéticas que conduce a desregulación de las rutas de señalización intracelular (Ponder, *Nature* 411:336 (2001)). Sin embargo, la característica compartida para todas las células cancerosas es su fracaso en ejecutar un programa apoptótico, y la falta de apoptosis apropiada debido a defectos en la maquinaria apoptótica normal es un distintivo de cáncer (Lowe y col., *Carcinogenesis* 21:485 (2000)). La incapacidad de células cancerosas para ejecutar un programa apoptótico debido a defectos en la maquinaria apoptótica normal está así frecuentemente asociada a un aumento en la resistencia a quimioterapia, radiación o apoptosis inducida por inmunoterapia. La resistencia primaria o adquirida del cáncer humano de diferentes orígenes a los actuales protocolos de tratamiento debido a defectos de la apoptosis es un problema importante en la actual terapia contra el cáncer (Lowe y col., *Carcinogenesis* 21:485 (2000); Nicholson, *Nature* 407:810 (2000)). Por consiguiente, esfuerzos actuales y futuros hacia el diseño y desarrollo de nuevas terapias contra el cáncer específicas para diana molecular para mejorar la supervivencia y calidad de vida de pacientes con cáncer deben incluir estrategias que elijan específicamente como diana resistencia de células cancerosas a apoptosis. A este respecto, reguladores negativos cruciales para la elección de diana que desempeñan una función central en inhibir directamente la apoptosis en células cancerosas representan una estrategia terapéutica altamente prometedora para el diseño de nuevos fármacos contra el cáncer.

El supresor tumoral p53 desempeña una función central en controlar la progresión y apoptosis del ciclo celular (Vogelstein y col., *Nature* 408:307 (2000)). Es una diana terapéutica atractiva para el diseño de fármacos contra el cáncer debido a que su actividad supresora de tumores puede estimularse para erradicar células tumorales (Vogelstein y col., *Nature* 408:307 (2000); Chene, *Nat. Rev. Cancer* 3:102 (2003)). Un nuevo enfoque para estimular la actividad de p53 es mediante la inhibición de su interacción con la proteína MDM2 usando inhibidores de moléculas pequeñas de no péptido (Chene, *Nat. Rev. Cancer* 3:102 (2003); Vassilev y col., *Science* 303:844 (2004)). MDM2 y p53 son parte de un bucle de retroalimentación autorregulador (Wu y col., *Genes Dev.* 7:1126 (1993)). MDM2 es activada transcripcionalmente por p53 y MDM2, a su vez, inhibe la actividad de p53 por al menos tres mecanismos (Wu y col., *Genes Dev.* 7:1126 (1993)). Primero, la proteína MDM2 se une directamente al dominio de transactivación de p53 y así inhibe la transactivación mediada por p53. Segundo, la proteína MDM2 contiene una señal de secuencia de exportación nuclear y, tras la unión a p53, induce la exportación nuclear de p53, previniendo que p53 se una a los ADN elegidos como diana. Tercero, la proteína MDM2 es una ligasa de ubiquitina E3 y tras la unión a p53 puede promover la degradación de p53. Por tanto, funcionando de potente inhibidor celular endógeno de la actividad de p53, MDM2 inhibe eficazmente la apoptosis mediada por p53, detención del ciclo celular y reparación de ADN. Por tanto, los inhibidores de moléculas pequeñas que se unen a MDM2 y bloquean la interacción entre MDM2 y p53 pueden promover la actividad de p53 en células con una p53 funcional y estimular los efectos celulares mediados por p53 tales como detención del ciclo celular, apoptosis o reparación de ADN (Chene, *Nat. Rev. Cancer* 3:102 (2003); Vassilev y col., *Science* 303:844 (2004))

Aunque en el pasado se han diseñado satisfactoriamente inhibidores basados en péptidos de alta afinidad (García-Echeverría y col., *Med. Chem* 43:3205 (2000)), estos inhibidores no son moléculas similares a fármacos debido a su escasa permeabilidad celular y biodisponibilidad *in vivo*. A pesar de los grandes esfuerzos por la industria farmacéutica, las estrategias de selección de alta selectividad han tenido un éxito muy limitado en identificar potentes inhibidores de moléculas pequeñas de no péptido. Por consiguiente, existe la necesidad de inhibidores de moléculas pequeñas similares a fármacos de no péptido de la interacción p53-MDM2.

Actualmente se está persiguiendo el diseño de inhibidores de moléculas pequeñas de no péptido que eligen como diana la interacción p53-MDM2 como estrategia atractiva para el diseño de fármacos contra el cáncer (Chene, *Nat. Rev. Cancer* 3:102 (2003); Vassilev y col. *Science* 303:844 (2004); Diug y col., *J. Med. Chem.* 49: 3432-34-35 (2006); Diug y col., *J. Am. Chem. Soc.* 127: 10130-10131 (2005); Diug y col., *Tetrahedron Letters* 46: 5959-5951 (2005)). La base estructural de esta interacción se ha establecido por cristalografía de rayos X (Kussie y col., *Science* 274:948 (1996)). La estructura cristalina muestra que la interacción entre p53 y MDM2 está principalmente mediada por tres residuos hidrófobos (Phe19,

Trp23 y Leu26) de p53 y una hendidura hidrófoba profunda pequeña en MDM2. Esta hendidura hidrófoba es un sitio ideal para diseñar inhibidores de moléculas pequeñas que pueden alterar la interacción p53-MDM2 (Chene, Nat. Rev. Cancer 3:102 (2003)).

Sumario de la invención

5 Generalmente se acepta que la incapacidad de células cancerosas o sus células portadoras para experimentar apoptosis en respuesta a lesiones o exposición genética a inductores de apoptosis (tales como agentes contra el cáncer y radiación) es un factor importante en la aparición y progresión del cáncer. Se cree que la inducción de apoptosis en células cancerosas o sus células portadoras (por ejemplo, células neovasculares en la vasculatura tumoral) es un mecanismo de acción universal para prácticamente todos los fármacos terapéuticos eficaces contra el cáncer o radioterapias en el mercado o en práctica hoy en día. Un motivo para la incapacidad de una célula a experimentar apoptosis es una disminución en la actividad del supresor tumoral de p53, que en muchos casos es debido a las acciones inhibitoras de MDM2 sobre p53 en células tumorales que contienen p53 funcional. La inhibición de la actividad de p53 produce alteraciones en las rutas de apoptosis, además de regulación del ciclo celular.

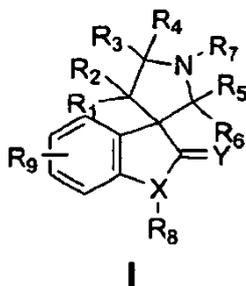
15 La presente invención se define en las reivindicaciones y contempla que la exposición de animales que padecen cáncer a cantidades terapéuticamente eficaces de fármaco(s) (por ejemplo, moléculas pequeñas) que aumentan la función (funciones) de p53 y proteínas relacionadas con p53 (por ejemplo, p63, p73) inhibiendo la interacción entre p53 o proteínas relacionadas con p53 y MDM2 o proteínas relacionadas con MDM2 (por ejemplo, MDMX) inhibirá por completo el crecimiento de células cancerosas o células portadoras y/o convertirá tales células en una población más susceptible a la actividad inductora de muerte celular de fármacos terapéuticos contra el cáncer o radioterapias. En particular, los inhibidores de la invención pueden prolongar la semivida de p53 interfiriendo con la interacción p53-MDM2 que normalmente promovería la degradación de p53. La presente invención contempla que inhibidores de la interacción entre p53 o proteínas relacionadas con p53 y MDM2 y proteínas relacionadas con MDM2 satisfacen una necesidad sin cumplir para el tratamiento de múltiples tipos de cáncer, tanto cuando se administran como monoterapia para inducir la inhibición del crecimiento celular, apoptosis y/o detención del ciclo celular en células cancerosas, como cuando se administran en una relación temporal con agente(s) adicional(es) tal(es) como otros fármacos terapéuticos contra el cáncer inductores de muerte celular o que alteran el ciclo celular o radioterapias (terapias de combinación), de manera que hagan que una mayor proporción de las células cancerosas o células portadoras sean susceptibles a ejecutar el programa de apoptosis en comparación con la proporción correspondiente de células en un animal tratado solo con el fármaco terapéutico contra el cáncer o radioterapia sola.

30 En ciertos ejemplos referentes a la invención, el tratamiento de combinación de animales con una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención y un ciclo de un agente contra el cáncer o radiación producen una mayor respuesta tumoral y beneficio clínico en tales animales en comparación con aquellos tratados con el compuesto o fármacos contra el cáncer/radiación sola. Dicho con otras palabras, debido a que los compuestos reducirán el umbral apoptótico de todas las células, aumenta la proporción de células que ejecutarán satisfactoriamente el programa de apoptosis en respuesta a la actividad inductora de apoptosis de fármacos contra el cáncer/radiación. Alternativamente, los compuestos de la presente invención se usarán para permitir la administración de una menor dosis, y por tanto menos tóxica y más tolerable, de un agente contra el cáncer y/o radiación para producir la misma respuesta tumoral/beneficio clínico que la dosis convencional del agente contra el cáncer/radiación sola. Como las dosis para todos los fármacos contra el cáncer aprobados y los tratamientos de radiación son conocidos, la presente invención contempla las diversas combinaciones de ellos con los presentes compuestos. Por tanto, como los compuestos de la presente invención pueden actuar al menos en parte estimulando las actividades pro-apoptósicas y/o inhibitoras del ciclo celular de p53 y proteínas relacionadas con p53, la exposición de células cancerosas y células portadoras a cantidades terapéuticamente eficaces de los compuestos debe ligarse temporalmente a coincidir con los intentos de células por ejecutar el programa de apoptosis en respuesta al agente contra el cáncer o radioterapia. Así, en algunos ejemplos la administración de las composiciones de la presente invención a propósito de ciertas relaciones temporales se refiere a prácticas terapéuticas especialmente eficaces.

50 En otros ejemplos referentes a la invención, inhibidores de la interacción entre p53 o proteínas relacionadas con p53 y MDM2 y proteínas relacionadas con MDM2 pueden proteger células normales (por ejemplo, no hiperproliferativas) de los efectos tóxicos de ciertos agentes quimioterapéuticos y radiación, posiblemente mediante la capacidad de los inhibidores para inducir detención del ciclo celular. En particular, los inhibidores de la invención pueden producir detención del ciclo celular en células que comprenden p53 natural mientras que no tenga efecto sobre células cancerosas que comprenden p53 mutada o delecionada. Este efecto protector diferencial puede permitir un tratamiento más eficaz del cáncer permitiendo el uso de dosis mayores o tratamientos prolongados de agentes quimioterapéuticos o tratamientos sin aumentar los efectos secundarios tóxicos de tal tratamiento.

55 La presente invención se define en las reivindicaciones y se refiere a compuestos que son útiles para inhibir la interacción entre p53 o proteínas relacionadas con p53 y MDM2 o proteínas relacionadas con MDM2 y a aumentar la sensibilidad de células a inductores de apoptosis y/o detención del ciclo celular. Ejemplos que no están cubiertos por las reivindicaciones

se usan como ejemplos ilustrativos que son útiles para el entendimiento de la invención, pero no son realización de la invención. En un ejemplo particular los compuestos tienen la fórmula I:



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

5 X es CH, O, N o S, en la que R₈ está ausente si X es O o S;

Y es O, S o NR';

R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ y R₇ son independientemente H u opcionalmente sustituidos alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, alquino, arilo, heterocíclico, CO₂R', OCOR', CONR'R'', NR''COR', NR'SO₂R'', SO₂NR'R'', (C=NR')NR''R''' o NR'R''; o

10 R₇ forma un grupo arilo, cicloalquilo o heterocíclico con uno de R₅ o R₆;

R₈ es H u opcionalmente sustituidos alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, alquino, arilo, heterocíclico, CO₂R', OCOR', CONR'R'', SO₂NR'R'' o (C=NR')NR''R''';

R₉ representa un grupo 6-cloro y 5-flúor; y

15 cada R', R'' y R''' es independientemente H u opcionalmente sustituidos alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, alquino, arilo o heterocíclico; o

R' y R'', o R'' y R''', forman un anillo;

en la que uno de R₃ y R₄ es CONRR', y uno de R y R' es un grupo cicloalquil-alquilo o monociclo-heterocicloalquilo opcionalmente sustituido o un grupo dihidroxialquilamino que no contiene un grupo hidroxilo en la posición 3 del grupo alquilo.

20 La invención se define en las reivindicaciones y se refiere a compuestos representados por la fórmula I, que son inhibidores de la interacción entre p53 o proteínas relacionadas con p53 y MDM2 o proteínas relacionadas con MDM2. La invención se refiere al uso de los compuestos de la invención para inducir detención del ciclo celular y/o apoptosis en células que contienen p53 funcional o proteínas relacionadas con p53. La invención también se refiere al uso de los compuestos de la invención para sensibilizar células a agente(s) adicional(es) tal(es) como inductores de la apoptosis y/o detención del ciclo celular, y quimioprotección de células normales mediante la inducción de la detención del ciclo celular antes del tratamiento con agentes quimioterapéuticos. En un ejemplo la invención se refiere a procedimientos de hacer una célula normal más resistente a agentes quimioterapéuticos o tratamientos, que comprende poner en contacto la célula con un compuesto de la invención. En un ejemplo la invención se refiere a procedimientos de protección de las células normales en un animal con una enfermedad hiperproliferativa de los efectos secundarios tóxicos de agentes quimioterapéuticos o tratamientos, que comprende administrar a dicho animal un compuesto de la invención. En un ejemplo particular, la invención está relacionada con el tratamiento, mejora o prevención de trastornos, efectos secundarios o afecciones producidas por la administración de agentes quimioterapéuticos a células no cancerosas normales administrando a un animal que está recibiendo quimioterapia un compuesto de la presente invención. Ejemplos de tales trastornos y afecciones producidos por la quimioterapia incluyen, sin limitación, mucositis, estomatitis, xerostomía, trastornos gastrointestinales y alopecia.

Los compuestos de la invención son útiles para su uso en el tratamiento, mejora o prevención de trastornos, tales como aquellos sensibles a la inducción de muerte de células apoptóticas, por ejemplo, trastornos caracterizados por desregulación de la apoptosis, que incluye enfermedades hiperproliferativas tales como cáncer. En ciertos ejemplos, los compuestos pueden usarse para tratar, mejorar o prevenir cáncer que se caracteriza por resistencia a terapias contra el

40 cáncer (por ejemplo, aquellas células cancerosas que son quimiorresistentes, resistentes a radiación, resistentes a hormonas, y similares). En otros ejemplos, los compuestos pueden usarse para tratar enfermedades hiperproliferativas caracterizadas por la expresión de p53 funcional o proteínas relacionadas con p53. En otros ejemplos la invención se refiere al uso de los compuestos de la invención para proteger células normales (por ejemplo, no hiperproliferativas) de los

efectos secundarios tóxicos de agentes quimioterapéuticos y tratamientos por la inducción de la detención del ciclo celular en aquellas células.

La presente invención se define en las reivindicaciones y proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula I en una cantidad terapéuticamente eficaz para inducir apoptosis en células o para sensibilizar células a inductores de apoptosis.

La invención se relaciona adicionalmente con kits que comprenden un compuesto de fórmula I e instrucciones para administrar el compuesto a un animal. Los kits pueden contener opcionalmente otros agentes terapéuticos, por ejemplo, agentes contra el cáncer o agentes moduladores de la apoptosis.

La invención también se refiere a procedimientos de preparación de compuestos de fórmula I.

10 Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a compuestos representados por la fórmula I que actúan de inhibidores de la interacción entre p53 o proteínas relacionadas con p53 y MDM2 o proteínas relacionadas con MDM2. Inhibiendo el efecto negativo de MDM2 o proteínas relacionadas con MDM2 sobre proteínas p53 o relacionadas con p53, estos compuestos sensibilizan células a inductores de apoptosis y/o detención del ciclo celular y, en algunos casos, los mismos inducen apoptosis y/o detención del ciclo celular. Por tanto, la invención se refiere a procedimientos de sensibilización de células a inductores de apoptosis y/o detención del ciclo celular y a procedimientos de inducción de la apoptosis y/o detención del ciclo celular en células, que comprende poner en contacto las células con un compuesto de fórmula I solo o en combinación con agente(s) adicional(es), por ejemplo, un inductor de apoptosis o un perturbador del ciclo celular. La invención se refiere además a procedimientos para tratar, mejorar o prevenir trastornos en un animal, tal como aquellos que son sensibles a inducción de apoptosis, que comprende administrar al animal un compuesto de fórmula I y agente(s) adicional(es), por ejemplo, un inductor de apoptosis. Tales trastornos incluyen aquellos caracterizados por una desregulación de la apoptosis y aquellos caracterizados por la proliferación de células que expresan proteínas p53 funcionales o relacionadas con p53. En otros ejemplos, la invención se refiere a procedimientos de protección de células normales (por ejemplo, no hiperproliferativas) en un animal de los efectos secundarios tóxicos de agentes quimioterapéuticos y tratamientos que comprenden administrar al animal un compuesto de fórmula I.

Las expresiones “agente contra el cáncer” y “fármaco contra el cáncer”, como se usan en el presente documento, se refieren a cualquier agente terapéutico (por ejemplo, compuestos quimioterapéuticos y/o compuestos terapéuticos moleculares), terapias antisentido, radioterapias o intervenciones quirúrgicas usados en el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas tales como cáncer (por ejemplo, en mamíferos).

El término “profármaco”, como se usa en el presente documento, se refiere a un derivado farmacológicamente inactivo de una molécula de “fármaco” parental que requiere biotransformación (por ejemplo, tanto espontánea como enzimática) dentro del sistema fisiológico diana para liberar, o para convertir (por ejemplo, enzimáticamente, fisiológicamente, mecánicamente, electromagnéticamente), el profármaco en el fármaco activo. Los profármacos se diseñan para vencer problemas asociados a la estabilidad, toxicidad, falta de especificidad o biodisponibilidad limitada. Profármacos a modo de ejemplo comprenden una propia molécula de fármaco activo y un grupo de enmascaramiento químico (por ejemplo, un grupo que suprime reversiblemente la actividad del fármaco). Algunos profármacos son variaciones o derivados de compuestos que tienen grupos escindibles bajo condiciones metabólicas. Profármacos a modo de ejemplo se vuelven farmacéuticamente activos *in vivo* o *in vitro* cuando experimentan solvólisis bajo condiciones fisiológicas o experimentan degradación enzimática u otra transformación bioquímica (por ejemplo, fosforilación, hidrogenación, deshidrogenación, glucosilación). Los profármacos ofrecen frecuentemente ventajas de solubilidad, compatibilidad con tejidos o liberación retardada en el organismo mamífero (véase, por ejemplo, Bundgard, Design of Prodrugs, pág. 7-9, 21-24, Elsevier, Ámsterdam (1985); y Silverman, The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action, pág. 352-401, Academic Press, San Diego, CA (1992)). Profármacos comunes incluyen derivados de ácido tales como ésteres preparados haciendo reaccionar ácidos parentales con un alcohol adecuado (por ejemplo, un alcohol inferior), amidas preparadas haciendo reaccionar el compuesto de ácido parental con una amina, o grupos básicos reaccionados para formar un derivado de base acilado (por ejemplo, una alquilamida inferior).

La expresión “sal farmacéuticamente aceptable”, como se usa en el presente documento, se refiere a cualquier sal (por ejemplo, obtenida mediante reacción con un ácido o una base) de un compuesto de la presente invención que es fisiológicamente tolerado en el animal diana (por ejemplo, un mamífero). Sales de los compuestos de la presente invención pueden derivarse de ácidos y bases inorgánicos u orgánicos. Ejemplos de ácidos incluyen, pero no se limitan a, clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico, perclórico, fumárico, maleico, fosfórico, glicólico, láctico, salicílico, succínico, tolueno-p-sulfónico, tartárico, acético, cítrico, metanosulfónico, etanosulfónico, fórmico, benzoico, malónico, sulfónico, naftaleno-2-sulfónico, ácido bencenosulfónico y similares. Otros ácidos, tales como oxálico, aunque no son en sí mismos farmacéuticamente aceptables, pueden emplearse en la preparación de sales útiles como productos intermedios en la obtención de los compuestos de la invención y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

Ejemplos de bases incluyen, pero no se limitan a, hidróxidos de metal alcalino (por ejemplo, sodio), hidróxidos de metal alcalinotérreo (por ejemplo, magnesio), amoníaco y compuestos de fórmula NW_4^+ en la que W es alquilo C_{1-4} y similares.

5 Ejemplos de sales incluyen, pero no se limitan a: acetato, adipato, alginato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato, bisulfato, butirato, citrato, canforato, canforsulfonato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, fumarato, glucoheptanoato, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, cloruro, bromuro, yoduro, 2-hidroxietanosulfonato, lactato, maleato, mesilato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, oxalato, pamoato, pectinato, persulfato, fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, tartrato, tiocianato, tosilato, undecanoato y similares. Otros ejemplos de sales incluyen aniones de los compuestos de la presente invención combinados con un catión adecuado tal como Na^+ , NH_4^+ y NW_4^+ (en la que W es un grupo alquilo C_{1-4}) y similares. Para uso terapéutico se contemplan sales de los compuestos de la presente invención que son farmacéuticamente aceptables. Sin embargo, también pueden usarse sales de ácidos y bases que no son farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, en la preparación o purificación de un compuesto farmacéuticamente aceptable.

15 La expresión “cantidad terapéuticamente eficaz”, como se usa en el presente documento, se refiere a la cantidad de agente terapéutico suficiente para producir la mejora de uno o más síntomas de un trastorno, o prevenir el avance de un trastorno, o producir la regresión del trastorno. Por ejemplo, con respecto al tratamiento de cáncer, en un ejemplo, una cantidad terapéuticamente eficaz se referirá a la cantidad de un agente terapéutico que disminuye la tasa de crecimiento tumoral, disminuye la masa tumoral, disminuye el número de metástasis, aumenta el tiempo hasta la progresión del tumor o aumenta el tiempo de supervivencia al menos el 5%, al menos el 10%, al menos el 15%, al menos el 20%, al menos el 25%, al menos el 30%, al menos el 35%, al menos el 40%, al menos el 45%, al menos el 50%, al menos el 55%, al menos el 60%, al menos el 65%, al menos el 70%, al menos el 75%, al menos el 80%, al menos el 85%, al menos el 90%, al menos el 95%, o al menos el 100%.

25 Los términos “sensibilizan” y “sensibilizar”, como se usan en el presente documento, se refieren a hacer, mediante la administración de un primer agente (por ejemplo, un compuesto de fórmula I), un animal o una célula dentro de un animal más susceptible, o más sensible, a los efectos biológicos (por ejemplo, promoción o retardo de un aspecto de la función celular que incluye, pero no se limita a, división celular, crecimiento celular, proliferación, invasión, angiogénesis, necrosis o apoptosis) de un segundo agente. El efecto sensibilizador de un primer agente sobre una célula diana puede medirse como la diferencia en el efecto biológico previsto (por ejemplo, promoción o retardo de un aspecto de la función celular que incluye, pero no se limita a, crecimiento celular, proliferación, invasión, angiogénesis o apoptosis) observado tras la administración de un segundo agente con y sin administración del primer agente. La respuesta de la célula sensibilizada puede aumentarse al menos el 10%, al menos el 20%, al menos el 30%, al menos el 40%, al menos el 50%, al menos el 60%, al menos el 70%, al menos el 80%, al menos el 90%, al menos el 100%, al menos el 150%, al menos el 200%, al menos el 350%, al menos el 300%, al menos el 350%, al menos el 400%, al menos el 450%, o al menos el 500% con respecto a la respuesta en ausencia del primer agente.

35 La expresión “desregulación de la apoptosis”, como se usa en el presente documento, se refiere a cualquier aberración en la capacidad de (por ejemplo, predisposición) una célula a experimentar muerte celular mediante apoptosis. La desregulación de la apoptosis está asociada con o se induce mediante una variedad de afecciones, ejemplos no limitantes de las cuales incluyen trastornos autoinmunitarios (por ejemplo, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, enfermedad de injerto frente a huésped, miastenia grave o síndrome de Sjögren), afecciones inflamatorias crónicas (por ejemplo, psoriasis, asma o enfermedad de Crohn), trastornos hiperproliferativos (por ejemplo, tumores, linfomas de linfocitos B o linfomas de linfocitos T), infecciones virales (por ejemplo, herpes, papiloma o VIH), y otras afecciones tales como osteoartritis y aterosclerosis. Debe observarse que la desregulación se induce por o está asociada a una infección viral, la infección viral puede o puede no ser detectable en el momento en el que se produce o se observa la desregulación. Es decir, la desregulación inducida por virus puede producirse incluso después de la desaparición de los síntomas de infección viral.

45 El término “p53 funcional”, como se usa en el presente documento, se refiere a p53 natural expresada a niveles normales, altos o bajos y p53 mutante que retiene al menos el 5% de la actividad de p53 natural, por ejemplo, al menos el 10%, el 20%, el 30%, el 40%, el 50%, o más de la actividad natural.

50 La expresión “proteína relacionada con p53”, como se usa en el presente documento, se refiere a proteínas que tienen al menos el 25% de homología de secuencias con p53, tienen actividad de supresor tumoral y se inhiben por la interacción con MDM2 o proteínas relacionadas con MDM2. Ejemplos de proteínas relacionadas con p53 incluyen, pero no se limitan a, p63 y p73.

La expresión “proteína relacionada con MDM2”, como se usa en el presente documento, se refiere a proteínas que tienen al menos el 25% homología de secuencias con MDM2, e interaccionan con e inhiben p53 o proteínas relacionadas con p53. Ejemplos de proteínas relacionadas con MDM2 incluyen, pero no se limitan a, MDMX y HDM2.

55 El término “enfermedad hiperproliferativa”, como se usa en el presente documento, se refiere a cualquier afección en la que una población localizada de células proliferantes en un animal no está gobernada por las usuales limitaciones de

crecimiento normal. Ejemplos de trastornos hiperproliferativos incluyen tumores, neoplasias, linfomas y similares. Una neoplasia se dice que es benigna si no experimenta invasión o metástasis y maligna en cualquiera de ambos casos. Una célula “metastásica” significa que la célula puede invadir y destruir estructuras del cuerpo vecinas. La hiperplasia es una forma de proliferación celular que implica un aumento en el número de células en un tejido u órgano sin alteración significativa en la estructura o función. La metaplasia es una forma de crecimiento celular controlada en la que un tipo de célula completamente diferenciada sustituye otro tipo célula de diferenciada.

El crecimiento patológico de células linfoides activadas frecuentemente produce un trastorno autoinmunitario o una afección inflamatoria crónica. Como se usa en el presente documento, el término “trastorno autoinmunitario” se refiere a cualquier afección en la que un organismo produce anticuerpos o células inmunitarias que reconocen las propias moléculas, células o tejidos del organismo. Ejemplos no limitantes de trastornos autoinmunitarios incluyen anemia hemolítica autoinmune, hepatitis autoinmune, enfermedad de Berger o nefropatía por IgA, celiacía, síndrome de fatiga crónica, enfermedad de Crohn, dermatomiositis, fibromialgia, enfermedad de injerto frente a huésped, enfermedad de Graves, tiroiditis de Hashimoto, púrpura trombocitopénica idiopática, liquen plano, esclerosis múltiple, miastenia grave, psoriasis, fiebre reumática, artritis reumática, esclerodermia, síndrome de Sjögren, lupus eritematoso sistémico, diabetes tipo I, colitis ulcerosa, vitíligo y similares.

El término “enfermedad neoplásica”, como se usa en el presente documento, se refiere a cualquier crecimiento anormal de células que son tanto benignas (no cancerosas) como malignas (cancerosas).

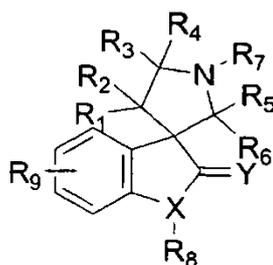
El término “célula normal”, como se usa en el presente documento, se refiere a una célula que no experimenta crecimiento o división anormal. Las células normales no son cancerosas y no son parte de ninguna enfermedad o trastorno hiperproliferativo.

El término “agente antineoplásico”, como se usa en el presente documento, se refiere a cualquier compuesto que retarda la proliferación, crecimiento o diseminación de una neoplasia elegida como diana (por ejemplo, maligna).

Los términos “previenen”, “prevenir” y “prevención”, como se usan en el presente documento, se refieren a una disminución en la aparición de células patológicas (por ejemplo, células hiperproliferativas o neoplásicas) en un animal. La prevención puede ser completa, por ejemplo, la ausencia total de células patológicas en un sujeto. La prevención también puede ser parcial, de forma que la aparición de células patológicas en un sujeto sea inferior a la que se habría producido sin la presente invención.

La expresión “agentes moduladores de la apoptosis”, como se usa en el presente documento, se refiere a agentes que participan en modular (por ejemplo, inhibir, disminuir, aumentar, promover) la apoptosis. Ejemplos de agentes moduladores de la apoptosis incluyen proteínas que comprenden un dominio de muerte tal como, pero no se limita a, Fas/CD95, TRAMP, TNF RI, DR1, DR2, DR3, DR4, DR5, DR6, FADD y RIP. Otros ejemplos de agentes moduladores de la apoptosis incluyen, pero no se limitan a, $TNF\alpha$, ligando Fas, anticuerpos para Fas/CD95 y otros receptores de la familia TNF, TRAIL (también conocidos como ligando Apo2 o Apo2L/TRAIL), anticuerpos para TRAIL-R1 o TRAIL-R2, proteínas Bcl-2, p53, BAX, BAD, Akt, CAD, cinasa PI3, PP1 y caspasa. Los agentes moduladores incluyen ampliamente agonistas y antagonistas de receptores de la familia de TNF y ligandos de la familia de TNF. Los agentes moduladores de la apoptosis pueden ser solubles o unirse a membrana (por ejemplo, ligando o receptor). Agentes moduladores de la apoptosis incluyen aquellos que son inductores de la apoptosis, tales como TNF o un ligando relacionado con TNF, particularmente un ligando TRAMP, un ligando Fas/CD95, un ligando TNFR-1 o TRAIL.

Ejemplos que no están cubiertos por las reivindicaciones se usan como ejemplos ilustrativos que son útiles para el entendimiento de la invención, pero no son realizaciones de la invención. En un aspecto de la invención, los inhibidores de la interacción entre p53 y MDM2 son compuestos de fórmula I:



I

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

X es CH, O, N o S, en la que R_8 está ausente si X es O o S;

Y es O, S o NR';

R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ y R₇ son independientemente H u opcionalmente sustituidos alquilo, cicloalquilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, arilo, heterocíclico, CO₂R', OCOR', CONR'R'', NR''COR', NR'SO₂R'', SO₂NR'R'', (C=NR')NR''R''' o NR'R''; o

5 R₇ forma un grupo arilo, cicloalquilo o heterocíclico con uno de R₅ o R₆;

R₈ es H u opcionalmente sustituidos alquilo, cicloalquilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, arilo, heterocíclico, CO₂R', OCOR', CONR'R'', SO₂NR'R'' o (C=NR')NR''R''';

R₉ representa un grupo 6-cloro y 5-flúor; y

10 cada R', R'' y R''' es independientemente H u opcionalmente sustituidos alquilo, cicloalquilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, arilo o heterocíclico; o

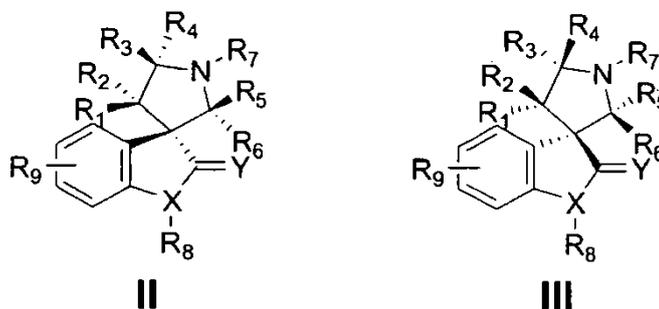
R' y R'', o R'' y R''', forman un anillo;

en la que uno de R₃ y R₄ es CONRR', y uno de R y R' es un grupo cicloalquil-alquilo o monociclo-heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, o un grupo dihidroxialquilamino que no contiene un grupo hidroxilo en la posición 3 del grupo alquilo.

15 En una realización más particular, uno de R₁ y R₂ de fórmula I es un arilo sustituido o sin sustituir (por ejemplo, fenilo), heteroarilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo, alquilo lineal o ramificado, amida o éster.

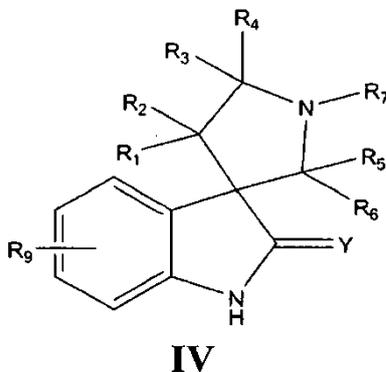
En otra realización, uno de R₅ y R₆ es un grupo alquilo C₃₋₁₈, por ejemplo, propilo, isopropilo, *sec*-butilo, *tert*-butilo, isopentilo, ciclopentilo, norbornilo o adamantilo, o un grupo arilo o heteroarilo de 5 ó 6 miembros.

20 En otra realización, los compuestos de fórmula I tienen una estructura estereoquímica como se muestra en la fórmula II o la fórmula III:



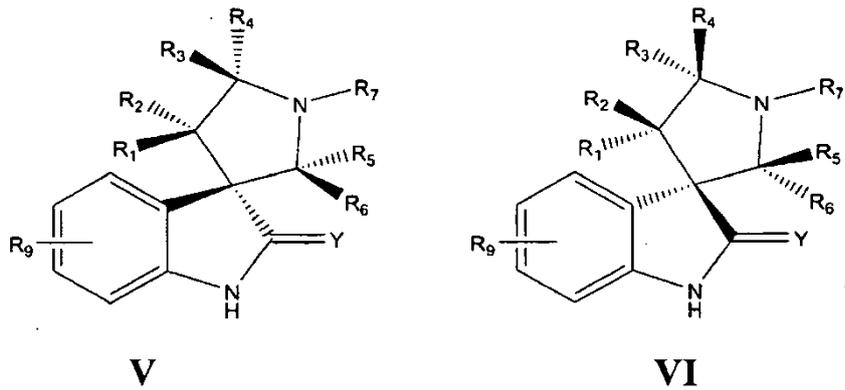
o una sal farmacéuticamente aceptable o profármaco de los mismos.

En una realización, los compuestos de fórmula I tienen la fórmula IV:



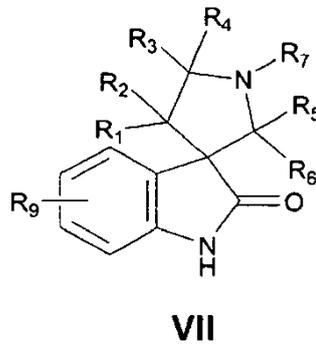
25 en la que R₁-R₉ y Y son como se han definido anteriormente.

En otra realización, los compuestos de fórmula IV tienen una estructura estereoquímica como se muestra en la fórmula V o la fórmula VI:



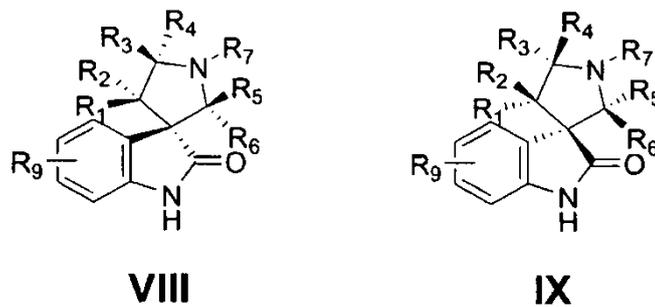
o una sal farmacéuticamente aceptable o profármaco de los mismos.

En una realización, los compuestos de fórmula I tienen la fórmula VII:



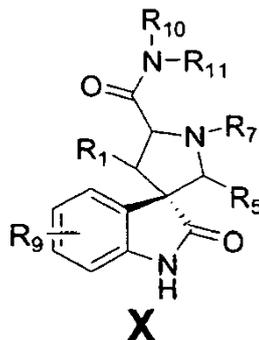
5 en la que R₁-R₉ son como se han definido anteriormente.

En otra realización, los compuestos de fórmula VII tienen una estructura estereoquímica como se muestra en la fórmula VIII o la fórmula IX:



o una sal farmacéuticamente aceptable o profármaco de los mismos.

10 En una realización, los compuestos de fórmula I tienen la fórmula X:



en la que:

R₁, R₅, R₇ y R₉ son como se han definido anteriormente;

R₁₀ es H; y

R₁₁ es un grupo cicloalquil-alquilo o monociclo-heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, o un grupo dihidroxialquilamino que no contiene un grupo hidroxilo en la posición 3 del grupo alquilo;

5 o R₁₀ y R₁₁ forman juntos un grupo monociclo-heterocicloalquilo opcionalmente sustituido.

Ejemplos de grupos cicloalquil-alquilo sustituidos incluyen alquilo C₁₋₆ sustituido con un grupo cicloalquilo como se describe en el presente documento más adelante que está adicionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxilo. Ejemplos de grupos heterocicloalquilo incluyen alquilo C₁₋₆ sustituido con un grupo monociclo-heterocicloalquilo como se describe en el presente documento más adelante.

10 Ejemplos particulares de grupos cicloalquil-alquilo incluyen grupos 2-(3-hidroxiciclopentil)etilamino; y 3-(3-hidroxiciclopentil)propilamino. Los grupos hidroxilo respectivos pueden tener cualquiera de las configuraciones R o S.

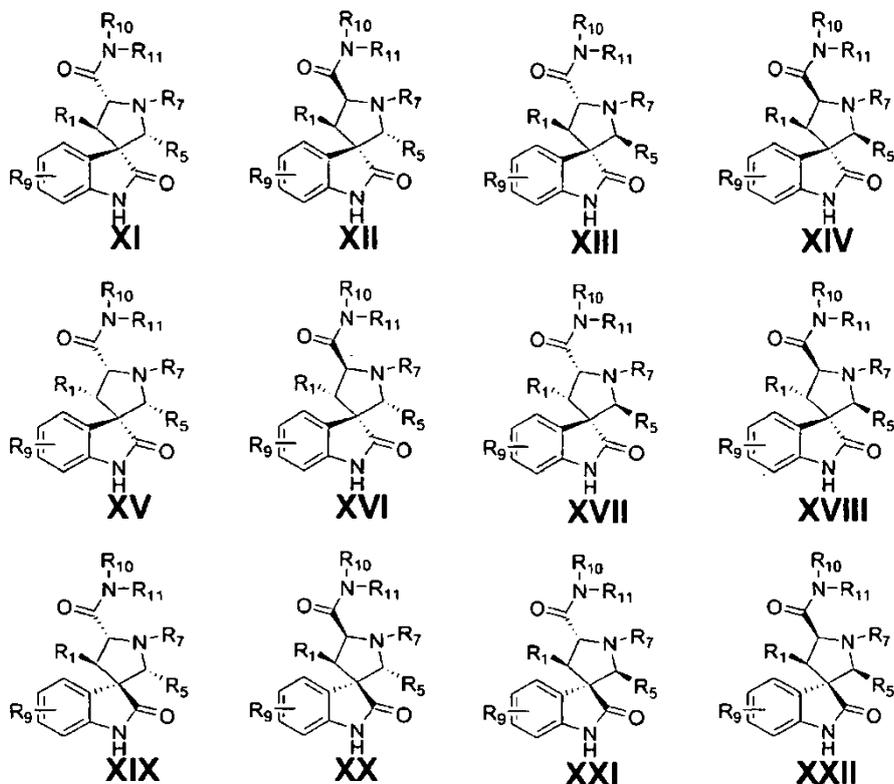
Ejemplos particulares de grupos heterocicloalquilo sustituidos incluyen grupos 2-(1-morfolinil)etilamino y 3-(1-morfolinil)propilamino.

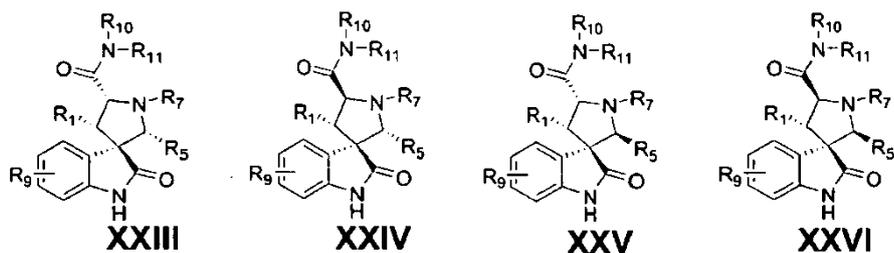
15 Ejemplos particulares de grupos dihidroxialquilamino incluyen grupos R y S 4,5-dihidroxipentilamino y 4-hidroxi-3-(metilhidroxi)butilamino.

Se espera que cuando un grupo hidroxilo no esté presente en la posición 3 del grupo alquilo, el compuesto pueda presentar estabilidad mejorada durante su preparación. Sin limitarse a ninguna teoría particular, la estabilidad mejorada puede resultar de la ausencia de un grupo 3-hidroxilo nucleófilo que puede desplazar el grupo amino de la amida formando así un anillo que contiene éster de 6 miembros. Se cree que los grupos dihidroxialquilo que no contienen un grupo 3-hidroxilo no participarán en una reacción tal y serán más estables y podrán prepararse con mayor rendimiento.

20

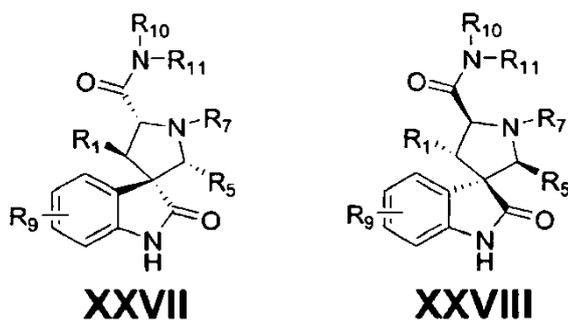
En otra realización, los compuestos de fórmula I tienen una de las fórmulas XI-XXVI:





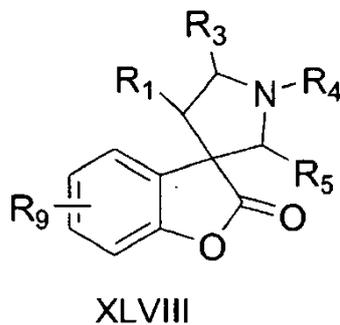
en las que R₁, R₅, R₇, R₉, R₁₀ y R₁₁ son como se han definido anteriormente.

En otra realización, los compuestos de fórmula I tienen una de las fórmulas XXVII y XXVIII:



5 en las que R₁, R₅, R₇, R₉, R₁₀ y R₁₁ son como se han definido anteriormente.

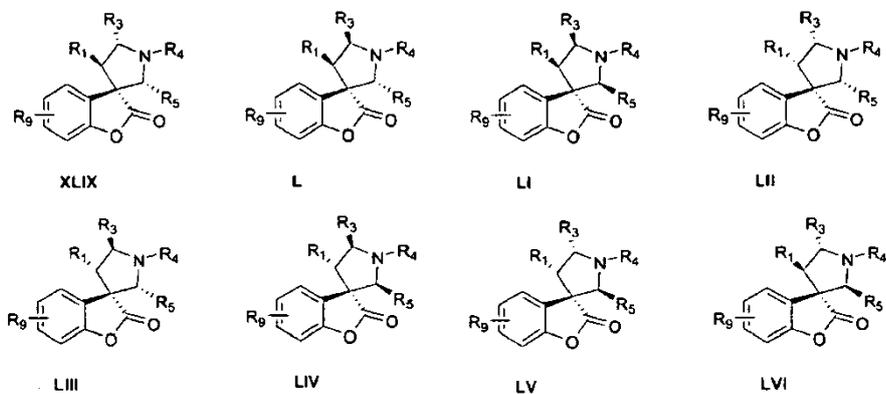
En otra realización, los compuestos de fórmula I tienen la fórmula XLVIII:

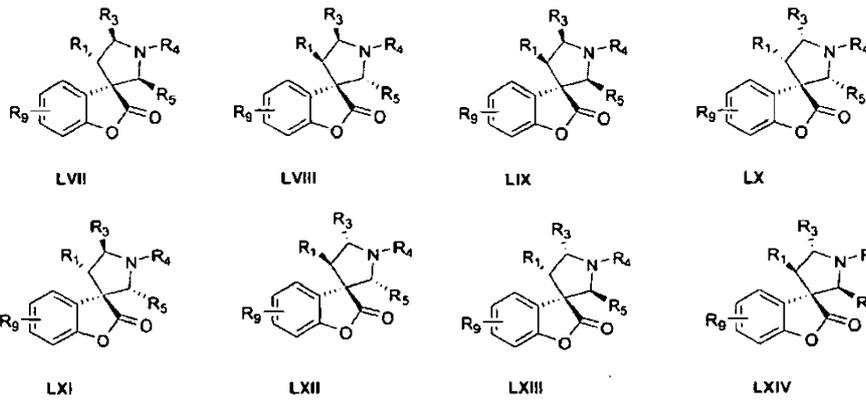


en la que:

R₁, R₃, R₄, R₅ y R₉ son como se han definido anteriormente.

10 En otra realización, los compuestos de fórmula I tienen una de las fórmulas XLIX-LXIV:

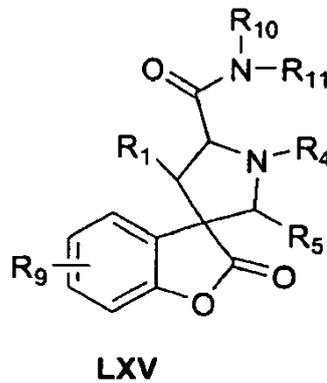




en las que:

R₁, R₃, R₄, R₅ y R₉ son como se han definido anteriormente.

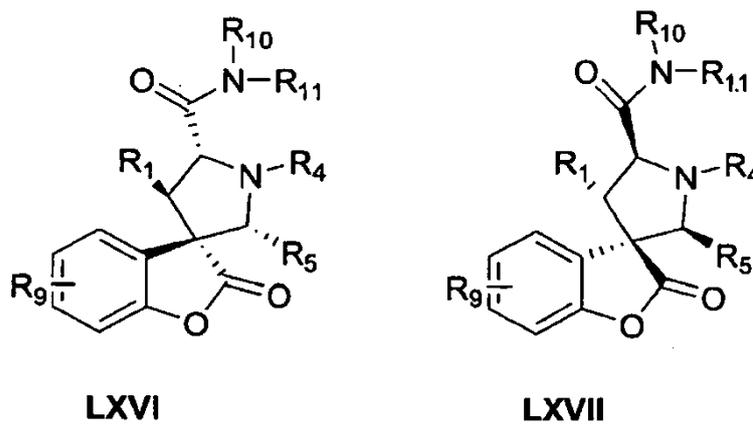
- 5 En otra realización, los compuestos de fórmula I tienen la fórmula LXV:



en la que:

R₁, R₄, R₅, R₉, R₁₀ y R₁₁ son como se han definido anteriormente.

En otra realización, los compuestos de fórmula I tienen una de las fórmulas LXVI y LXVII:

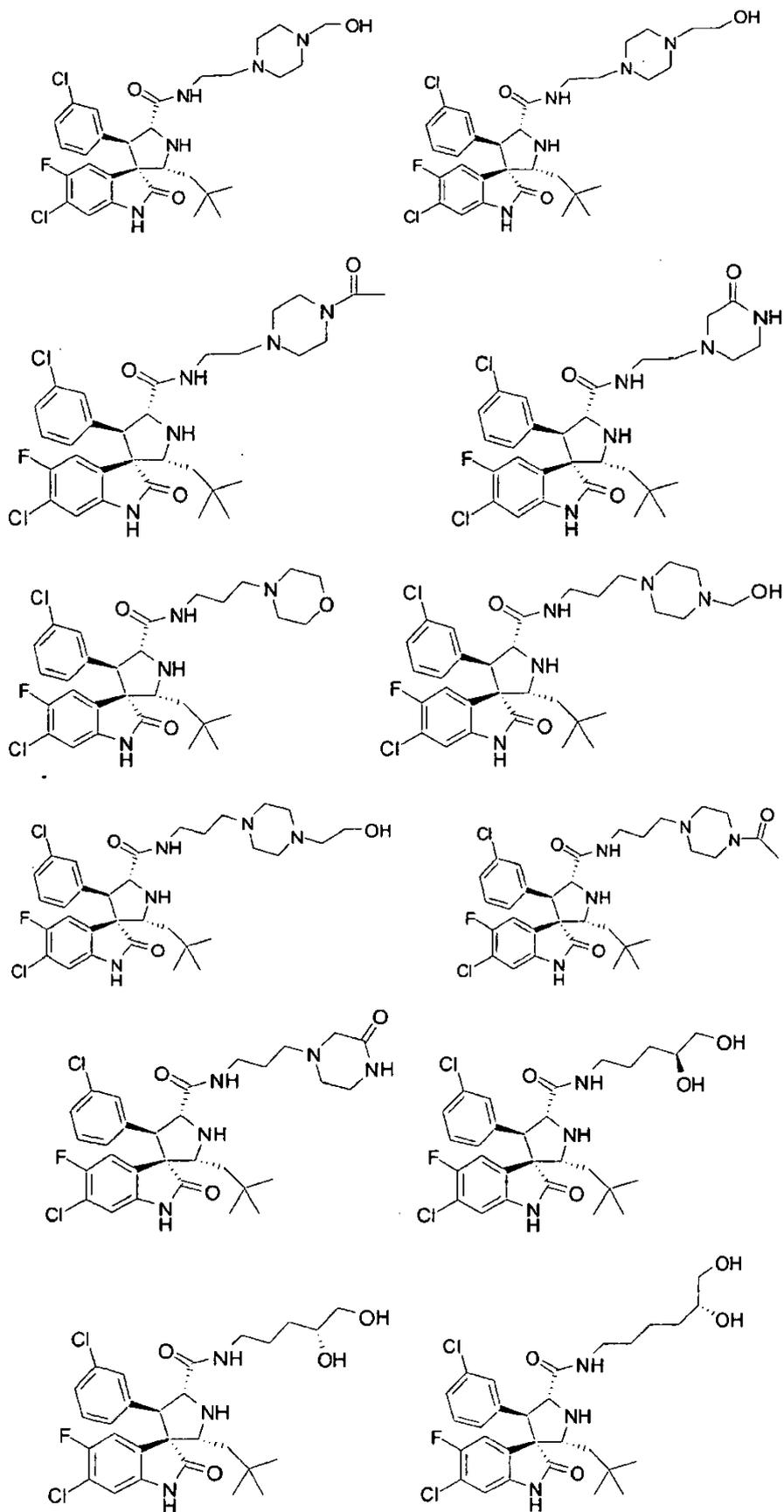


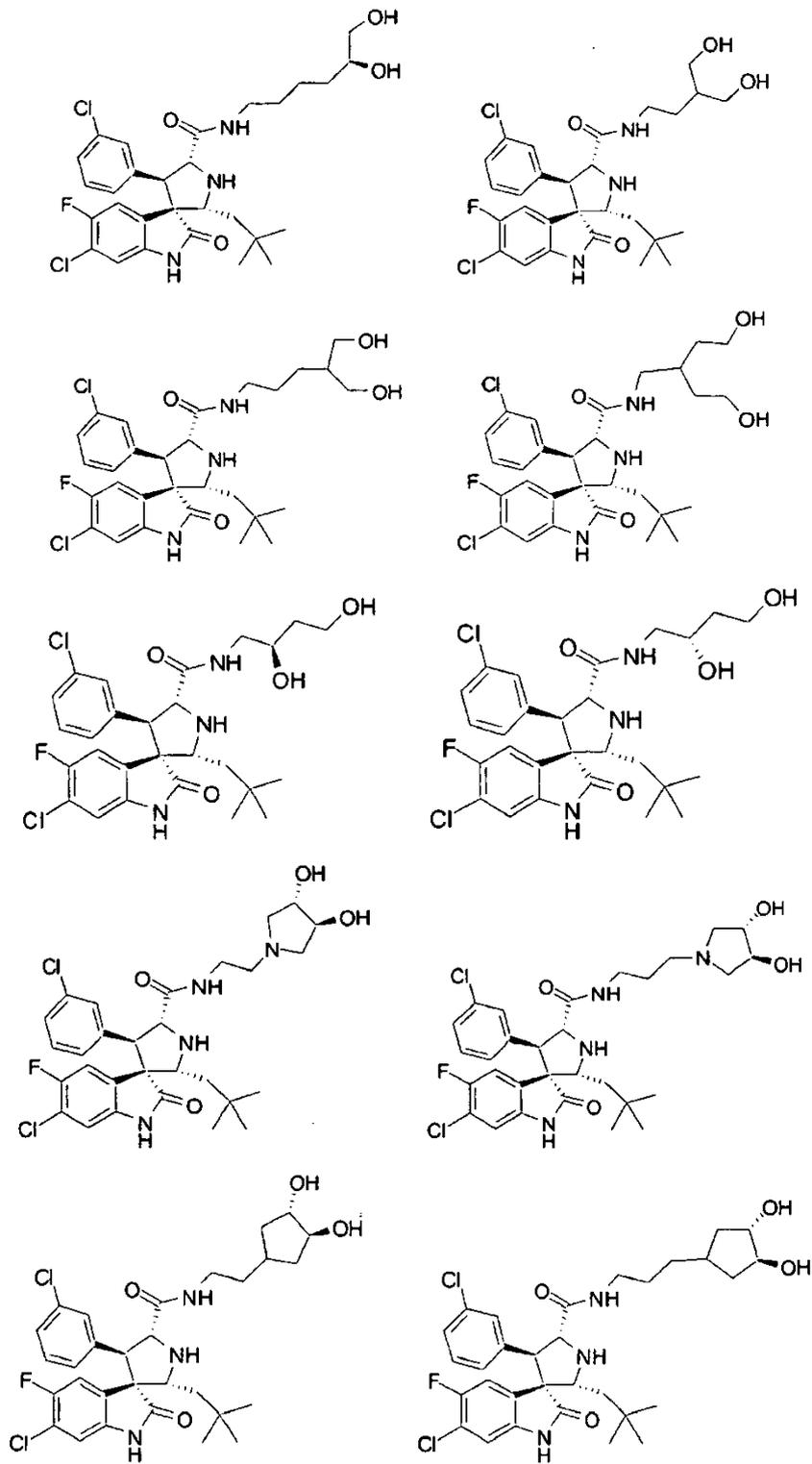
10

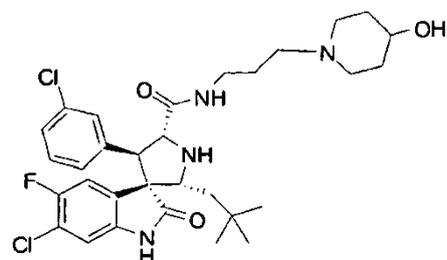
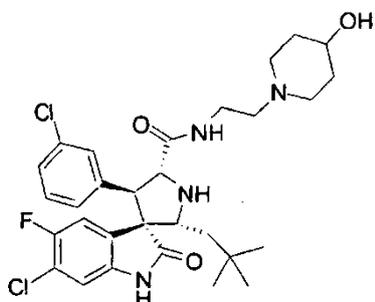
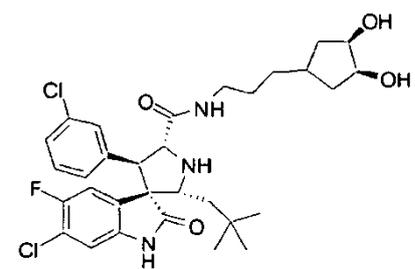
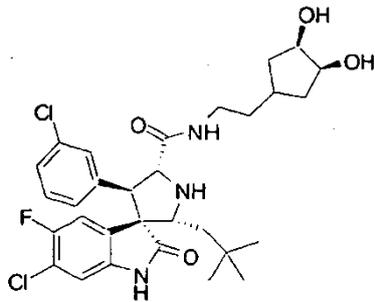
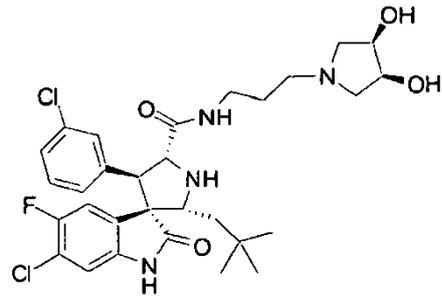
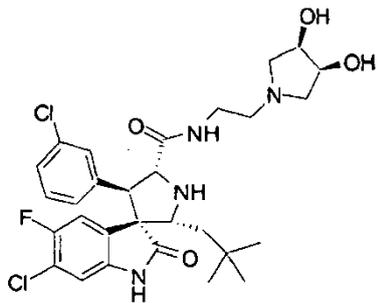
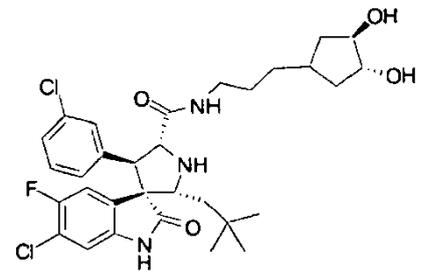
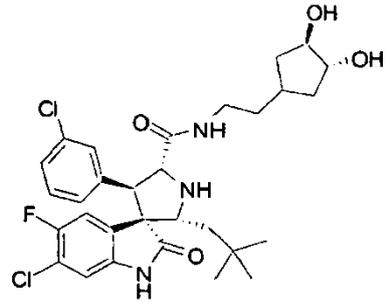
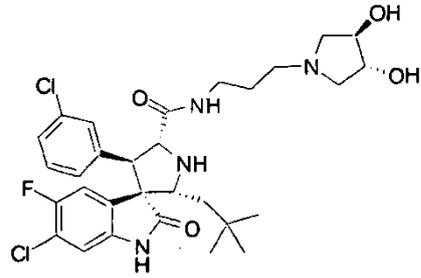
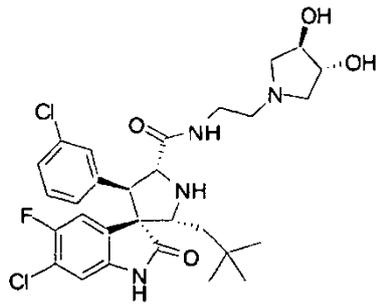
en la que:

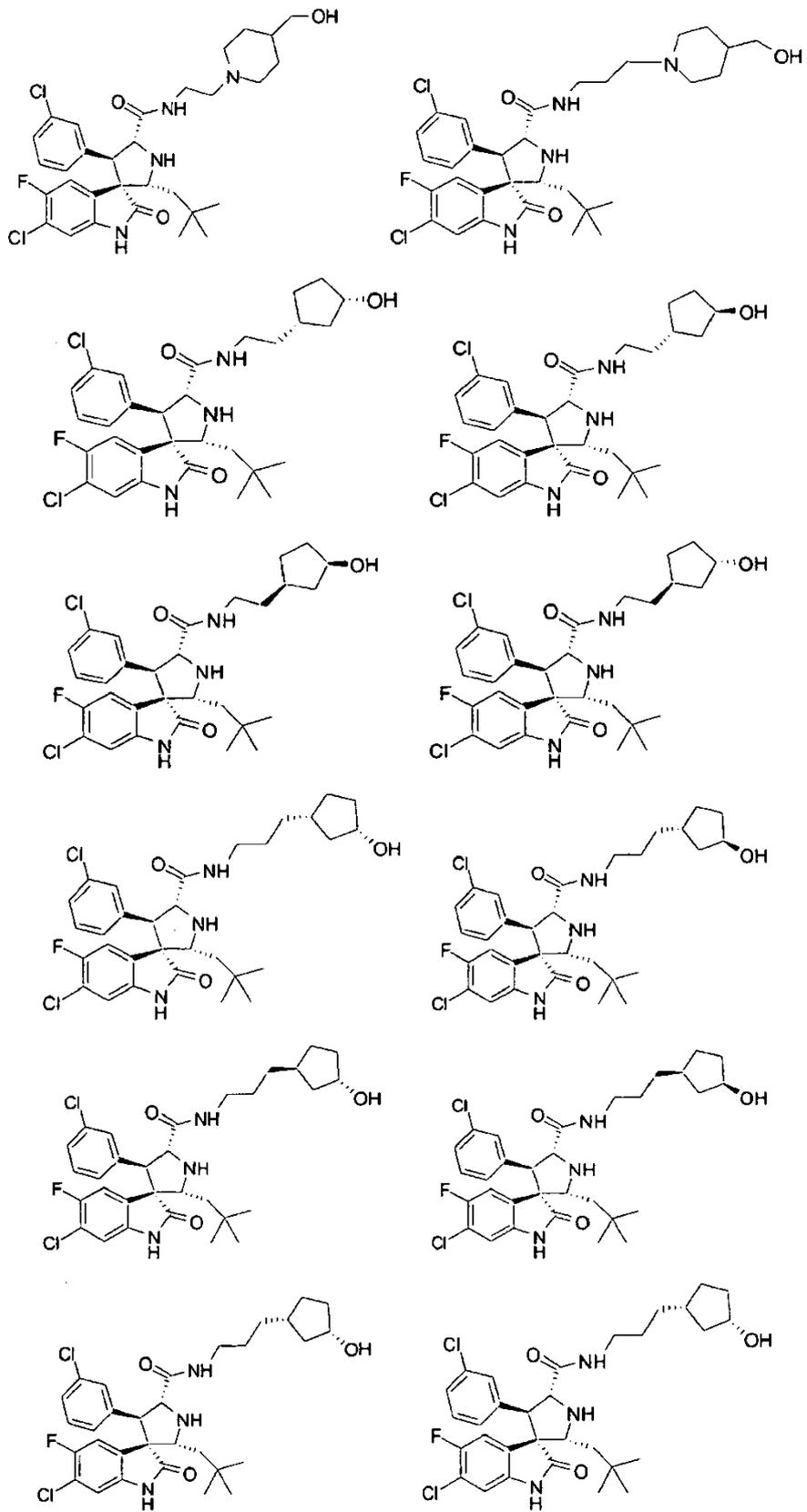
R₁, R₄, R₅, R₉, R₁₀ y R₁₁ son como se han definido anteriormente.

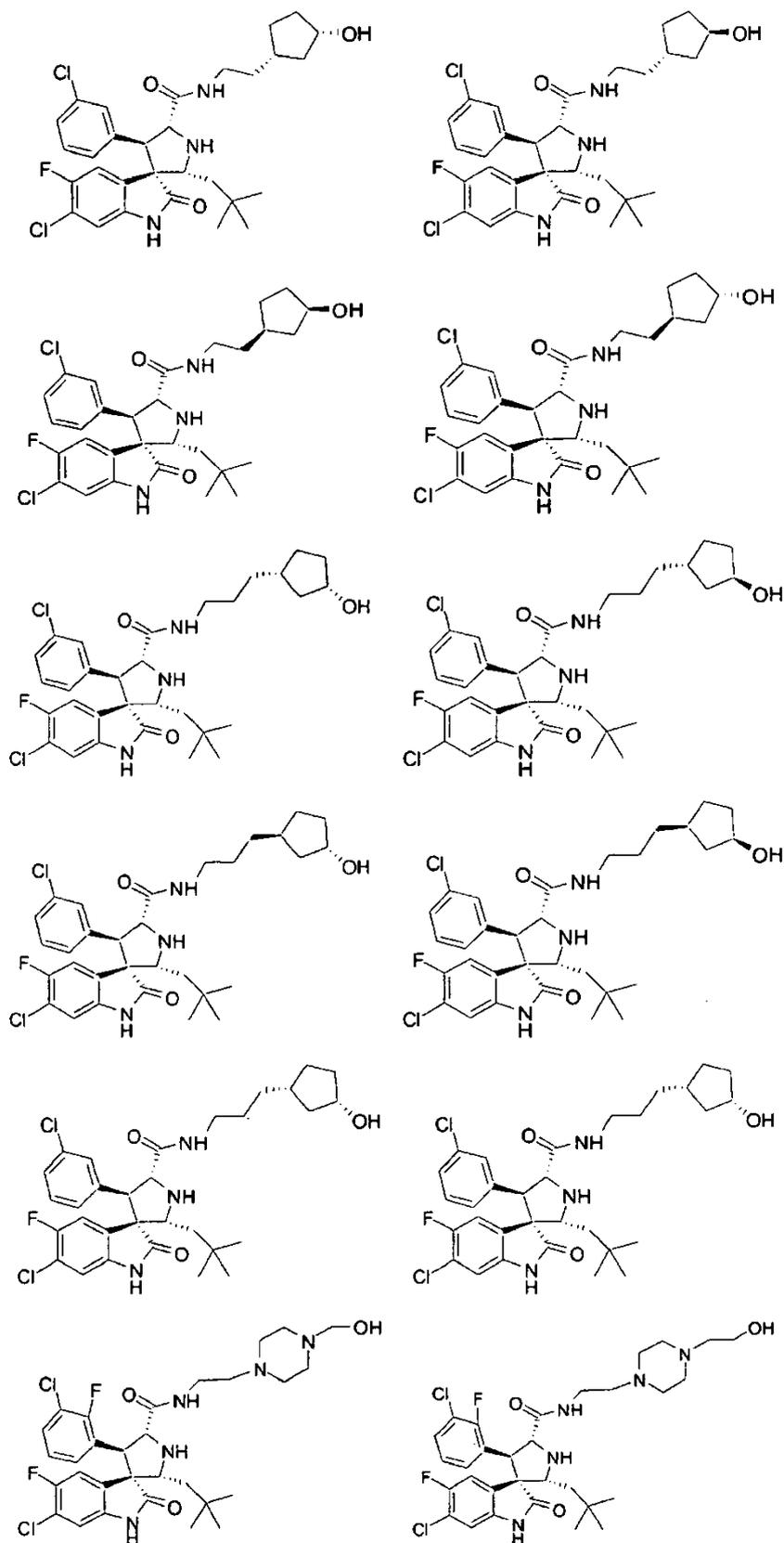
Ejemplos particulares referentes a la presente invención incluyen uno cualquiera de los siguientes compuestos:

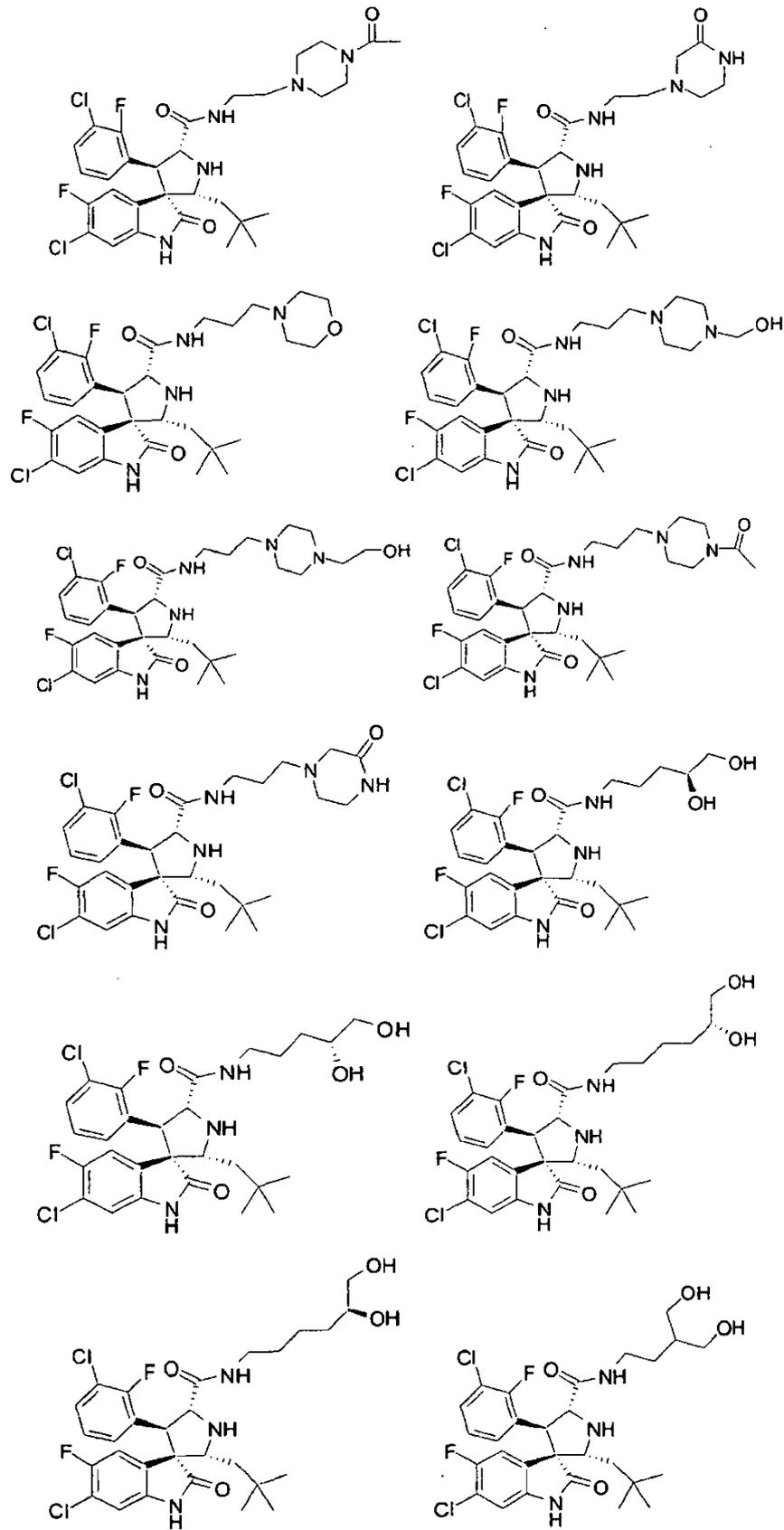


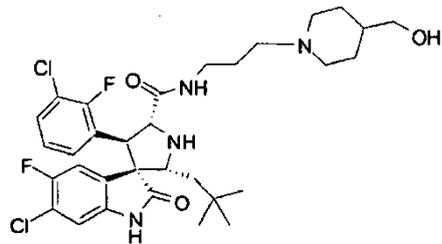
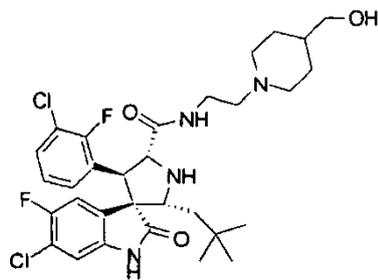
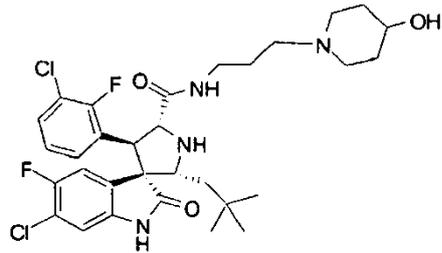
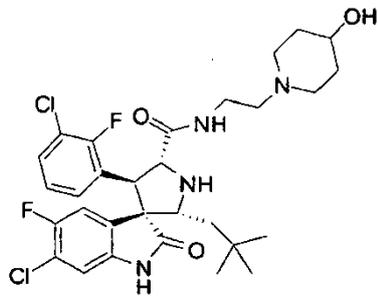
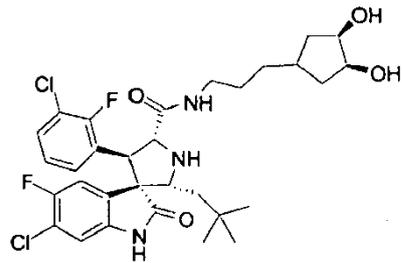
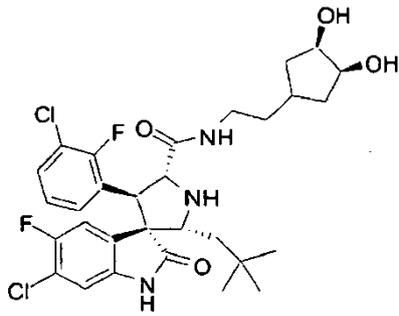
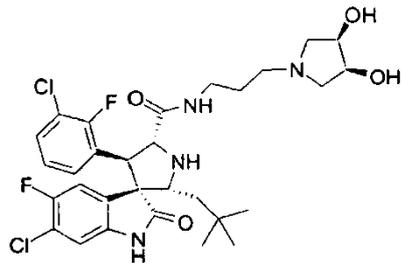
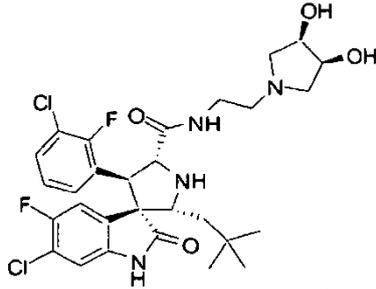
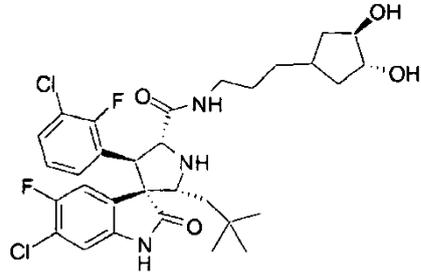
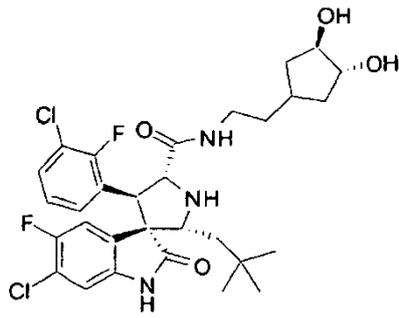


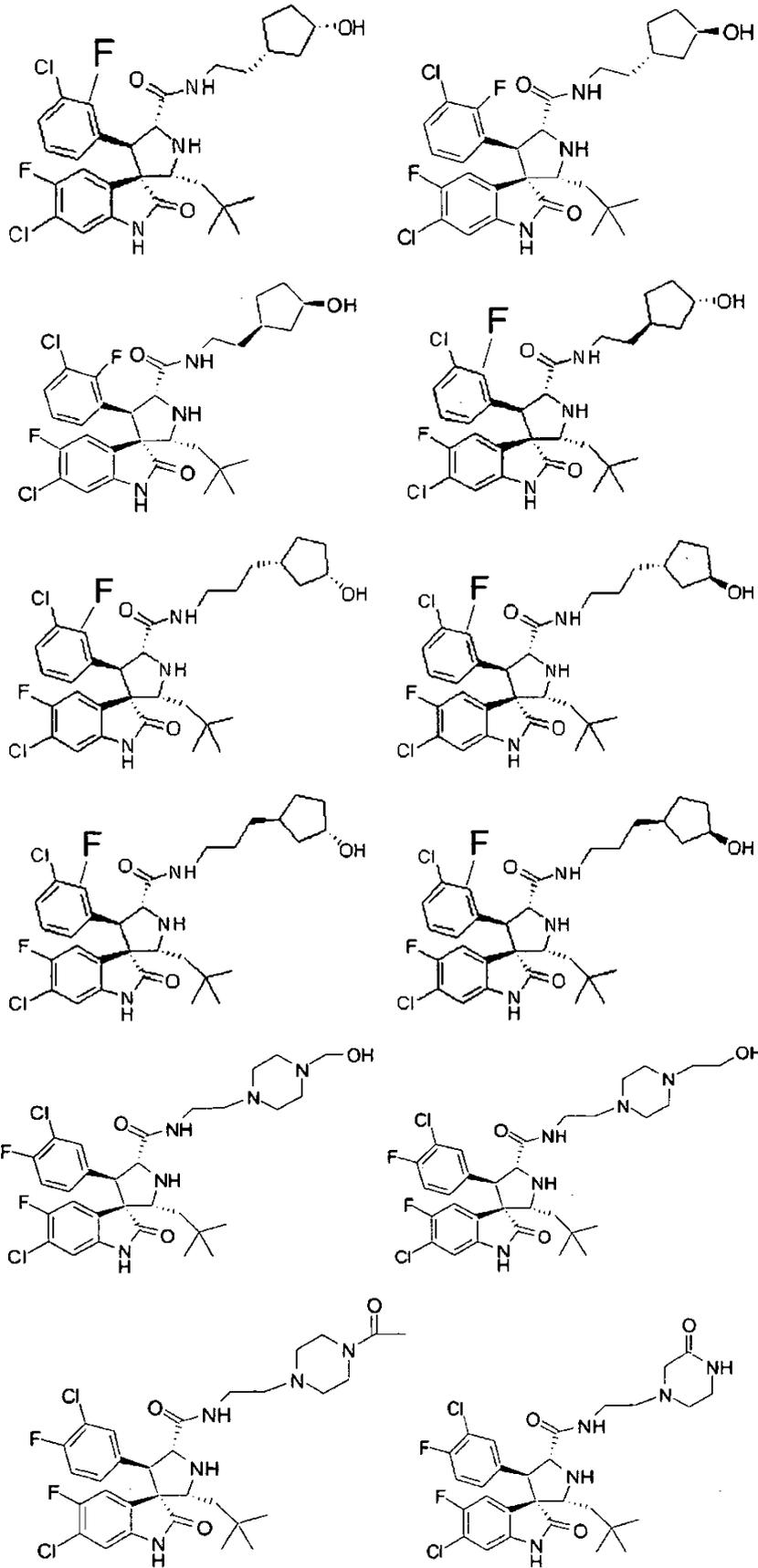


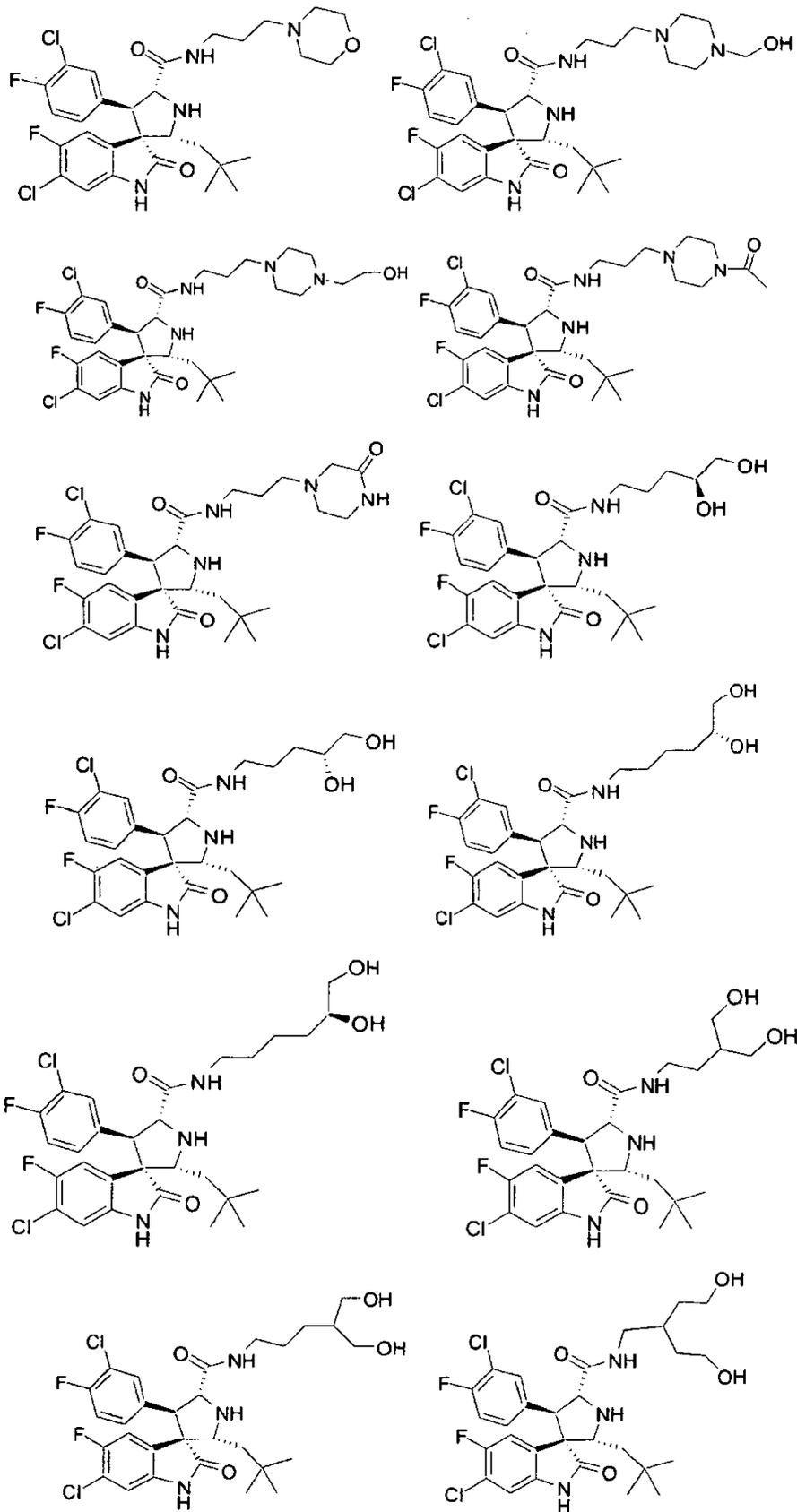


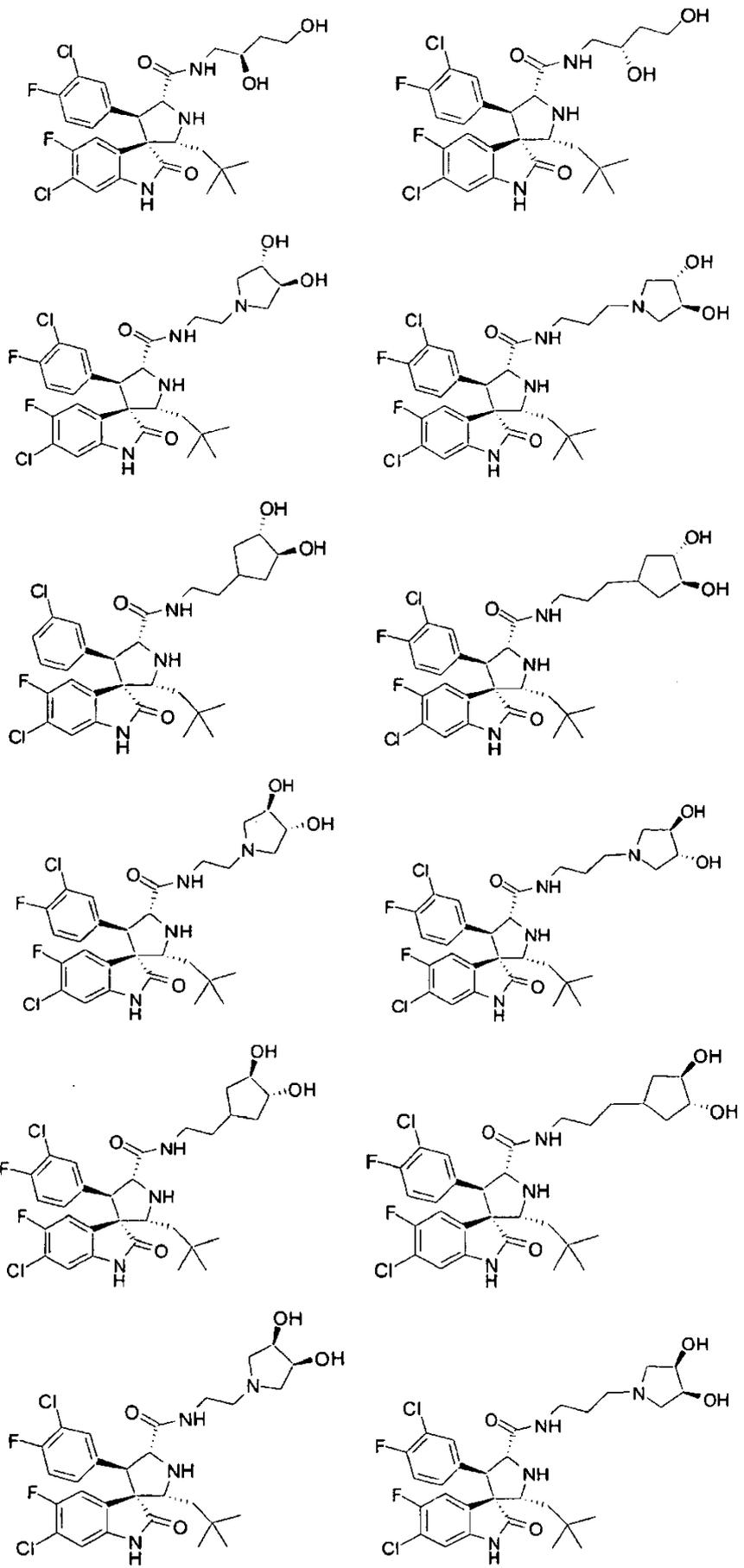


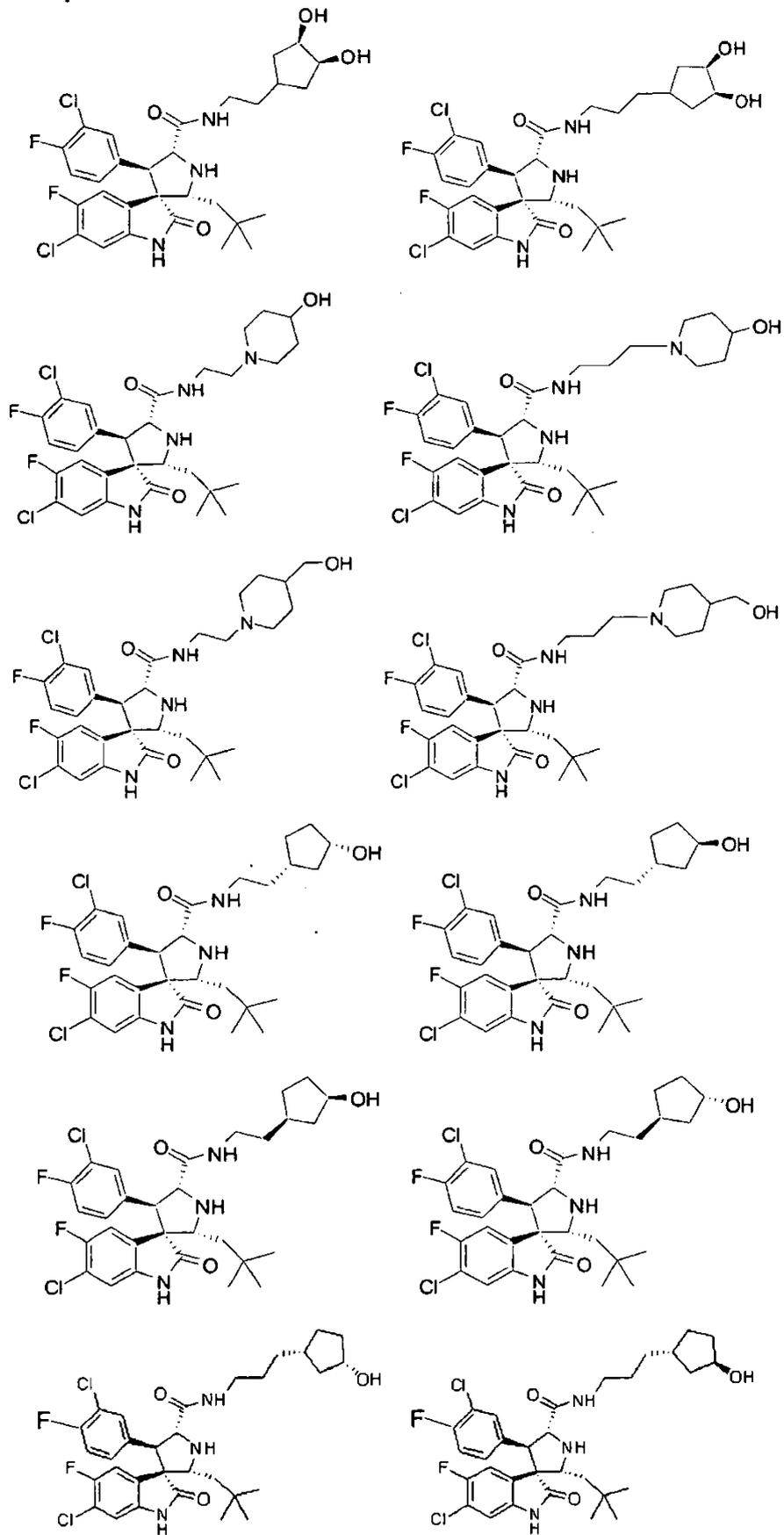


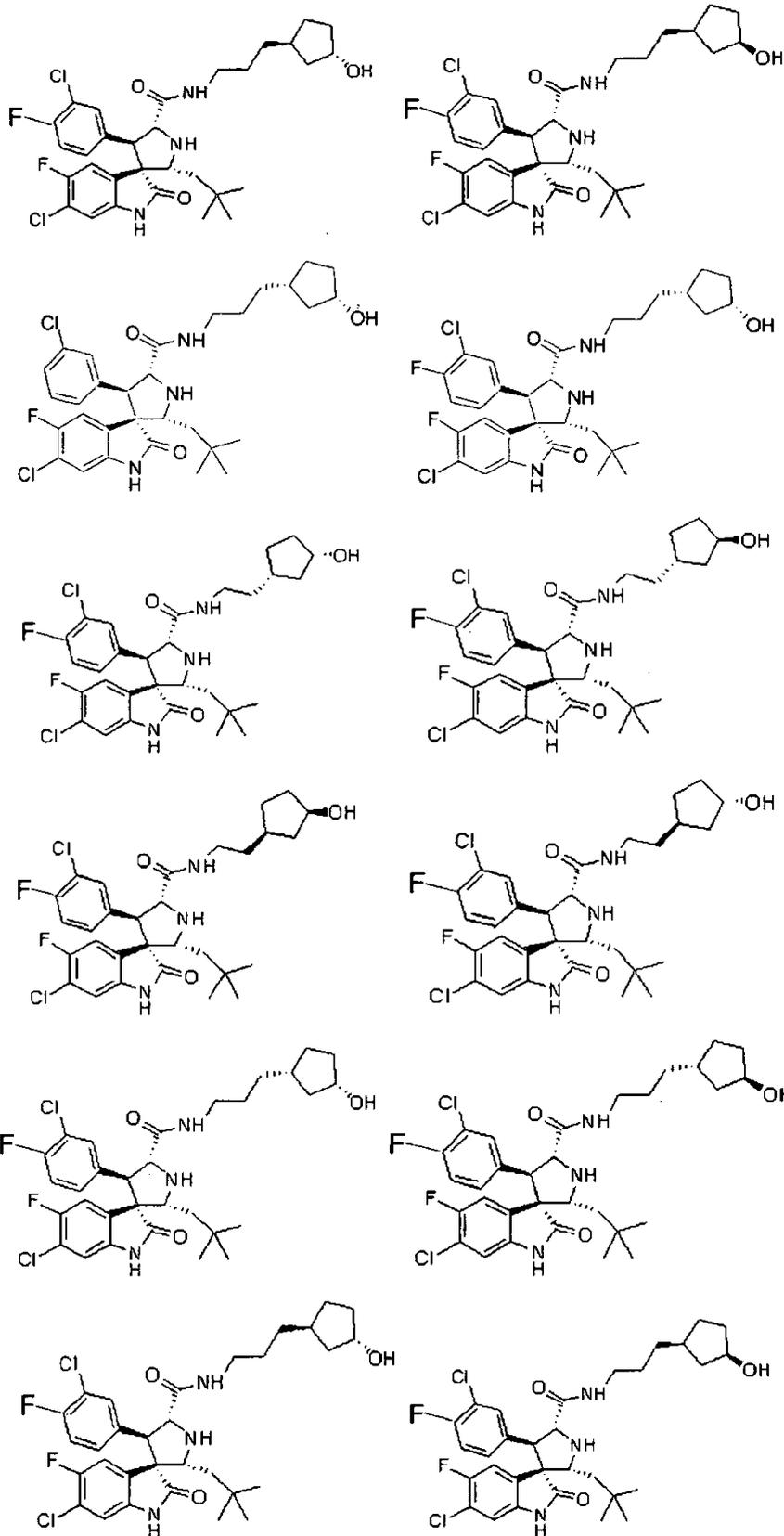


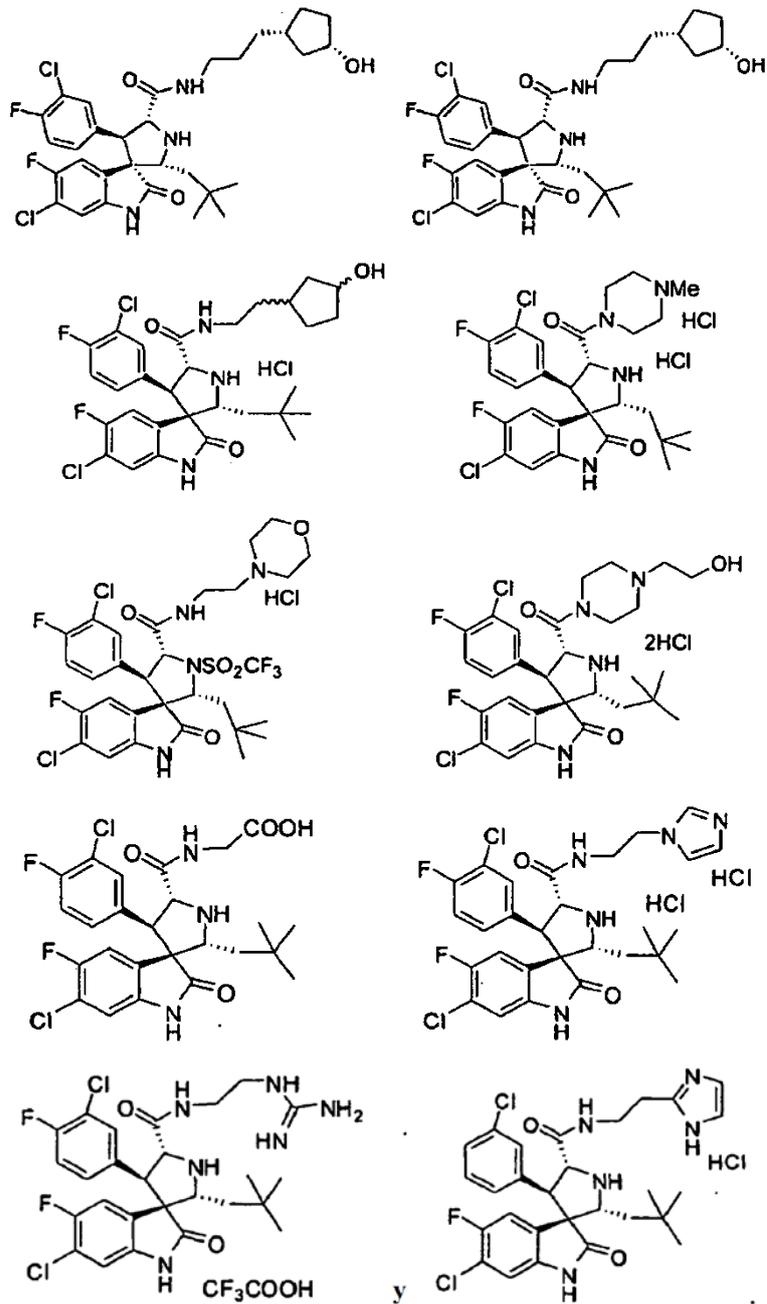




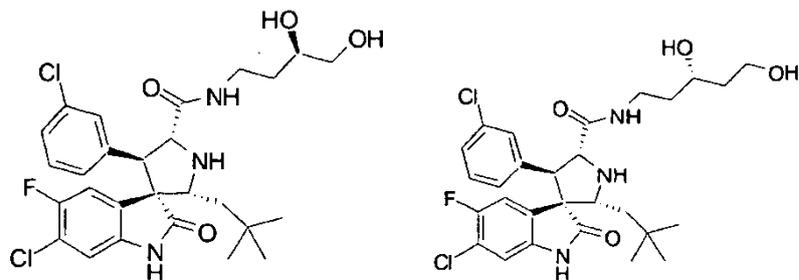


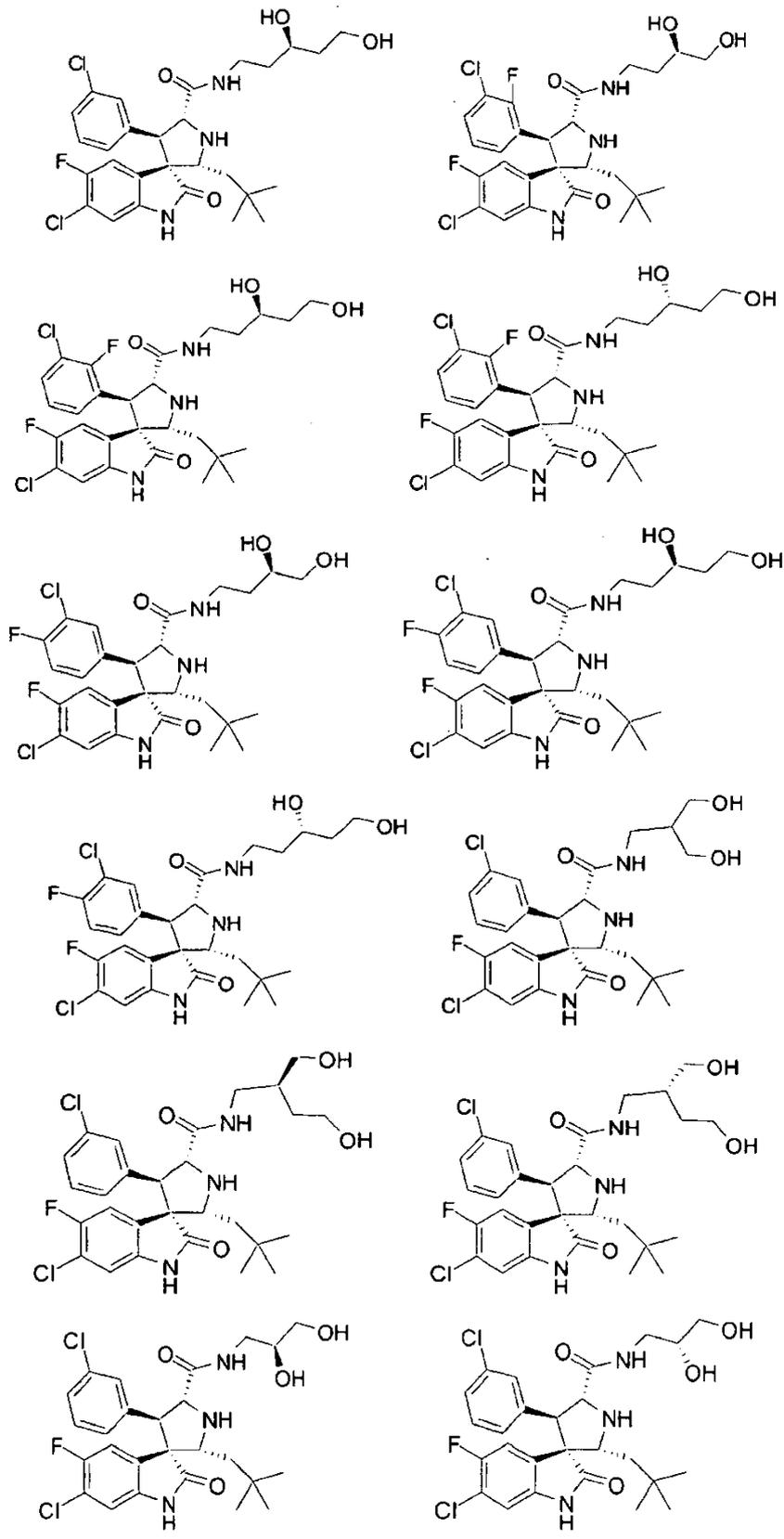


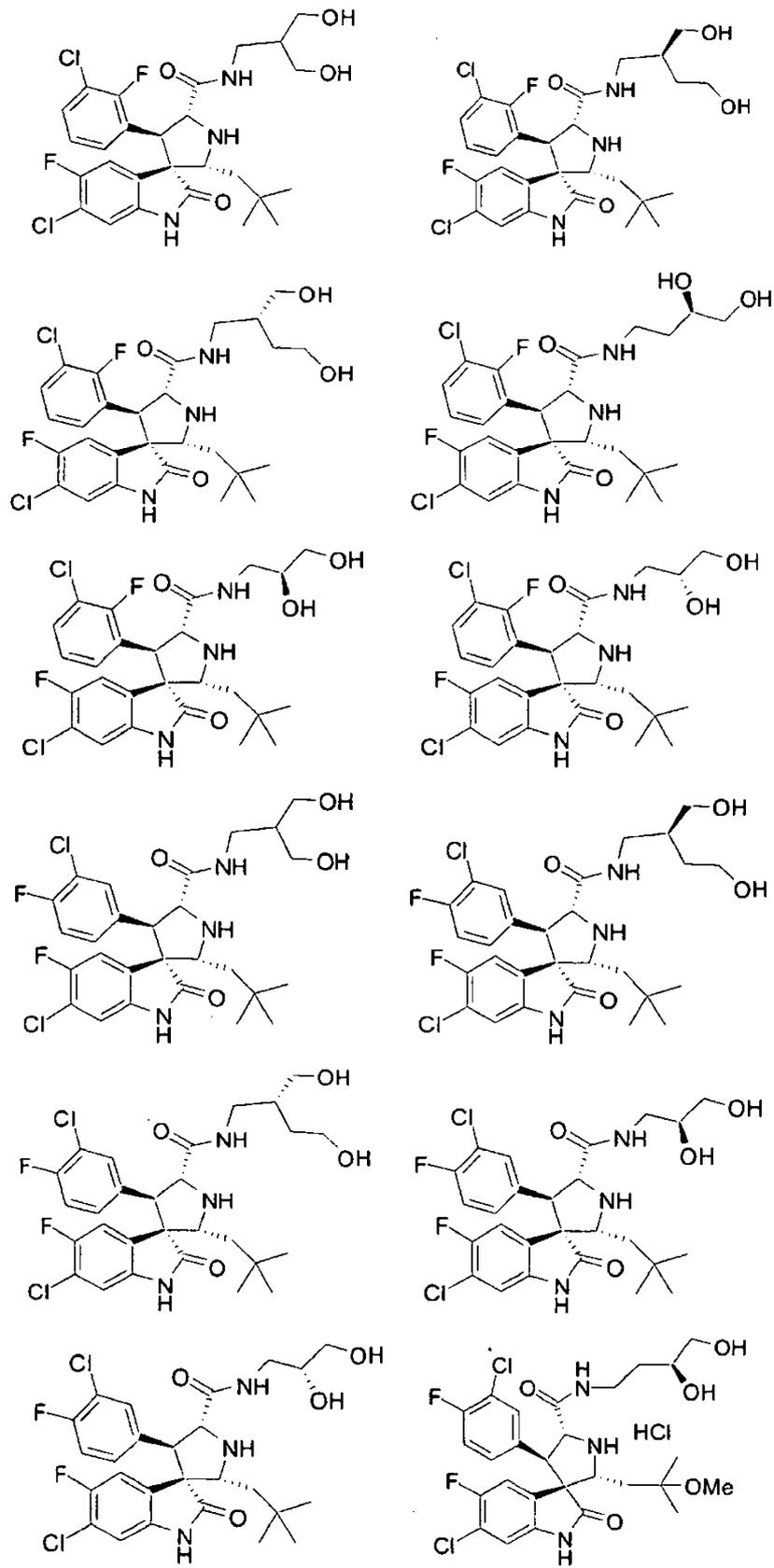


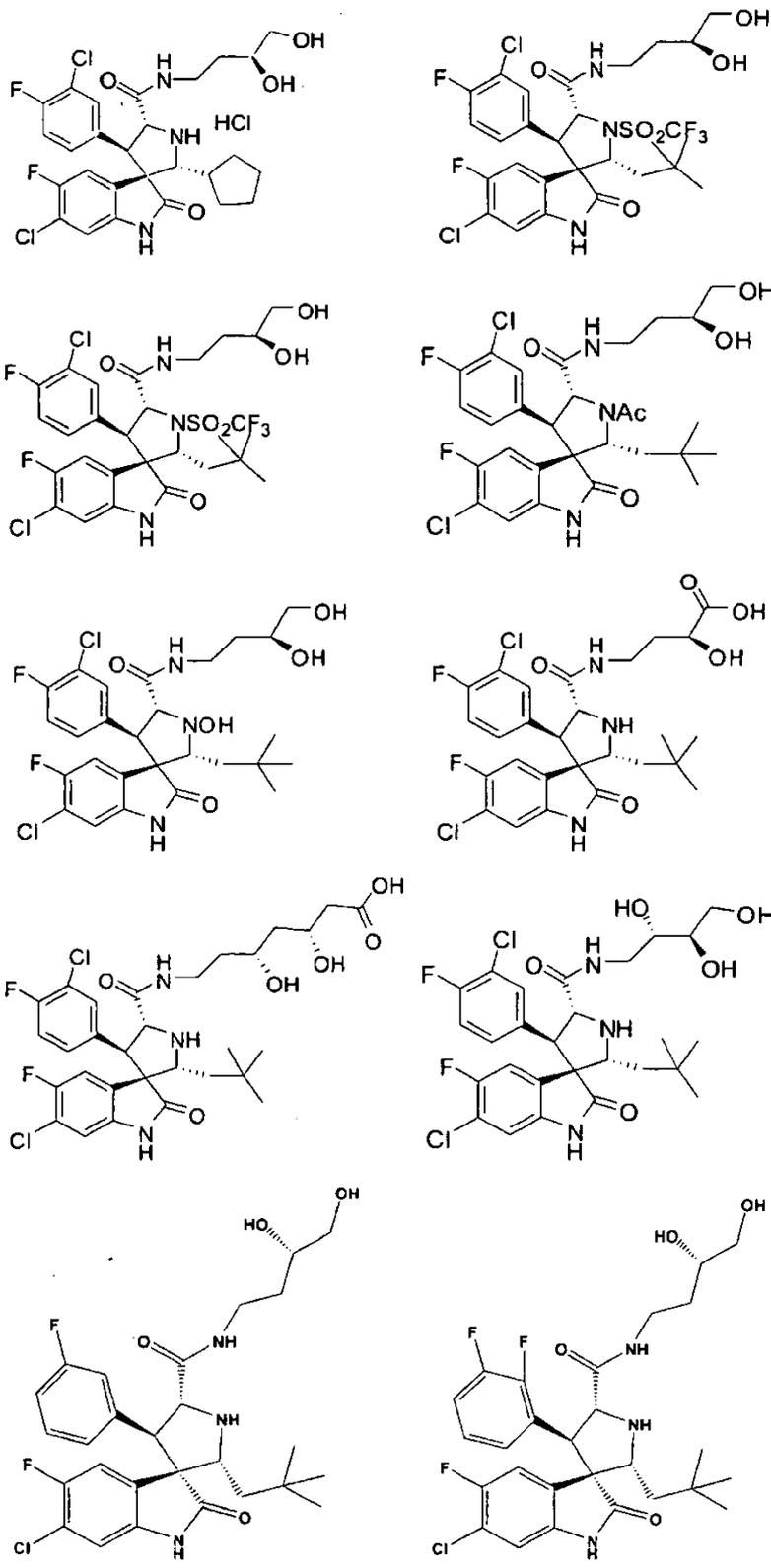


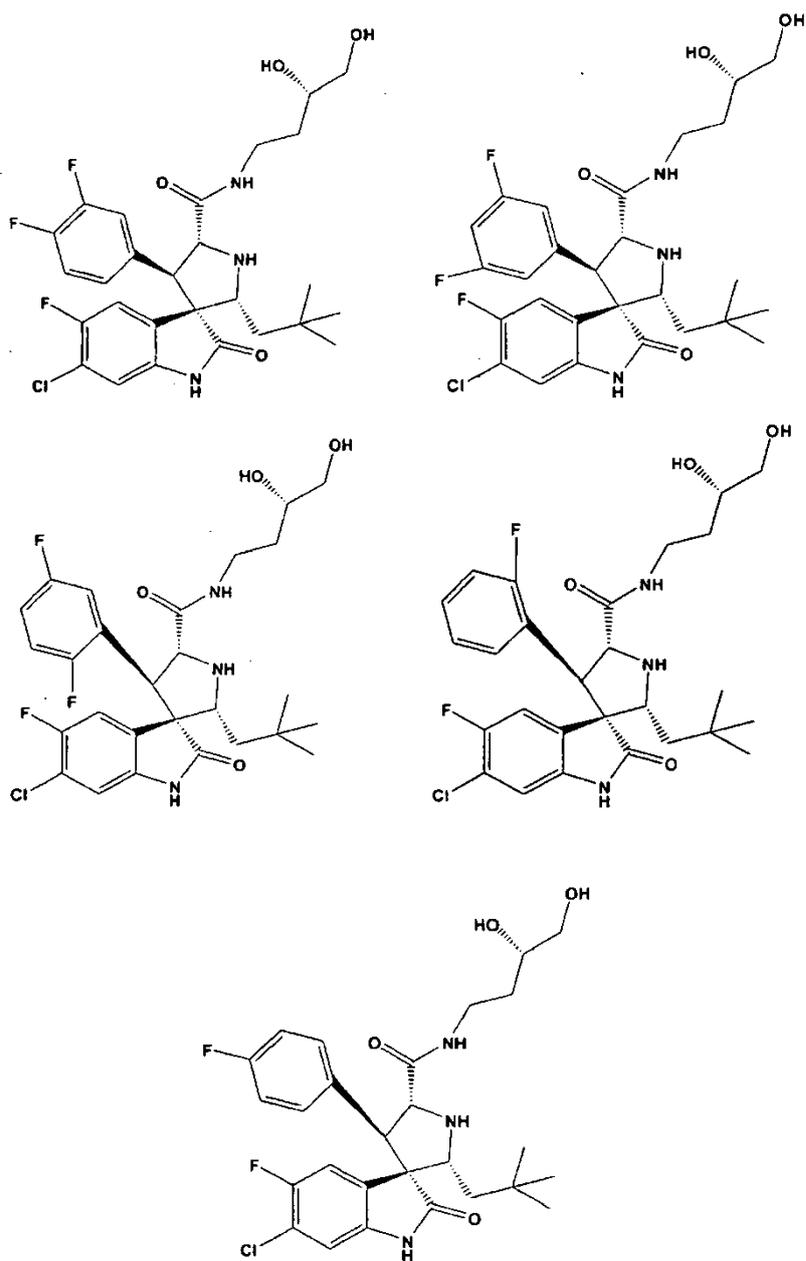
5 Otro ejemplo particular referente a la presente invención incluye uno cualquiera de los siguientes compuestos:











y

- 5 Grupos alquilo útiles incluyen grupos alquilo C_{1-18} de cadena lineal o ramificada, especialmente grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, t-butilo, sec-butilo, 3-pentilo, adamantilo, norbornilo y 3-hexilo.

Grupos alqueno útiles incluyen grupos alquilo C_{2-18} de cadena lineal o ramificada, especialmente etenilo, propenilo, isopropenilo, butenilo, isobutenilo y hexenilo.

Grupos alquínilo útiles son grupos alquínilo C_{2-18} , especialmente grupos etinilo, propinilo, butinilo y 2-butinilo.

- 10 Grupos cicloalquilo útiles son cicloalquilo C_{3-8} . Grupos cicloalquilo típicos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

Grupos arilo útiles incluyen arilo C_{6-14} , especialmente grupos fenilo, naftilo, fenantrenilo, antraceno, indenilo, azuleno, bifenilo, bifenileno y fluorenilo.

- 15 Grupos heteroarilo útiles incluyen tienilo, benzo[b]tienilo, nafto[2,3-b]tienilo, tiantrenilo, furilo, piranilo, isobenzofuranilo, cromonilo, xantenilo, fenoxantenilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, indolizínilo, isoindolilo, 3H-indolilo, indolilo, indazolilo, purinilo, 4H-quinolizínilo, isoquinolilo, quinolilo, ftalzinilo, naftiridinilo, quinoxalínilo, cinolinilo, pteridinilo, carbazolilo, β -carbolinilo, fenantridinilo, acridinilo, perimidinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, isotiazolilo, fenotiazinilo, isoxazolilo, furazanilo, fenoxazinilo, 1,4-dihidroquinoxalin-2,3-diona, 7-aminoisocumarina,

pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona, 1,2-benzisoxazol-3-ilo, bencimidazolilo, 2-oxindolilo y 2-oxobencimidazolilo. Si el grupo heteroarilo contiene un átomo de nitrógeno en un anillo, tal átomo de nitrógeno puede estar en forma de un N-óxido, por ejemplo, un N-óxido de piridilo, N-óxido de pirazinilo, N-óxido de pirimidinilo, y similares.

5 Grupos heterocíclicos útiles incluyen grupos heterocíclicos monocíclicos tales como tetrahidrofuranilo, piranilo, piperidinilo, piperizinilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, morfolinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo y similares. Grupos heterocíclicos multicíclicos incluyen grupos indolinilo, isoindolinilo, quinuclidinilo, cromanilo, isocromanilo, tetronoilo, tetrahidroisoquinolinilo, además de grupos heterocíclicos condensados con un anillo heteroarilo, por ejemplo, grupos 5,6-dihidro-8H-[1,2,4]triazolo[4,3-A]pirazinilo opcionalmente sustituidos.

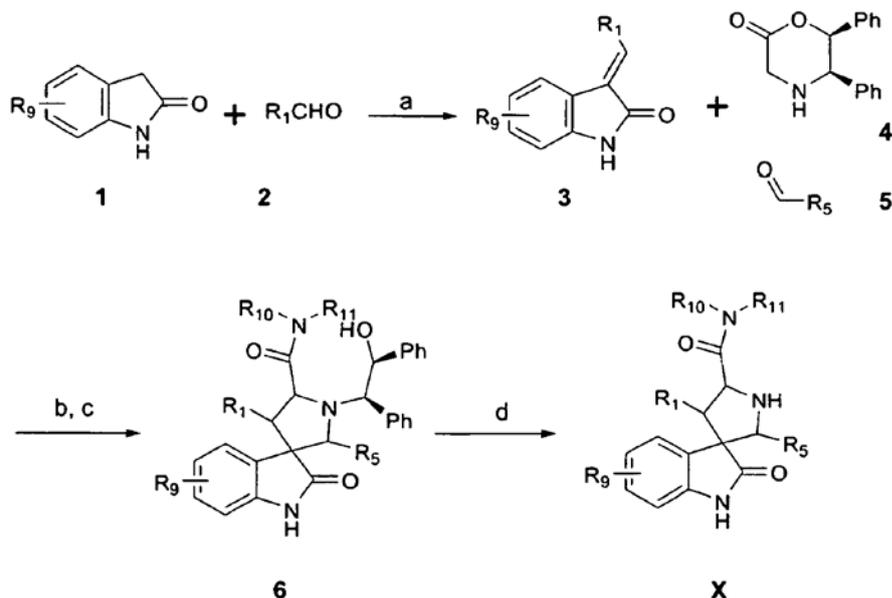
10 Sustituyentes opcionales incluyen uno o más grupos alquilo; halo; haloalquilo; cicloalquilo; arilo opcionalmente sustituido con uno o más alquilo inferior, alcoxi inferior, metilendioxi, halógeno, haloalquilo, aminosulfonilo, arilo o heteroarilo; grupos ariloxi opcionalmente sustituidos con uno o más alquilo inferior, alcoxi inferior, metilendioxi, halógeno, haloalquilo, aminosulfonilo, arilo o heteroarilo; grupos aralquilo; heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más alquilo inferior, alcoxi inferior, metilendioxi, halógeno, haloalquilo, aminosulfonilo, arilo o heteroarilo; grupos heteroariloxi opcionalmente sustituidos con uno o más alquilo inferior, alcoxi inferior, metilendioxi, halógeno, haloalquilo, aminosulfonilo, arilo o heteroarilo; alcoxi; alquiltio; ariltio; amido; grupos amino; aminoalquilo, alquilamino, aciloxi; arilaciloxi opcionalmente sustituido con uno o más alquilo inferior, alcoxi inferior, metilendioxi, halógeno, haloalquilo, aminosulfonilo, arilo o heteroarilo; grupos difenilfosfiniloxi opcionalmente sustituidos con uno o más alquilo inferior, alcoxi inferior, metilendioxi, halógeno, haloalquilo, aminosulfonilo, arilo o heteroarilo; grupos heterociclo opcionalmente sustituidos con uno o más alquilo inferior, alcoxi inferior, metilendioxi, halógeno, haloalquilo, aminosulfonilo, arilo, heteroarilo, sulfonilo sustituido con aminoácido o sulfonilo sustituido con derivado de aminoácido; grupos heterocicloacilo opcionalmente sustituidos con uno o más alquilo inferior, alcoxi inferior, metilendioxi, halógeno, haloalquilo, aminosulfonilo, arilo o heteroarilo; grupos heterocicloalcoxi opcionalmente sustituidos con uno o más alquilo inferior, alcoxi inferior, metilendioxi, halógeno, haloalquilo, aminosulfonilo, arilo o heteroarilo; grupos heterocicloalquilo parcialmente insaturados opcionalmente sustituidos con uno o más alquilo inferior, alcoxi inferior, metilendioxi, halógeno, haloalquilo, aminosulfonilo, arilo o heteroarilo; o grupos heterocicloalquilo parcialmente insaturados opcionalmente sustituidos con uno o más alquilo inferior, alcoxi inferior, metilendioxi, halógeno, haloalquilo, aminosulfonilo, arilo o heteroarilo.

30 Ciertos de los compuestos de la presente invención pueden existir como estereoisómeros que incluyen isómeros ópticos. La invención incluye todos los estereoisómeros, tanto como preparaciones de estereoisómeros individuales puras como preparaciones enriquecidas de cada uno, y ambas mezclas racémicas de tales estereoisómeros, además de los enantiómeros individuales que pueden separarse según procedimientos que son muy conocidos para aquellos expertos en la materia.

35 Los compuestos y procedimientos de la presente invención se entenderán mejor a propósito de los siguientes esquemas sintéticos que ilustran los procedimientos por los que pueden prepararse los compuestos de la invención. Los materiales de partida pueden obtenerse a partir de fuentes comerciales o prepararse por procedimientos bibliográficos bien establecidos conocidos para aquellos expertos habituales en la materia. Será rápidamente evidente para un experto habitual en la materia que los compuestos definidos anteriormente pueden sintetizarse por sustitución de los reactivos y agentes apropiados en las síntesis mostradas a continuación.

Los compuestos que tienen la estructura general de fórmula X se sintetizan usando una cicloadición 1,3-dipolar asimétrica como etapa clave (Esquema 1).

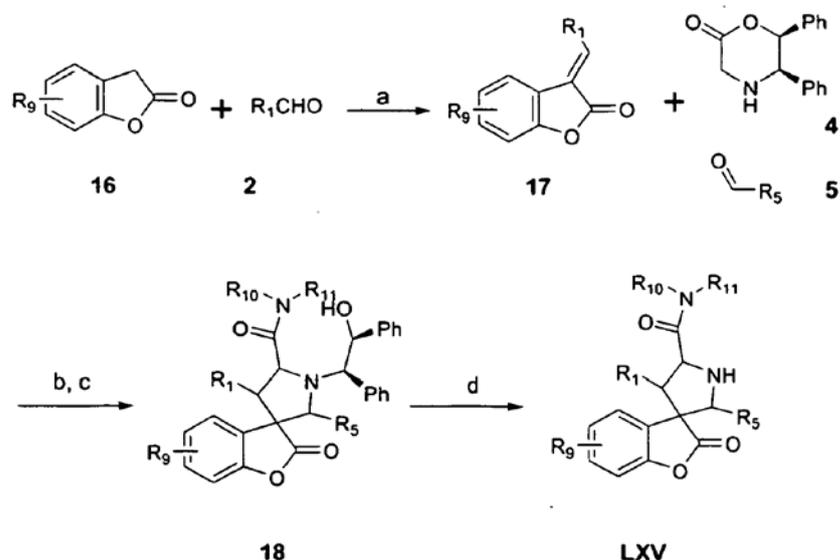
Esquema 1



Reactivos y condiciones: a) CH₂Cl₂-CH₃CN, KF-Al₂O₃, microondas, o metanol, reflujo de piperidina; b) tamices moleculares de 4 Å, tolueno, 70 °C; c) amina, t.a.; d) Pb(OAc)₄, CH₂Cl₂-MeOH (1:1), 0 °C, o nitrato de amonio y cerio (IV) (CAN), CH₃CN, K₂CO₃, t.a.

5 Los compuestos que tienen la fórmula LXV se preparan por un procedimiento similar a la preparación de fórmula X (Esquema 5).

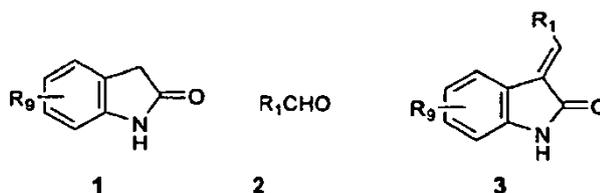
Esquema 5



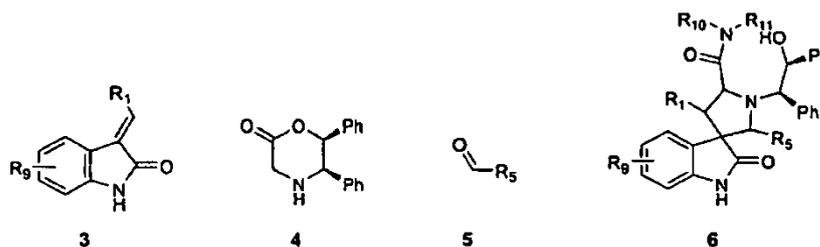
Reactivos y condiciones: a) CH₂Cl₂-CH₃CN, KF-Al₂O₃, microondas, o metanol, reflujo de piperidina; b) tamices moleculares de 4 Å, tolueno, 70 °C; c) amina, t.a.; d) Pb(OAc)₄, CH₂Cl₂-MeOH (1:1), 0 °C, o nitrato de amonio y cerio (IV) (CAN), CH₃CN, K₂CO₃, t.a.

10 Un aspecto de la invención se relacionó con procedimientos de preparación de compuestos inhibidores de MDM2. En un ejemplo la invención se refiere a un procedimiento de preparación de un compuesto que tiene la fórmula X, que comprende

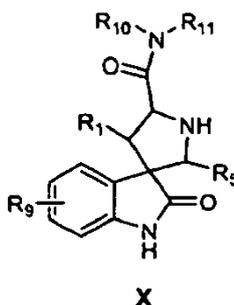
15 a) condensar un compuesto de fórmula 1 con un compuesto de fórmula 2, por ejemplo, en un disolvente o una mezcla de disolventes (por ejemplo, CH₂Cl₂ y CH₃CN) bajo microondas en presencia de un catalizador (por ejemplo, KF-Al₂O₃) o en presencia de una base en un disolvente adecuado para formar un compuesto de fórmula 3;



5 b) condensar el compuesto de fórmula 3 con un compuesto de fórmula 4 y un compuesto de fórmula 5, por ejemplo, en un disolvente no polar (por ejemplo, tolueno) en presencia de un agente deshidratante (por ejemplo, tamiz molecular de 4 Å) a temperatura elevada (por ejemplo, aproximadamente 70 °C) para formar un compuesto de fórmula 6; y

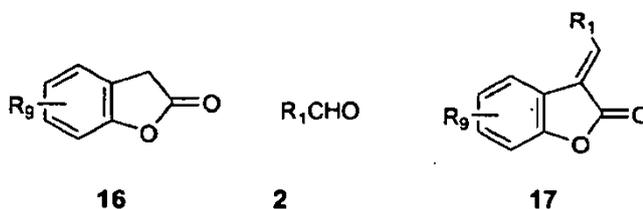


10 c) tratar el compuesto de fórmula 6 con un agente de oxidación (por ejemplo, $\text{Pb}(\text{OAc})_4$, nitrato de amonio y cerio) en un disolvente o mezcla de disolventes (por ejemplo, CH_2Cl_2 y MeOH , CH_3CN) a una temperatura adecuada (por ejemplo, aproximadamente 0 °C o temperatura ambiente) para formar un compuesto de fórmula X.

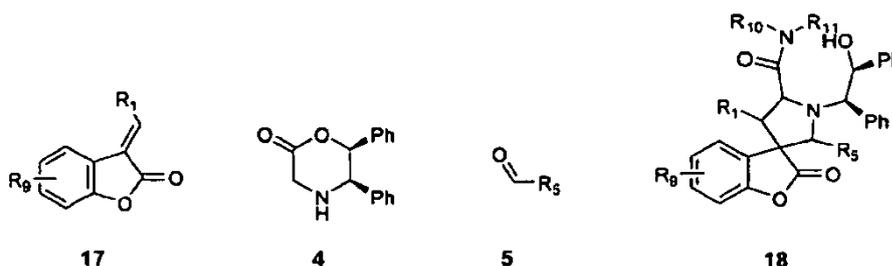


En otro ejemplo, la invención se refiere a un procedimiento de preparación de un compuesto que tiene la fórmula LXV, que comprende

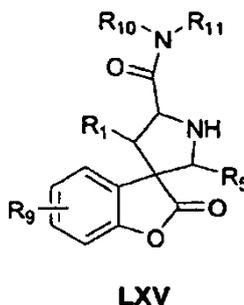
15 a) condensar un compuesto de fórmula 16 con un compuesto de fórmula 2, por ejemplo, en un disolvente o una mezcla de disolventes (por ejemplo, CH_2Cl_2 y CH_3CN) bajo microondas en presencia de un catalizador (por ejemplo, $\text{KF}\cdot\text{Al}_2\text{O}_3$) o en presencia de una base en un disolvente adecuado para formar un compuesto de fórmula 17;



20 b) condensar el compuesto de fórmula 17 con un compuesto de fórmula 4 y un compuesto de fórmula 5, por ejemplo, en un disolvente no polar (por ejemplo, tolueno) en presencia de un agente deshidratante (por ejemplo, tamiz molecular de 4 Å) a temperatura elevada (por ejemplo, aproximadamente 70 °C) para formar un compuesto de fórmula 18; y



c) tratar el compuesto de fórmula 18 con un agente de oxidación (por ejemplo, $\text{Pb}(\text{OAc})_4$, nitrato de amonio y cerio) en un disolvente o mezcla de disolventes (por ejemplo, CH_2Cl_2 y MeOH , CH_3CN) a una temperatura adecuada (por ejemplo, aproximadamente 0°C o temperatura ambiente) para formar un compuesto de fórmula LXV;



en la que:

R_1 , R_5 , R_9 , R_{10} y R_{11} son como se han definido anteriormente.

Un aspecto importante de la presente invención es que los compuestos de fórmula I inducen detención del ciclo celular y/o apoptosis y también potencian la inducción de la detención del ciclo celular y/o apoptosis tanto solos como en respuesta a señales de inducción de apoptosis adicionales. Por tanto, se contempla que estos compuestos sensibilicen células para la inducción de la detención del ciclo celular y/o apoptosis, que incluye células que son resistentes a tales estímulos inductores. Los inhibidores de la interacción entre p53 o proteínas relacionadas con p53 y MDM2 o proteínas relacionadas con MDM2 de la presente invención pueden usarse para inducir apoptosis en cualquier trastorno que pueda tratarse, mejorarse o prevenirse por la inducción de apoptosis. En un ejemplo, los inhibidores pueden usarse para inducir apoptosis en células que comprenden p53 funcional o proteínas relacionadas con p53.

En otro ejemplo, la invención se refiere a modular un estado asociado a apoptosis que está asociado a uno o más agentes moduladores de la apoptosis. Ejemplos de agentes moduladores de la apoptosis incluyen, pero no se limitan a, Fas/CD95, TRAMP, TNF RI, DR1, DR2, DR3, DR4, DR5, DR6, FADD, RIP, TNF α , ligando Fas, TRAIL, anticuerpos para proteínas TRAIL-R1 o TRAIL-R2, Bcl-2, p53, BAX, BAD, Akt, CAD, PI3 cinasa, PP1 y caspasa. También están incluidos otros agentes que participan en la fase de iniciación, decisión y degradación de la apoptosis. Ejemplos de agentes moduladores de la apoptosis incluyen agentes cuya actividad, presencia o cambio en la concentración puede modular la apoptosis en un sujeto. Agentes moduladores de la apoptosis incluyen aquellos que son inductores de la apoptosis tales como TNF o un ligando relacionado con TNF, particularmente un ligando TRAMP, un ligando Fas/CD95, un ligando TNFR-1 o TRAIL.

En algunos ejemplos, las composiciones y procedimientos referentes a la presente invención se usan para tratar células, tejidos, órganos enfermos, o afecciones patológicas y/o estados de enfermedad en un animal (por ejemplo, un sujeto mamífero que incluye, pero no se limita a, seres humanos y animales veterinarios). A este respecto, diversas enfermedades y patologías son aceptadas para el tratamiento o profilaxis usando los procedimientos y composiciones referentes a la presente invención. Una lista a modo de ejemplo no limitante de estas enfermedades y afecciones incluye, pero no se limita a, cáncer de mama, cáncer de próstata, linfoma, cáncer de piel, cáncer pancreático, cáncer de colon, melanoma, melanoma maligno, cáncer de ovario, cáncer cerebral, carcinoma cerebral primario, cáncer de cabeza y cuello, glioma, glioblastoma, cáncer de hígado, cáncer de vejiga, cáncer de pulmón de células no pequeñas, carcinoma de cabeza y cuello, carcinoma de mama, carcinoma de ovario, carcinoma de pulmón, carcinoma de pulmón de células pequeñas, tumor de Wilms, carcinoma cervical, carcinoma testicular, carcinoma de vejiga, carcinoma pancreático, carcinoma de estómago, carcinoma de colon, carcinoma prostático, carcinoma genitourinario, carcinoma tiroideo, carcinoma esofágico, mieloma, mieloma múltiple, carcinoma suprarrenal, carcinoma de células renales, carcinoma de endometrio, carcinoma de la corteza suprarrenal, insulinooma pancreático maligno, carcinoma carcinoide maligno, coriocarcinoma, micosis fungoide, hipercalcemia maligna, hiperplasia cervical, leucemia, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crónica, leucemia granulocítica crónica, leucemia granulocítica aguda, leucemia de células pilosas, neuroblastoma, rabdomyosarcoma, sarcoma de Kaposi,

5 policitemia vera, trombocitosis esencial, enfermedad de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, sarcoma de tejido blando, sarcoma osteogénico, macroglobulinemia primaria y retinoblastoma, y similares, enfermedades autoinmunitarias mediadas por linfocitos T y B; enfermedades inflamatorias; infecciones; enfermedades hiperproliferativas; SIDA; afecciones degenerativas, enfermedades vasculares y similares. En algunos ejemplos, las células cancerosas que están tratándose son metastásicas. En otros ejemplos, las células cancerosas que están tratándose son resistentes a agentes contra el cáncer.

En algunos ejemplos, infecciones adecuadas para el tratamiento con las composiciones y procedimientos referentes a la presente invención incluyen, pero no se limitan a, infecciones producidas por virus, bacterias, hongos, micoplasma, priones y similares.

10 Algunos ejemplos referentes a la presente invención se refieren a procedimientos para administrar una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I y al menos un agente terapéutico adicional (incluyendo, pero no se limitan a, antineoplásicos quimioterapéuticos, agentes moduladores de la apoptosis, agentes antimicrobianos, antivirales, antifúngicos y antiinflamatorios) y/o técnica terapéutica (por ejemplo, intervención quirúrgica y/o radioterapias).

15 Varios agentes contra el cáncer adecuados se contemplan para su uso en los procedimientos referentes a la presente invención. De hecho, la presente invención contempla, pero no se limita a, administración de numerosos agentes contra el cáncer tales como: agentes que inducen apoptosis; polinucleótidos (por ejemplo, antisentido, ribozimas, ARNip); polipéptidos (por ejemplo, enzimas y anticuerpos); miméticos biológicos (por ejemplo, gossipol o miméticos de BH3); agentes que se unen (por ejemplo, oligomerizan o complejan) con una proteína de la familia Bcl-2 tal como Bax; alcaloides; agentes alquilantes; antibióticos antitumorales; antimetabolitos; hormonas; compuestos de platino; anticuerpos monoclonales o policlonales (por ejemplo, anticuerpos conjugados con fármacos contra el cáncer, toxinas, defensinas),
20 toxinas; radionúclidos; modificadores de la respuesta biológica (por ejemplo, interferones (por ejemplo, IFN- α) e interleucinas (por ejemplo, IL-2)); agentes de inmunoterapia adoptiva; factores de crecimiento hematopoyéticos; agentes que inducen diferenciación de células tumorales (por ejemplo, ácido all-trans-retinoico); reactivos de terapia génica (por ejemplo, reactivos y nucleótidos de terapia antisentido); vacunas tumorales; inhibidores de la angiogénesis; inhibidores de proteosomas; moduladores de NF-KB; compuestos anti-CDK; inhibidores de HDAC; y similares. Numerosos otros ejemplos de compuestos quimioterapéuticos y terapias contra el cáncer adecuados para co-administración con los compuestos desvelados son conocidos para aquellos expertos en la materia.

En ciertos ejemplos, los agentes contra el cáncer comprenden agentes que inducen o estimulan la apoptosis. Agentes que inducen apoptosis incluyen, pero no se limitan a, radiación (por ejemplo, rayos X, rayos gamma, UV); factores relacionados con factor de necrosis tumoral (TNF) (por ejemplo, proteínas de receptores de la familia de TNF, ligandos de la familia de TNF, TRAIL, anticuerpos para TRAIL-R1 o TRAIL-R2); inhibidores de cinasas (por ejemplo, inhibidor de cinasas de receptores de factor de crecimiento epidérmico (EGFR), inhibidor de cinasas de receptores de factor de crecimiento vascular (VGFR), inhibidor de cinasas de receptores de factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR), inhibidor de cinasas de receptores de factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR) e inhibidores de cinasas de Bcr-Abl (tales como GLEEVEC)); moléculas antisentido; anticuerpos (por ejemplo, HERCEPTIN, RITUXAN, ZEVALIN y AVASTIN); antiestrógenos (por ejemplo, raloxifeno y tamoxifeno); antiandrógenos (por ejemplo, flutamida, bicalutamida, finasterida, aminoglutetamida, ketoconazol y corticosteroides); inhibidores de la ciclooxigenasa 2 (COX-2) (por ejemplo, celecoxib, meloxicam, NS-398 y fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE)); fármacos antiinflamatorios (por ejemplo, butazolidina, DECADRON, DELTASONE, dexametasona, dexametasona intensol, DEXONE, HEXADROL, hidroxycloquina, METICORTEN, ORADRON, ORASONE, oxifenbutazona, PEDIAPRED, fenilbutazona, PLAQUENIL, prednisolona, prednisona, PRELONE y TANDEARIL); y fármacos quimioterapéuticos para el cáncer (por ejemplo, irinotecan (CAMPTOSAR), CPT-11, fludarabina (FLUDARA), dacarbazina (DTIC), dexametasona, mitoxantrona, MILOTARG, VP-16, cisplatino, carboplatino, oxaliplatino, 5-FU, doxorubicina, gemcitabina, bortezomib, gefitinib, bevacizumab, TAXOTERE o TAXOL); moléculas de señalización celular; ceramidas y citocinas; estaurosporinas y
45 similares.

En otros ejemplos más, las composiciones y procedimientos referentes a la presente invención proporcionan un compuesto de fórmula I y al menos un agente antihiperproliferativo o antineoplásico seleccionado de agentes alquilantes, antimetabolitos y productos naturales (por ejemplo, hierbas y otros compuestos derivados de plantas y/o animales).

50 Agentes alquilantes adecuados para su uso en las composiciones y procedimientos referentes a la invención incluyen, pero no se limitan a: 1) mostazas de nitrógeno (por ejemplo, mecloretamina, ciclofosfamida, ifosfamida, melfalan (L-sarcolisina); y clorambucilo); 2) etileniminas y metilmelaminas (por ejemplo, hexametilmelamina y tiotepa); 3) sulfonatos de alquilo (por ejemplo, busulfano); 4) nitrosoureas (por ejemplo, carmustina (BCNU); lomustina (CCNU); semustina (metil-CCNU); y estreptozocina (estreptozotocina)); y 5) triazenos (por ejemplo, dacarbazina (DTIC); dimetiltriacenoimidazolcarboxamida).

55 En algunos ejemplos, antimetabolitos adecuados para su uso en las composiciones y procedimientos referentes a la invención incluyen, pero no se limitan a: 1) análogos de ácido fólico (por ejemplo, metotrexato (ametopterina)); 2) análogos de pirimidina (por ejemplo, fluorouracilo (5-fluorouracilo; 5-FU), floxuridina (fluorodesoxiuridina; FudR) y

citarabina (arabinósido de citosina)); y 3) análogos de purina (por ejemplo, mercaptopurina (6-mercaptopurina; 6-MP), tioguanina (6-tioguanina; TG) y pentostatina (2'-desoxicoformicina)).

En otros ejemplos más, los agentes quimioterapéuticos adecuados para su uso en las composiciones y procedimientos referentes a la presente invención incluyen, pero no se limitan a: 1) alcaloides de la vinca (por ejemplo, vinblastina (VLB), vincristina); 2) epipodofilotoxinas (por ejemplo, etopósido y tenipósido); 3) antibióticos (por ejemplo, dactinomicina (actinomicina D), daunorubicina (daunomicina; rubidomicina), doxorubicina, bleomicina, plicamicina (mitramicina) y mitomicina (mitomicina C)); 4) enzimas (por ejemplo, L-asparaginasa); 5) modificadores de la respuesta biológica (por ejemplo, interferón-alfa); 6) complejos de coordinación de platino (por ejemplo, cisplatino (cis-DDP) y carboplatino); 7) antracenedionas (por ejemplo, mitoxantrona); 8) ureas sustituidas (por ejemplo, hidroxurea); 9) derivados de metilhidracina (por ejemplo, procarbazina (N-metilhidracina; MIH)); 10) supresores adrenocorticales (por ejemplo, mitotano (o,p'-DDD) y aminoglutetimida); 11) adrenocorticosteroides (por ejemplo, prednisona); 12) progestinas (por ejemplo, caproato de hidroxiprogesterona, acetato de medroxiprogesterona y acetato de megestrol); 13) estrógenos (por ejemplo, dietilestilbestrol y etinilestradiol); 14) antiestrógenos (por ejemplo, tamoxifeno); 15) andrógenos (por ejemplo, propionato de testosterona y fluoximesterona); 16) antiandrógenos (por ejemplo, flutamida); y 17) análogos de la hormona liberadora de gonadotropina (por ejemplo, leuprolida).

Cualquier agente oncolítico que se use rutinariamente en un contexto de terapia contra el cáncer se usa en las composiciones y procedimientos referentes a la presente invención. Por ejemplo, la Agencia estadounidense del medicamento mantiene un vademécum de agentes oncolíticos aprobados para su uso en los Estados Unidos. Las agencias internacionales homólogas a la FDA de EE.UU. mantienen vademécum similares. La Tabla 1 proporciona una lista de agentes antineoplásicos a modo de ejemplo aprobados para su uso en EE.UU. Aquellos expertos en la materia apreciarán que las "marcas de producto" requeridas en todos los quimioterapéuticos aprobados por los EE.UU. describen indicaciones, información de dosificación, datos de toxicidad y similares aprobados para los agentes a modo de ejemplo.

Tabla 1.

Aldesleucina (des-alanil-1, serina-125 de interleucina-2 humana)	Proleukin	Chiron Corp., Emeryville, CA
Alemtuzumab (anticuerpo IgG1k anti-CD52)	Campath	Millennio and ILEX Partners, LP, Cambridge, MA
Alitretinoína (ácido 9-cis-retinoico)	Panretin	Ligand Pharmaceuticals, Inc., San Diego CA
Alopurinol (sal monosódica de 1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona)	Zyloprim	GlaxoSmithKline, Research Triangle Park, NC
Altretamina (N,N,N',N',N'',N''- hexametil-1,3,5-triazin-2,4,6-triamina)	Hexalen	US Bioscience, West Conshohocken, PA
Amifostina (etanotiol, 2-[(3-aminopropil)amino]-, dihidrogenofosfato (éster))	Ethylol	US Bioscience
Anastrozol (1,3-Bencenodiacetonitrilo, a,a,a',a'-tetrametil-5-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetilo))	Arimidex	AstraZeneca Pharmaceuticals, LP, Wilmington, DE
Trióxido arsénico	Trisenox	Cell Therapeutic, Inc., Seattle, WA

ES 2 425 965 T3

Asparaginasa (L-asparagina amidohidrolasa, tipo EC-2)	Elspar	Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ
BCG Live (preparación liofilizada de una cepa atenuada de <i>Mycobacterium bovis</i> (bacilo de <i>Calmette-Guerin</i> [BCG], subcepa Montreal)	TICE BCG	Organon Teknika, Corp., Durham, NC
Cápsulas de bexaroteno ácido (4-[1-(5,6,7,8-tetrahidro-3,5,5,8,8-pentametil-2-naftalenil)etenil]benzoico)	Targretin	Ligand Pharmaceuticals
Gel de bexaroteno	Targretin	Ligand Pharmaceuticals
Bleomicina (antibióticos de glucopéptidos citotóxicos producidos por <i>Streptomyces verticillus</i> ; bleomicina A ₂ y bleomicina B ₂)	Blenoxane	Bristol-Myers Squibb Co., NY, NY
Capecitabina (5'-desoxi-5-fluoro-N-[(pentiloxi)carbonil]-citidina)	Xeloda	Roche
Carboplatino (platino, diamina[1,1-ciclobutanodicarboxilato(2-)-0, 0']-, (SP-4-2))	Paraplatin	Bristol-Myers Squibb
Carmustina (1,3-bis(2-cloroetil)-1-nitrosourea)	BCNU, BiCNU	Bristol-Myers Squibb
Carmustina con implante de Polifeprosan 20	Gliadel Wafer	Guilford Pharmeceuticals, Inc., Baltimore, MD
Celecoxib (como 4-[5-(4-metilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]bencenosulfonamida)	Celebrex	Searle Pharmeceuticals, Inglaterra
Clorambucilo (ácido 4-[bis(2-cloroetil)amino]bencenobutanoico)	Leukeran	GlaxoSmithKline
Cisplatino (PtCl ₂ ,H ₆ N ₂)	Platinol	Bristol-Myers Squibb
Cladribina (2-cloro-2'-desoxi-b-D-adenosina)	Leustatin, 2-CdA	R.W. Johnson Pharmaceutical Research Institute, Raritan, NJ
Ciclofosfamida (2-óxido de 2-[bis(2-cloroetil)amino]tetrahidro-2H-13,2-oxazafosforina monohidratado)	Cytosan, Neosar	Bristol-Myers Squibb
Citarabina (1-b-D-Arabinofuranosilcitosina, C ₉ H ₁₃ N ₃ O ₅)	Cytosar-U	Pharmacia & Upjohn Company

(continuación)

ES 2 425 965 T3

Citarabina liposómica	DepoCyt	Skye Pharmaceuticals, Inc., San Diego, CA
Dacarbazina (5-(3,3-dimetil-1-triazeno)-imidazol-4-carboxamida (DTIC))	DTIC-Dome	Bayer AG, Leverkusen, Alemania
Dactinomicina, actinomicina D (actinomicina producida por <i>Streptomyces parvullits</i> , C ₆₂ H ₈₆ N ₁₂ O ₁₆)	Cosmegen	Merck
Darbepoyetina alfa (péptido recombinante)	Aranesp	Amgen, Inc., Thousand Oaks, CA
Daunorubicina liposómica (clorhidrato de (8S-cis)-8-acetil-10-[(3-amino-2,3,6-tridesoxi-á- L-lixo-hexopiranosil)oxi]-7,8,9,10-tetrahidro-6,8,11-trihidroxi-1- metoxi-5,12-naftacenediona)	DanuoXome	Nexstar Pharmaceuticals, Inc., Boulder, CO
HCl de daunorubicina, daunomicina (clorhidrato de 3-amino-2,3,6-tridesoxi-(alfa)-L-lixo- hexopiranosido de (1S,3S)-3-acetil-1,2,3,4,6,11-hexahidro- 3,5,12-trihidroxi-10-metoxi-6,11-dioxo-1-naftacenoilo)	Cerubidine	Wyeth Ayerst, Madison, NJ
Denileucina diftiox (péptido recombinante)	Ontak	Seragen, Inc., Hopkinton, MA
Dexrazoxano ((S)-4,4'-(1-metil-1,2-etanodiil)bis-2,6-piperazindiona)	Zinecard	Pharmacia & Upjohn Company
Docetaxel ((2R,3S)-N-carboxi-3-fenilisoserina, N-terc-butil éster, 4-acetato 2-benzoato de 13-éster con 5b-20-epoxi-12a,4,7b,10b,13a- hexahidroxitax-11-en-9-ona, trihidrato)	Taxotere	Aventis Pharmaceuticals, Inc., Bridgewater, NJ
HCl de doxorubicina clorhidrato de (8S,10S)-10-[(3-amino-2,3,6-tridesoxi-a-L-lixo- hexopiranosil)oxi]-8-glicolil-7,8,9,10-tetrahidro-6,8,11-trihidroxi- 1-metoxi-5,12-naftacenediona)	Adriamycin, Rubex	Pharmacia & Upjohn Company
Doxorubicina	Inyección intravenosa de Adriamycin PFS	Pharmacia & Upjohn Company
Doxorubicina liposómica	Doxil	Sequus Pharmaceuticals, Inc., Menlo Park, CA
Propionato de dromostanolona (propionato de 17b-hidroxi-2a-metil-5a-androstan-3-ona)	Dromostano lone	Eli Lilly & Company, Indianapolis, IN
Propionato de dromostanolona	Inyección de Masterone	Syntex, Corp., Palo Alto, CA
Elliott's B Solution	Elliott's B Solution	Orphan Medical, Inc

(continuación)

ES 2 425 965 T3

Epirubicina (clorhidrato de (8S-cis)-10-[(3-amino-2,3,6-tridesoxi-a-L-arabino-hexopiranosil)oxi]-7,8,9,10-tetrahidro-6,8,11-trihidroxi-8-(hidroxiacetil)-1-metoxi-5,12-naftacenediona)	Ellence	Pharmacia & Upjohn Company
Epoyetina alfa (péptido recombinante)	Epogen	Amgen, Inc
Estramustina (estra-1,3,5(10)-trieno-3,17-diol(17(beta))-3-[bis(2-cloroetil)carbamato] 17-(dihidrogenofosfato), sal de disodio, monohidrato, o estradiol 3-[bis(2-cloroetil)carbamato] 17-(dihidrogenofosfato), sal de disodio, monohidrato)	Emcyt	Pharmacia & Upjohn Company
Fosfato de etopósido (9-[4,6-O-(R)-etilideno-(beta)-D-glucopiranosido] de 4'-demetilepipodofilotoxina, 4'-(dihidrogenofosfato))	Etopophos	Bristol-Myers Squibb
Etopósido, VP-16 (9-[4,6-O-(R)-etilideno-(beta)-D-glucopiranosido] de 4'-demetilepipodofilotoxina)	Vepesid	Bristol-Myers Squibb
Exemestano (6-metilenandrosta-1,4-dieno-3,17-diona)	Aromasin	Pharmacia & Upjohn Company
Filgrastim (r-metHuG-CSF)	Neupogen	Amgen, Inc
Floxuridina (intraarterial) (2'-desoxi-5-fluorouridina)	FUDR	Roche
Fludarabina (análogo de nucleótidos fluorado del agente antiviral vidarabina, 9-b-D-arabinofuranosiladenina (ara-A))	Fludara	Berlex Laboratories, Inc., Cedar Knolls, NJ
Fluorouracilo, 5-FU (5-fluoro-2,4(1H,3H)-pirimidinadiona)	Adrucil	ICN Pharmaceuticals, Inc., Humacao, Puerto Rico
Fulvestrant (7-alfa-[9-(4,4,5,5,5-pentafluoropentilsulfinil)nonil]estra-1,3,5-(10)-trieno-3,17-beta-diol)	Faslodex	IPR Pharmaceuticals, Guayama, Puerto Rico
Gemcitabina (monoclorhidrato de 2'-desoxi-2',2'-difluorocitidina (isómero b))	Gemzar	Eli Lilly
Gemtuzumab ozogamicina (anti-CD33 hP67.6)	Mylotarg	Wyeth Ayerst

(continuación)

ES 2 425 965 T3

<p>Acetato de goserelina</p> <p>(sal de acetato de [D-Ser(But)6,Azgly10]LHRH; acetato de pyro-Glu-His-Trp-Ser-Tyr-D-Ser(But)-Leu-Arg-Pro-Azgly-NH2 [C59H84N18O14 •(C2H4O2)x</p>	Zoladex Implant	AstraZeneca Pharmaceuticals
Hidroxiurea	Hydrea	Bristol-Myers Squibb
<p>Ibritumomab tiuxetan</p> <p>(inmunoc conjugado resultante de un enlace covalente tiourea entre el anticuerpo monoclonal ibritumomab y el ligador-quelante tiuxetan [N-[2-bis(carboximetil)amino]-3-(p-isotiocianatofenil)-propil]-[N-[2-bis(carboximetil)amino]-2-(metil)etil]glicina)</p>	Zevalin	Biogen IDEC, Inc., Cambridge MA
<p>Idarubicina</p> <p>(5,12-Naftacenodiona, 9-acetil-7-[(3-amino-2,3,6-tridesoxi-(alfa)-L-lixo-hexopiranosil)oxi]-7,8,9,10-tetrahidro-6,9,11-trihidroxiclorhidrato, (7S-cis))</p>	Idamycin	Pharmacia & Upjohn Company
<p>Ifosfamida</p> <p>(2-óxido de 3-(2-cloroetil)-2-[(2-cloroetil)amino]tetrahidro-2H-1,3,2-oxazafosforina)</p>	IFEX	Bristol-Myers Squibb
<p>Mesilato de imatinib</p> <p>(metanosulfonato de 4-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-N-[4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]-fenil]benzamida)</p>	Gleevec	Novartis AG, Basilea, Suiza
<p>Interferón alfa-2a</p> <p>(péptido recombinante)</p>	Roferon-A	Hoffmann-La Roche, Inc., Nutley, NJ
<p>Interferón alfa-2b</p> <p>(péptido recombinante)</p>	Intron A (betaseron liofilizado)	Schering AG, Berlín, Alemania
<p>HCl de irinotecan</p> <p>(clorhidrato de (4S)-4,11-dietil-4-hidroxi-9-[(4-piperidinopiperidino)carboniloxi]-1H-pirano[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinolino-3,14(4H,12H)diona trihidratado)</p>	Camptosar	Pharmacia & Upjohn Company
<p>Letrozol</p> <p>(4,4'-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetileno)dibenzonitrilo)</p>	Femara	Novartis
<p>Leucovorina</p> <p>(ácido L-glutámico, N(4[[[(2-amino-5-formil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-4-oxo-6-pteridinil)metil]amino]benzoilo], sal de calcio (1:1))</p>	Wellcovorin, Leucovorin	Immunex, Corp., Seattle, WA
<p>HCl de levamisol</p> <p>(monoclorhidrato de (-)-(S)-2,3,5,6-tetrahidro-6-fenilimidazo [2,1-b]tiazol C₁₁H₁₂N₂S•HCl)</p>	Ergamisol	Janssen Research Foundation, Titusville, NJ

(continuación)

ES 2 425 965 T3

Lomustina (1-(2-cloro-etil)-3-ciclohexil-1-nitrosourea)	CeeNU	Bristol-Myers Squibb
Mecloretamina, mostaza de nitrógeno (clorhidrato de 2-cloro-N-(2-cloroetil)-N-metiletanamina)	Mustargen	Merck
Acetato de megestrol 17 α (acetiloxi)-6-metilpregna-4,6-dieno-3,20-diona	Megace	Bristol-Myers Squibb
Melfalan, L-PAM (4-[bis(2-cloroetil)amino]-L-fenilalanina)	Alkeran	GlaxoSmithKline
Mercaptopurina, 6-MP (1,7-dihidro-6H-purina-6-tiona monohidratada)	Purinethol	GlaxoSmithKline
Mesna (2-mercaptoetanosulfonato de sodio)	Mesnex	Asta Medica
Metrotrexato (ácido N-[4-[[[(2,4-diamino-6-pteridinil)metil]metilamino]benzoil]-L-glutámico)	Metotrexate	Lederle Laboratories
Methoxsalen (9-metoxi-7H-furo[3,2-g][1]-benzopiran-7-ona)	Uvadex	Therakos, Inc., Way Exton, Pa
Mitomicina C	Mutamycin	Bristol-Myers Squibb
mitomicina C	Mitozytrex	SuperGen, Inc., Dublín, CA
Mitotano (1,1-dicloro-2-(o-clorofenil)-2-(p-clorofenil)etano)	Lysodren	Bristol-Myers Squibb
Mitoxantrona (diclorhidrato de 1,4-dihidroxi-5,8-bis[[2-[(2-hidroxi)etil]amino]etil]amino]-9,10-antracenediona)	Novantrone	Immunex Corporation
Fenpropionato de nandrolona	Durabolin-50	Organon, Inc., West Orange, NJ
Nofetumomab	Verluma	Boehringer Ingelheim Pharma KG, Alemania
Oprelvekina (IL-11)	Neumega	Genetics Institute, Inc., Alexandria, VA
Oxaliplatino (cis-[(1R,2R)-1,2-ciclohexanodiamina-N,N'] [oxalato(2-)-O,O'] platino)	Eloxatin	Sanofi Synthelabo, Inc., NY, NY

(continuación)

ES 2 425 965 T3

Paclitaxel (5 β ,20-Epoxi-1,2a,4,7 β ,10 β ,13a-hexahidroxitax-11-en-9-ona 4,10-diacetato 2-benzoato 13-éster con (2R,3S)-N-benzoil-3-fenilisoserina)	TAXOL	Bristol-Myers Squibb
Pamidronato (ácido fosfónico (3-amino-1-hidroxiopropiliden)bis-, sal de disodio, pentahidrato, (APD))	Aredia	Novartis
Pegademasa (monometoxipolietilenglicol succinimidil 11-17-adenosindesaminasa)	Adagen (pegademasa bovina)	Enzon Pharmaceuticals, Inc., Bridgewater, NJ
Pegaspargasa (monometoxipolietilenglicol succinimidil L-asparaginasa)	Oncaspar	Enzon
Pegfilgrastim (conjugado covalente de G-CSF humano de metionilo recombinante (Filgrastim) y monometoxipolietilenglicol)	Neulasta	Amgen, Inc
Pentostatina	Nipent	Parke-Davis Pharmaceutical Co., Rockville, MD
Pipobromano	Vercyte	Abbott Laboratories, Abbott Park, IL
Plicamicina, mitramicina (antibiótico producido por <i>Streptomyces plicatus</i>)	Mithracin	Pfizer, Inc., NY, NY
Porfimer sodio	Photofrin	QLT Phototherapeutics, Inc., Vancouver, Canadá
Procarbazina (monoclorhidrato de N-isopropil- μ -(2-metilhidrazino)-p-toluamida)	Matulane	Sigma Tau Pharmaceuticals, Inc., Gaithersburg, MD
Quinacrina (6-cloro-9-(1-metil-4-dietil-amina)butilamino-2-metoxiacridina)	Atabrine	Abbott Labs
Rasburicasa (péptido recombinante)	Elitek	Sanofi-Synthelabo, Inc.,
Rituximab (anticuerpo anti-CD20 recombinante)	Rituxan	Genentech, Inc., South San Francisco, CA
Sargramostim (péptido recombinante)	Prokine	Immunex Corp
Estreptozocina (2-desoxi-2-[(metilnitrosoamino)carbonil]amino)-a(y b)-D-glucopiranosas de estreptozocina y 220 mg de ácido cítrico anhidro)	Zanosar	Pharmacia & Upjohn Company

(continuación)

Talco (Mg ₃ Si ₄ O ₁₀ (OH) ₂)	Sclerosol	Bryan, Corp., Woburn, MA
Tamoxifeno ((Z)-2-[4-(1,2-difenil-1-butenil) fenoxi]-N,N-dimetiletanamina 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxilato (1:1))	Nolvadex	AstraZeneca Pharmaceuticals
Temozolomida (3,4-dihidro-3-metil-4-oxoimidazo[5,1-d]-as-tetrazin-8-carboxamida)	Temodar	Schering
Tenipósido, VM-26 (9-[4,6-O-(R)-2-tenilideno-(beta)-D-glucopiranósido] de 4'-demetilepipodofilotoxina)	Vumon	Bristol-Myers Squibb
Testolactona ([dgr]-lactona de ácido 13-hidroxi-3-oxo-13,17-secoandrosta-1,4-dien-17-oico)	Teslac	Bristol-Myers Squibb
Tioguanina, 6-TG (2-amino-1,7-dihidro-6 H-purina-6-tiona)	Tioguanina	GlaxoSmithKline
Tiotepa (Aziridina, 1,1',1"-fosfotioilidinetris-, o sulfuro de tris(1-aziridinil)fosfina)	Thioplex	Immunex Corporation
HCl de topotecan (monoclorhidrato de (S)-10-[(dimetilamino)metil]-4-etil-4,9-dihidroxi-1H-pirano[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinolin-3,14-(4H,12H)-diona)	Hycamtin	GlaxoSmithKline
Toremifeno (citrato de 2-(p-[(Z)-4-cloro-1,2-difenil-1-butenil]-fenoxi)-N,N-dimetiletilamina (1:1))	Fareston	Roberts Pharmaceuticals Corp., Eatontown, NJ
Tositumomab, I 131 Tositumomab (anticuerpo anti-CD20 IgG _{2a} lambda monoclonal inmunoterapéutico murino recombinante (I 131 es un anticuerpo radioinmunoterapéutico))	Bexxar	Corixa Corp., Seattle, WA
Trastuzumab (anticuerpo anti-HER2 IgG ₁ kappa monoclonal recombinante)	Herceptin	Genentech, Inc
Tretinoína, ATRA (ácido all-trans-retinoico)	Vesanoid	Roche
Mostaza de uracilo	Cápsulas de mostaza de uracilo	Roberts Labs

(continuación)

Valrubicina, N-trifluoroacetiladriamicina-14-valerato (pentanoato de (2S-cis)-2-[1,2,3,4,6,11-hexahidro-2,5,12-trihidroxi-7-metoxi-6,11-dioxo-[[4,2,3,6-tridesoxi-3-[(trifluoroacetil)-amino- α -L-lixo-hexopiranosil]oxil]-2-naftacenil]-2-oxoetilo)	Valstar	Anthra --> Medeva
Vinblastina, leurocristina (C ₄₆ H ₅₆ N ₄ O ₁₀ •H ₂ SO ₄)	Velban	Eli Lilly
Vincristina (C ₄₆ H ₅₆ N ₄ O ₁₀ •H ₂ SO ₄)	Oncovin	Eli Lilly
Vinorelbina ([R-(R*,R*)-2,3-dihidrobutanodioato (1:2) (sal)] de 3',4'-didehidro-4'-desoxi-C'-norvincalécoblastina)	Navelbine	GlaxoSmithKline
Zoledronato, ácido zoledrónico (ácido (1-hidroxi-2-imidazol-1-il-fosfonoetil)fosfónico monohidratado)	Zometa	Novartis

Los agentes contra el cáncer incluyen adicionalmente compuestos que se han identificado por tener actividad anticancerígena, pero no están actualmente aprobados por la Agencia estadounidense del medicamento u otras agencias homólogas o están sometidos a evaluación para nuevos usos. Ejemplos incluyen, pero no se limitan a, 3-AP, 12-O-tetradecanoilforbol-13-acetato, 17AAG, 852A, ABI-007, ABR-217620, ABT-751, ADI-PEG 20, AE-941, AG-013736, AGRO100, alanosina, AMG 706, anticuerpo G250, antineoplastones, AP23573, apazicuona, APC8015, atiprimod, ATN-161, atrasenten, azacitidina, BB-10901, BCX-1777, bevacizumab, BG00001, bicalutamida, BMS 247550, bortezomib, briostatina-1, buserelina, calcitriol, CCI-779, CDB-2914, cefixima, cetuximab, CG0070, cilengitida, clofarabina, fosfato de combretastatina A4, CP-675.206, CP-724.714, CpG 7909, curcumina, decitabina, DENSPM, doxercalciferol, E7070, E7389, ecteinascidina 743, efaproxiral, eflornitina, EKB-569, enzastaurina, erlotinib, exisulind, fenretinida, flavopiridol, fludarabina, flutamida, fotemustina, FR901228, G17DT, galiximab, gefitinib, genisteína, glufosfamida, GTI-2040, histrelina, HKI-272, homoharringtonina, HSPPC-96, hu14, proteína de fusión de 18-interleucina-2, HuMax-CD4, iloprost, imiquimod, infliximab, interleucina-12, IPI-504, irofulveno, ixabepilona, lapatinib, lenalidomida, lestaurtinib, leuprolida, inmunotoxina de LMB-9, lonafarnib, luniliximab, mafosfamida, MB07133, MDX-010, MLN2704, anticuerpo monoclonal 3F8, anticuerpo monoclonal J591, motexafina, MS-275, MVA-MUC1-IL2, nilutamida, nitrocamptotecina, diclorhidrato de nolatrexed, nolvadex, NS-9, O6-bencilguanina, oblimersen sodio, ONYX-015, oregovomab, OSI-774, panitumumab, paraplato, PD-0325901, pemetrexed, PHY906, pioglitazona, pirfenidona, pixantrona, PS-341, PSC 833, PXD101, pirazoloacridina, R115777, RAD001, ranpimasa, análogo de rebecamicina, proteína rhuAngiostatina, rhuMab 2C4, rosiglitazona, rubitecan, S-1, S-8184, satraplatino, SB-, 15992, SGN-0010, SGN-40, sorafenib, SR31747A, ST1571, SU011248, ácido hidroxámico suberoilánilida, suramina, talabostat, talampanel, tariquidar, temsirolimus, inmunotoxina TGF α -PE38, talidomida, timalfasina, tipifarnib, tirapazamina, TLK286, trabectedina, glucuronato de trimetrexato, TroVax, UCN-1, ácido valproico, vinflunina, VNP40101M, volociximab, vorinostat, VX-680, ZD1839, ZD6474, zileuton y triclóridrato de zosuquidar.

Para una descripción más detallada de agentes contra el cáncer y otros agentes terapéuticos, aquellos expertos en la materia se refieren a cualquier número de manuales instructivos que incluyen, pero no se limitan a, el vademécum y a Goodman y Gilman's "Pharmaceutical Basis of Therapeutics" décima edición, Eds. Hardman y col., 2002.

La presente invención se refiere a procedimientos para administrar un compuesto de fórmula I con radioterapia. El ejemplo no está limitado por los tipos, cantidades o sistemas de liberación y administración usados para administrar las dosis terapéuticas de radiación a un animal. Por ejemplo, el animal puede recibir terapia, radioterapia por haces de partículas, otros tipos de radioterapias, y combinaciones de las mismas. En algunos ejemplos, la radiación se administra al animal usando un acelerador lineal. En todavía otros ejemplos, la radiación se administra usando un bisturí gamma.

La fuente de radiación puede ser externa o interna al animal. La radioterapia externa es más común e implica dirigir un haz de radiación de alta energía a un sitio tumoral a través de la piel usando, por ejemplo, un acelerador lineal. Aunque el haz de radiación está localizado con respecto al sitio tumoral, es casi imposible evitar la exposición de tejido sano normal. Sin embargo, la radiación externa es normalmente bien tolerada por los animales. La radioterapia interna implica implantar una fuente emisora de radiación, tal como perlas, alambres, sedimentos, cápsulas, partículas y similares, dentro del cuerpo en o próximo al sitio tumoral que incluye el uso de sistemas de administración que eligen específicamente como

diana células cancerosas (por ejemplo, usando partículas unidas a ligandos de unión a células cancerosas). Tales implantes pueden eliminarse tras el tratamiento, o quedan en el cuerpo inactivos. Tipos de radioterapia interna incluyen, pero no se limitan a, braquiterapia, irradiación intersticial, irradiación intracavitaria, radioinmunoterapia y similares.

5 El animal puede recibir opcionalmente radiosensibilizadores (por ejemplo, metronidazol, misonidazol, Budr intra-arterial, yododesoxiuridina intravenosa (IudR), nitroimidazol, 4-nitroimidazoles 5-sustituídos, 2H-isoindoldionas, [[[2-bromoetil)-amino]metil]-nitro-1H-imidazol-1-etanol, derivados de nitroanilina, citotoxinas selectivas para hipoxia afines a ADN, ligando de ADN halogenado, óxidos de 1,2,4-benzotriazina, derivados de 2-nitroimidazol, derivados de nitroazol que contienen flúor, benzamida, nicotinamida, intercalador de acridina, derivado de 5-tiotretazol, 3-nitro-1,2,4-triazol, derivado de 4,5-dinitroimidazol, texafrinas hidroxiladas, cisplatino, mitomicina, tiripazamina, nitrosourea, mercaptopurina, metotrexato, 10 fluorouracilo, bleomicina, vincristina, carboplatino, epirubicina, doxorubicina, ciclofosfamida, vindesina, etopósido, paclitaxel, calor (hipertermia), y similares), radioprotectores (por ejemplo, cisteamina, dihidrogenofosforotioatos de aminoalquilo, amifostina (WR 2721), IL-1, IL-6, y similares). Los radiosensibilizadores potencian la destrucción de células tumorales. Los radioprotectores protegen tejido sano de los efectos perjudiciales de la radiación.

15 Cualquier tipo de radiación puede administrarse a un animal, mientras que la dosis de radiación sea tolerada por el animal sin efectos secundarios negativos inaceptables. Tipos de radioterapia adecuados incluyen, por ejemplo, radioterapia ionizante (electromagnética) (por ejemplo, rayos X o rayos gamma) o radioterapia de haces de partículas (por ejemplo, radiación de alta energía lineal). La radiación ionizante se define como radiación que comprende partículas o fotones que tienen suficiente energía para producir ionización, es decir, ganancia o pérdida de electrones (como se describe en, por ejemplo, el documento U.S. 5.770.581 incorporado en el presente documento por referencia en su totalidad). Los efectos 20 de la radiación pueden controlarse al menos parcialmente por el profesional clínico. En un ejemplo, la dosis de radiación se fracciona para la máxima exposición a células dianas y toxicidad reducida.

En un ejemplo, la dosis de radiación total administrada a un animal es aproximadamente 0,01 Gray (Gy) a aproximadamente 100 Gy. En otro ejemplo aproximadamente 10 Gy a aproximadamente 65 Gy (por ejemplo, aproximadamente 15 Gy, 20 Gy, 25 Gy, 30 Gy, 35 Gy, 40 Gy, 45 Gy, 50 Gy, 55 Gy o 60 Gy) se administran durante el transcurso del tratamiento. Aunque en algunos ejemplos puede administrarse una dosis de radiación completa durante el transcurso de un día, la dosis total se fracciona idealmente y se administra durante varios días. Deseablemente, la radioterapia se administra durante el transcurso de al menos aproximadamente 3 días, por ejemplo, al menos 5, 7, 10, 14, 17, 21, 25, 28, 32, 35, 38, 42, 46, 52 ó 56 días (aproximadamente 1-8 semanas). Por consiguiente, una dosis diaria de radiación comprenderá aproximadamente 1-5 Gy (por ejemplo, aproximadamente 1 Gy, 1,5 Gy, 1,8 Gy, 2 Gy, 2,5 Gy, 2,8 Gy, 3 Gy, 3,2 Gy, 3,5 Gy, 3,8 Gy, 4 Gy, 4,2 Gy o 4,5 Gy), o 1-2 Gy (por ejemplo, 1,5-2 Gy). La dosis diaria de radiación debe ser suficiente para inducir la destrucción de las células elegidas como diana. Si se extiende durante un periodo, en un ejemplo, la radiación no se administra cada día, permitiendo así que el animal descansa y se realicen los efectos de la terapia. Por ejemplo, la radiación se administra deseablemente en 5 días consecutivos, y no se administra 2 días, durante cada semana de tratamiento, permitiendo así 2 días de descanso por semana. Sin embargo, la radiación puede 35 administrarse 1 día/semana, 2 días/semana, 3 días/semana, 4 días/semana, 5 días/semana, 6 días/semana, o los 7 días/semana, dependiendo de la sensibilidad del animal y cualquier posible efecto secundario. La radioterapia puede iniciarse en cualquier momento en el periodo terapéutico. En un ejemplo, la radiación se inicia en la semana 1 o semana 2, y se administra durante el resto de la duración del periodo terapéutico. Por ejemplo, la radiación se administra en las semanas 1-6 o en las semanas 2-6 de un periodo terapéutico que comprende 6 semanas para tratar, por ejemplo, un tumor sólido. Alternativamente, la radiación se administra en las semanas 1-5 o semanas 2-5 de un periodo terapéutico que comprende 5 semanas. Sin embargo, no está previsto que estos programas de administración de radioterapia a modo de ejemplo limitan la presente invención.

También pueden usarse agentes terapéuticos antimicrobianos como agentes terapéuticos en la presente invención. Puede usarse cualquier agente que pueda destruir, inhibir o de otro modo atenuar la función de organismos microbianos, además de cualquier agente contemplado por tener tales actividades. Los agentes antimicrobianos incluyen, pero no se limitan a, antibióticos naturales y sintéticos, anticuerpos, proteínas inhibidoras (por ejemplo, defensinas), ácidos nucleicos antisentido, agentes perturbadores de la membrana y similares, usados solos o en combinación. De hecho, puede usarse cualquier tipo de antibiótico que incluye, pero no se limita a, agentes antibacterianos, agentes antivíricos, agentes antifúngicos, y similares.

50 En algunos ejemplos referentes a la presente invención, un compuesto de fórmula I y uno o más agentes terapéuticos o agentes contra el cáncer se administran a un animal bajo una o más de las siguientes condiciones: a diferentes periodicidades, a diferentes duraciones, a diferentes concentraciones, por diferentes vías de administración, etc. En algunos ejemplos, el compuesto se administra antes del agente terapéutico o contra el cáncer, por ejemplo, 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 10, 12 ó 18 horas, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 días, o 1, 2, 3 ó 4 semanas antes de la administración del agente terapéutico o contra el cáncer. En algunos ejemplos, el compuesto se administra después del agente terapéutico o contra el cáncer, por ejemplo, 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 10, 12 ó 18 horas, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 días, o 1, 2, 3 ó 4 semanas después de la administración del agente contra el cáncer. En algunos ejemplos, el compuesto y el agente terapéutico o contra el cáncer se administran simultáneamente, pero en diferentes programas, por ejemplo, el compuesto se administra diariamente mientras que el 55

agente terapéutico o contra el cáncer se administra una vez a la semana, una vez cada dos semanas, una vez cada tres semanas, o una vez cada cuatro semanas. En otros ejemplos, el compuesto se administra una vez a la semana mientras que el agente terapéutico o contra el cáncer se administra diariamente, una vez a semana, una vez cada dos semanas, una vez cada tres semanas, o una vez cada cuatro semanas.

5 Composiciones dentro del ámbito de la presente invención incluyen todas las composiciones en las que los compuestos de la presente invención están contenidos en una cantidad que es eficaz para lograr su fin previsto. Aunque varían las necesidades individuales, la determinación de intervalos óptimos de cantidades eficaces de cada componente está dentro de la experiencia de la técnica. Normalmente, los compuestos pueden administrarse a mamíferos, por ejemplo, seres humanos, por vía oral a una dosis de 0,0025 a 50 mg/kg, o una cantidad equivalente de la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por día de peso corporal del mamífero que está tratándose para trastornos sensibles a la inducción de apoptosis. En un ejemplo, aproximadamente 0,01 a aproximadamente 25 mg/kg se administran por vía oral para tratar, mejorar o prevenir tales trastornos. Para inyección intramuscular, la dosis es generalmente aproximadamente la mitad de la oral dosis. Por ejemplo, una dosis intramuscular adecuada sería aproximadamente 0,0025 a aproximadamente 25 mg/kg, o de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 5 mg/kg.

15 La dosis oral unitaria puede comprender de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 1000 mg, por ejemplo, aproximadamente 0,1 a aproximadamente 100 mg del compuesto. La dosis unitaria puede administrarse una o más veces al día como uno o más comprimidos o cápsulas que contienen cada uno de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 mg, convenientemente aproximadamente 0,25 a 50 mg del compuesto o sus solvatos.

20 En una formulación tópica, el compuesto puede estar presente a una concentración de aproximadamente 0,01 a 100 mg por gramo de vehículo. En un ejemplo, el compuesto está presente a una concentración de aproximadamente 0,07-1,0 mg/ml, por ejemplo, aproximadamente 0,1-0,5 mg/ml, y en un ejemplo, aproximadamente 0,4 mg/ml.

Además de administrar el compuesto como un producto químico en bruto, los compuestos de la invención pueden administrarse como parte de una preparación farmacéutica que contiene vehículos farmacéuticamente adecuados aceptables que comprenden excipientes y auxiliares que facilitan el procesamiento de los compuestos en preparaciones que pueden usarse farmacéuticamente. Las preparaciones, particularmente aquellas preparaciones que pueden administrarse por vía oral o tópicamente y que pueden usarse para un tipo de administración, tal como comprimidos, comprimidos recubiertos de azúcar, pastillas para chupar y cápsulas de liberación lenta, enjuagues bucales y lavados bucales, geles, suspensiones de líquido, enjuagues capilares, geles capilares, champús y también preparaciones que pueden administrarse rectalmente, tales como supositorios, además de disoluciones adecuadas para administración por infusión intravenosa, inyección, tópicamente o por vía oral, contienen de aproximadamente el 0,01 al 99 por ciento, en un ejemplo de aproximadamente el 0,25 al 75 por ciento del (de los) compuesto(s) activo(s), junto con el excipiente.

35 Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden administrarse a cualquier animal que pueda experimentar los efectos beneficiosos de los compuestos de la invención. Principalmente, entre tales animales están mamíferos, por ejemplo, seres humanos, aunque la invención no pretende limitarse así. Otros animales incluyen animales veterinarios (vacas, ovejas, cerdos, caballos, perros, gatos y similares).

Los compuestos y composiciones farmacéuticas de los mismos pueden administrarse mediante cualquier medio que alcance su fin previsto. Por ejemplo, la administración puede ser por vías parenteral, subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, transdérmica, bucal, intratecal, intracraneal, intranasal o tópica. Alternativamente, o simultáneamente, la administración puede ser por vía oral. La dosificación administrada dependerá de la edad, salud y el peso del receptor, tipo de tratamiento simultáneo, si lo hay, frecuencia de tratamiento y la naturaleza del efecto deseado.

Las preparaciones farmacéuticas de la presente invención se fabrican de un modo que es por sí mismo conocido, por ejemplo, por medio de procedimientos de mezcla, granulación, preparación de comprimidos recubiertos de azúcar, disolución o liofilización convencionales. Así, las preparaciones farmacéuticas para uso oral pueden obtenerse combinando los compuestos activos con excipientes sólidos, opcionalmente moliendo la mezcla resultante y procesando la mezcla de gránulos, después de añadir auxiliares adecuados, si se desea o es necesario, para obtener comprimidos o núcleos de comprimidos recubiertos de azúcar.

Excipientes adecuados son, en particular, cargas tales como sacáridos, por ejemplo, lactosa o sacarosa, manitol o sorbitol, preparaciones de celulosa y/o fosfatos de calcio, por ejemplo, trifosfato de calcio o hidrogenofosfato de calcio, además de aglutinantes tales como pasta de almidón usando, por ejemplo, almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de patata, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio y/o polivinilpirrolidona. Si se desea, pueden añadirse agentes de disgregación tales como los almidones anteriormente mencionados y también carboximetilalmidón, polivinilpirrolidona reticulada, agar o ácido algínico, o una sal del mismo, tal como alginato de sodio. Los auxiliares son, sobre todo, agentes reguladores del flujo y lubricantes, por ejemplo, sílice, talco, ácido esteárico o sales de los mismos, tales como estearato de magnesio o estearato de calcio, y/o polietilenglicol.

55 Se proporcionan núcleos de comprimidos recubiertos de azúcar con recubrimientos adecuados que, si se desea, son resistentes a los jugos gástricos. Para este fin pueden usarse disoluciones de sacáridos concentradas, que pueden

contener opcionalmente goma arábica, talco, polivinilpirrolidona, polietilenglicol y/o dióxido de titanio, disoluciones de laca y disolventes orgánicos adecuados o mezclas de disolventes. Con el fin de producir recubrimientos resistentes a los jugos gástricos se usan disoluciones de preparaciones de celulosa adecuadas tales como ftalato de acetilcelulosa o ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa. Pueden añadirse sustancias colorantes o pigmentos a los comprimidos o recubrimientos de comprimidos recubiertos de azúcar, por ejemplo, para la identificación o con el fin de caracterizar combinaciones de dosis de compuestos activos.

Otras preparaciones farmacéuticas que pueden usarse por vía oral incluyen cápsulas duras hechas de gelatina, además de cápsulas selladas blandas hechas de gelatina y un plastificante tal como glicerol o sorbitol. Las cápsulas duras pueden contener los compuestos activos en forma de gránulos que pueden mezclarse con cargas tales como lactosa, aglutinantes tales como almidones y/o lubricantes tales como talco o estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizadores. En cápsulas blandas, los compuestos activos están en un ejemplo disueltos o suspensos en líquidos adecuados tales como aceites grasos, o parafina líquida. Además, pueden añadirse estabilizadores.

Posibles preparaciones farmacéuticas que pueden usarse rectalmente incluyen, por ejemplo, supositorios, que consisten en una combinación de uno o más de los compuestos activos con una base de supositorio. Bases de supositorio adecuadas son, por ejemplo, triglicéridos naturales o sintéticos, o hidrocarburos de parafina. Además, también es posible usar cápsulas rectales de gelatina que consisten en una combinación de los compuestos activos con una base. Posibles materiales de base incluyen, por ejemplo, triglicéridos líquidos, polietilenglicoles o hidrocarburos de parafina.

Formulaciones adecuadas para administración parenteral incluyen disoluciones acuosas de los compuestos activos en forma soluble en agua, por ejemplo, sales soluble en agua y disoluciones alcalinas. Además, pueden administrarse suspensiones de los compuestos activos como suspensiones para inyección aceitosas apropiadas. Disolventes o vehículos lipófilos adecuados incluyen aceites grasos, por ejemplo, aceite de sésamo, o ésteres de ácidos grasos sintéticos, por ejemplo, oleato de etilo o triglicéridos o polietilenglicol-400. Las suspensiones para inyección acuosa pueden contener sustancias que aumentan la viscosidad de la suspensión que incluyen, por ejemplo, carboximetilcelulosa de sodio, sorbitol y/o dextrano. Opcionalmente, la suspensión también puede contener estabilizadores.

Las composiciones tópicas referentes a la presente invención se formulan en un ejemplo como aceites, cremas, lociones, pomadas y similares por elección de vehículos apropiados. Vehículos adecuados incluyen aceites vegetales o minerales, vaselina filante (parafina blanda blanca), grasas o aceites de cadena ramificada, grasas animales y alcohol de alto peso molecular (superior a C₁₂). Los vehículos pueden ser aquellos en los que el principio activo es soluble. También pueden incluirse además emulsionantes, estabilizadores, humectantes y antioxidantes de agentes que confieren color o fragancia, si se desea. Adicionalmente, pueden emplearse promotores de la penetración transdérmica en estas formulaciones tópicas. Ejemplos de tales potenciadores pueden encontrarse en las patentes de EE.UU. nº 3.989.816 y 4.444.762.

Pueden formularse cremas a partir de una mezcla de aceite mineral, cera de abeja auto-emulsionante y agua en cuya mezcla el principio activo, disuelto en una pequeña cantidad de un aceite tal como aceite de almendra, se mezcla. Un ejemplo típico de tal crema es una que incluye aproximadamente 40 partes de agua, aproximadamente 20 partes de cera de abeja, aproximadamente 40 partes de aceite mineral y aproximadamente 1 parte de aceite de almendra.

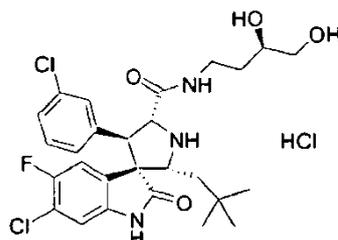
Pueden formularse pomadas mezclando una disolución del principio activo en un aceite vegetal tal como aceite de almendra con parafina blanda caliente y dejando enfriar la mezcla. Un ejemplo típico de una pomada tal es uno que incluye aproximadamente 30% de aceite de almendra y aproximadamente 70% de parafina blanda blanca en peso.

Pueden prepararse convenientemente lociones disolviendo el principio activo en un alcohol de alto peso molecular adecuado tal como propilenglicol o polietilenglicol.

Los siguientes ejemplos son ilustrativos de las composiciones de la presente invención.

Ejemplo 1

(3,4-DIHIROXI-BUTIL)-AMIDA DE ÁCIDO 6-CLORO-4'-(3-CLORO-FENIL)-2'-(2,2-DIMETIL-PROPI)-5-FLUORO-2-OXO-1,2-DIHIRO-ESPIRO[INDOL-3,3'-PIRROLIDIN]-5'-CARBOXÍLICO

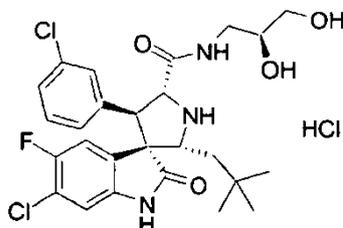


RMN ¹H (300 MHz, CD₃OH), δ 7,70 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,40-7,20 (m, 3H), 7,09 (m, 1H), 6,88 (d, 1H, J = 6,0 Hz), 5,22 (d,

1H, J = 11,4 Hz), 4,39 (m, 1H), 4,11 (d, 1H, J = 11,1 Hz), 3,65-3,32 (m, 9H), 1,85 (m, 1H), 1,60 (m, 1H), 1,41 (m, 1H), 1,19 (m, 1H), 0,84 (s, 9H).

Ejemplo 2

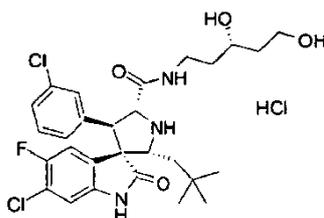
5 (2,3-DIHIROXI-PROPI)-AMIDA DE ÁCIDO 6-CLORO-4'-(3-CLORO-FENIL)-2'-(2,2-DIMETIL-PROPI)-5-FLUORO-2-OXO-1,2-DIHIRO-ESPIRO[INDOL-3,3'-PIRROLIDIN]-5'-CARBOXÍLICO



RMN ¹H (300 MHz, CD₃OH), δ 7,74 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,35-7,15 (m, 3H), 7,11 (m, 1H), 6,88 (d, 1H, J = 6,0 Hz), 5,22 (d, 1H, J = 11,4 Hz), 4,33 (m, 1H), 4,28 (d, 1H, J = 10,5 Hz), 3,67 (m, 2H), 3,65-3,32 (m, 4H), 2,05 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 1,56 (m, 1H), 0,87 (s, 9H).

10 **Ejemplo 3**

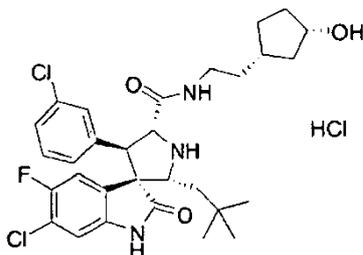
(3,5-DIHIROXI-PENTIL)-AMIDA DE ÁCIDO 6-CLORO-4'-(3-CLORO-FENIL)-2'-(2,2-DIMETIL-PROPI)-5-FLUORO-2-OXO-1,2-DIHIRO-ESPIRO[INDOL-3,3'-PIRROLIDIN]-5'-CARBOXÍLICO



15 RMN ¹H (300 MHz, CD₃OH), δ 7,72 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,35-7,15 (m, 3H), 7,10 (m, 1H), 6,88 (d, 1H, J = 6,0 Hz), 5,23 (d, 1H, J = 11,1 Hz), 4,65 (m, 1H), 4,13 (d, 1H, J = 11,4 Hz), 3,61 (m, 2H), 3,65-3,32 (m, 5H), 2,02 (m, 1H), 1,93 (m, 1H), 1,56 (m, 3H), 1,15 (m, 1H), 0,92 (s, 9H).

Ejemplo 4

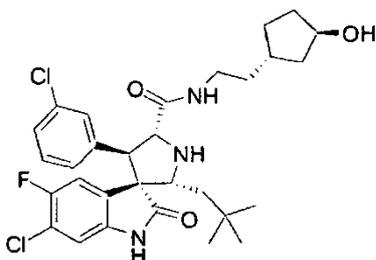
[2-(3-HIROXI-CICLOPENTIL)-ETIL]-AMIDA DE ÁCIDO 6-CLORO-4'-(3-CLORO-FENIL)-2'-(2,2-DIMETIL-PROPI)-5-FLUORO-2-OXO-1,2-DIHIRO-ESPIRO[INDOL-3,3'-PIRROLIDIN]-5'-CARBOXÍLICO



20 RMN ¹H (300 MHz, CD₃OH), δ 7,69 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,40-7,20 (m, 3H), 7,10 (m, 1H), 6,86 (m, 1H), 5,24 (d, 1H, J = 11,1 Hz), 4,35 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 4,09 (m, 1H), 3,61-3,32 (m, 2H), 2,96 (m, 1H), 2,21-1,12 (m, 11H), 0,85 (s, 9H).

Ejemplo 5

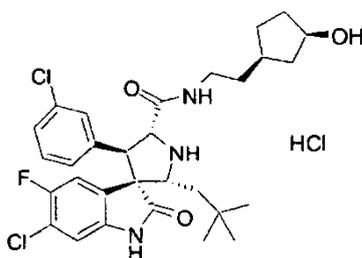
25 [2-(3-HIROXI-CICLOPENTIL)-ETIL]-AMIDA DE ÁCIDO 6-CLORO-4'-(3-CLORO-FENIL)-2'-(2,2-DIMETIL-PROPI)-5-FLUORO-2-OXO-1,2-DIHIRO-ESPIRO[INDOL-3,3'-PIRROLIDIN]-5'-CARBOXÍLICO



RMN ^1H (300 MHz, CD_3OH), δ 7,69 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,40-7,20 (m, 3H), 7,10 (m, 1H), 6,86 (m, 1H), 5,24 (d, 1H, J = 11,1 Hz), 4,48 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 4,12 (m, 1H), 3,64-3,32 (m, 2H), 2,96 (m, 1H), 2,20-1,10 (m, 11H), 0,85 (s, 9H).

Ejemplo 6

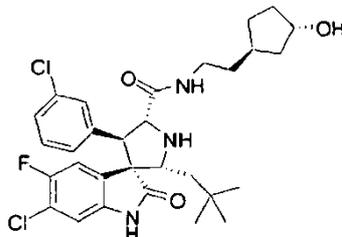
- 5 [2-(3-HIDROXI-CICLOPENTIL)-ETIL]-AMIDA DE ÁCIDO 6-CLORO-4'-(3-CLORO-FENIL)-2'-(2,2-DIMETIL-PROPI)-5-FLUORO-2-OXO-1,2-DIHIDRO-ESPIRO[INDOL-3,3'-PIRROLIDIN]-5'-CARBOXÍLICO



RMN ^1H (300 MHz, CD_3OH), δ 7,69 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,40-7,20 (m, 3H), 7,10 (m, 1H), 6,86 (m, 1H), 5,24 (d, 1H, J = 11,1 Hz), 4,47 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 4,11 (m, 1H), 3,65-3,32 (m, 2H), 2,96 (m, 1H), 2,20-1,10 (m, 11H), 0,91 (s, 9H).

10 Ejemplo 7

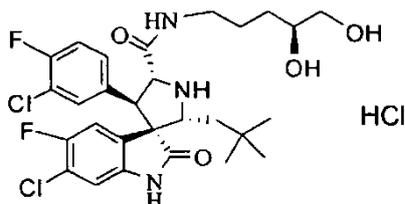
- [2-(3-HIDROXI-CICLOPENTIL)-ETIL]-AMIDA DE ÁCIDO 6-CLORO-4'-(3-CLORO-FENIL)-2'-(2,2-DIMETIL-PROPI)-5-FLUORO-2-OXO-1,2-DIHIDRO-ESPIRO[INDOL-3,3'-PIRROLIDIN]-5'-CARBOXÍLICO



- 15 RMN ^1H (300 MHz, CD_3OH), δ 7,72 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,38-7,22 (m, 3H), 7,10 (m, 1H), 6,87 (m, 1H), 5,23 (d, 1H, J = 11,1 Hz), 4,48 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 4,12 (m, 1H), 3,56-3,25 (m, 2H), 2,98 (m, 1H), 2,20-1,10 (m, 11H), 0,86 (s, 9H).

Ejemplo 8

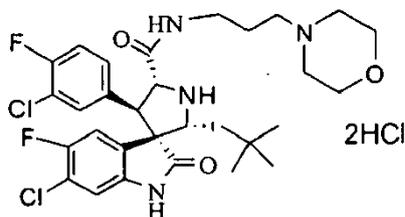
- (4,5-DIHIDROXI-PENTIL)-AMIDA DE ÁCIDO 6-CLORO-4'-(3-CLORO-4-FLUORO-FENIL)-2'-(2,2-DIMETIL-PROPI)-5-FLUORO-2-OXO-1,2-DIHIDRO-ESPIRO[INDOL-3,3'-PIRROLIDIN]-5'-CARBOXÍLICO



- 20 RMN ^1H (CD_3OD , 300 MHz), δ 7,73 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,41 (d, J=7,0 Hz, 1H), 7,14 (d, J=6,7 Hz, 2H), 5,25 (d, J=11,3 Hz, 1H), 4,49 (d, J=6,6 Hz, 1H), 4,15 (d, J=6,4 Hz, 1H), 3,48-3,10 (m, 5H), 1,94 (dd, J=8,1, 15,4 Hz, 1H), 1,70-1,10 (m, 5H), 0,92 (s, 9H).

Ejemplo 9

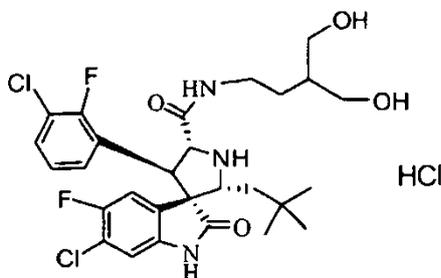
(3-MORFOLIN-4-IL-PROPIL)-AMIDA DE ÁCIDO 6-CLORO-4'-(3-CLORO-4-FLUORO-FENIL)-2'-(2,2-DIMETIL-PROPI)-5-FLUORO-2-OXO-1,2-DIHIDRO-ESPIRO[INDOL-3,3'-PIRROLIDIN]-5'-CARBOXÍLICO



5 RMN ¹H (CD₃OD, 300 MHz), δ 7,82-7,19 (m, 4H), 6,90 (d, J=5,56, 1H), 5,39 (d, J=9,9 Hz, 1H), 4,55 (d, J=6,9 Hz, 1H), 4,28 (d, J=9,3 Hz, 1H), 4,20-3,85 (m, 4H), 3,70-3,40 (m, 2H), 3,25-3,00 (m, 4H), 2,20-1,85 (m, 3H), 1,69 (d, J=15,3 Hz, 2H), 0,934 (s, 9H), 0,70 (t, J=11,3 Hz, 1H).

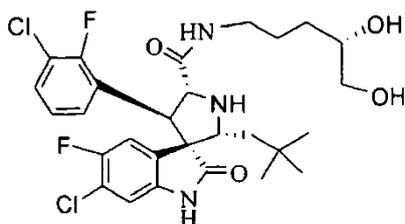
Ejemplo 10

(4-HIDROXI-3-HIDROXIMETIL-BUTIL)-AMIDA DE ÁCIDO 6-CLORO-4'-(3-CLORO-2-FLUORO-FENIL)-2'-(2,2-DIMETIL-PROPI)-5-FLUORO-2-OXO-1,2-DIHIDRO-ESPIRO[INDOL-3,3'-PIRROLIDIN]-5'-CARBOXÍLICO



10 H¹ (300 MHz, CD₃OD), δ 8,56 (s a, 1H), 7,68 (t, J = 6,6 Hz, 1H), 7,42 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,25 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 5,22 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 4,54 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 4,34-4,31 (m, 1H), 3,51-3,49 (m, 4H), 3,36-3,32 (m, 2H), 2,08 (dd, J = 15,3, 7,5 Hz, 1H), 1,53-1,49 (m, 2H), 1,33 (dd, J = 15,3, 2,7 Hz, 1H), 0,93-0,89 (m, 1H), 0,86 (s, 9H).

15 Ejemplo 11

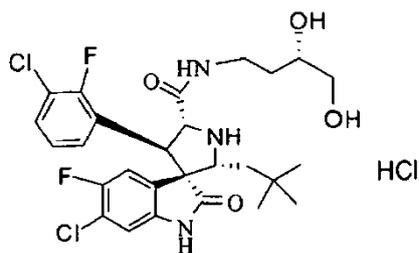


H¹ (300 MHz, CD₃OD), δ 8,56 (s a, 1H), 7,65 (t, J = 6,6 Hz, 1H), 7,45 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,26 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 5,14 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 4,51 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 4,26 (m, 1H), 3,55-3,50 (m, 2H), 3,37-3,31 (m, 3H), 2,08-2,02 (m, 1H), 1,71-1,45 (m, 2H), 1,35-1,23 (m, 3H), 0,86 (s, 9H).

20 Ejemplo 12

(3,4-DIHIDROXI-BUTIL)-AMIDA DE ÁCIDO 6-CLORO-4'-(3-CLORO-2-FLUORO-FENIL)-2'-(2,2-DIMETIL-PROPI)-5-FLUORO-2-OXO-1,2-DIHIDRO-ESPIRO[INDOL-3,3'-PIRROLIDIN]-5'-CARBOXÍLICO

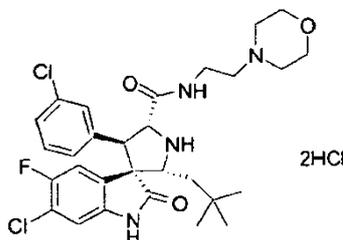
(MI-419)



^1H (300 MHz, CD_3OD), δ 8,55 (s a, 1H), 7,66 (t, $J = 6,6$ Hz, 1H), 7,42 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,28-7,23 (m, 2H), 7,01 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 6,95 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 5,20 (d, $J = 10,5$ Hz, 1H), 4,53 (d, $J = 10,5$ Hz, 1H), 4,26 (m, 1H), 3,52 (m, 1H), 3,40-3,33 (m, 4H), 2,03 (m, 1H), 1,71-1,45 (m, 2H), 1,35-1,28 (m, 1H), 0,86 (s, 9H).

5 **Ejemplo 13**

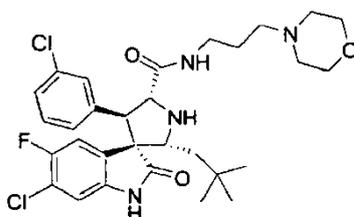
(2-MORFOLIN-4-IL-ETIL)-AMIDA DE ÁCIDO 6-CLORO-4'-(3-CLORO-FENIL)-2'-(2,2-DIMETIL-PROPIL)-5-FLUORO-2-OXO-1,2-DIHIDRO-ESPIRO[INDOL-3,3'-PIRROLIDIN]-5'-CARBOXÍLICO



10 ^1H (300 MHz, CD_3OH), δ 7,74 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz), 7,35-7,15 (m, 3H), 7,11 (m, 1H), 6,88 (d, 1H, $J = 6,0$ Hz), 5,22 (d, 1H, $J = 11,4$ Hz), 4,55 (d, 1H, $J = 9,6$ Hz), 4,24 (d, 1H, $J = 6,3$ Hz), 4,20-3,85 (m, 4H), 3,70-3,40 (m, 4H), 3,25-3,00 (m, 4H), 2,09 (m, 1H), 1,27 (m, 1H), 0,934 (s, 9H).

Ejemplo 14

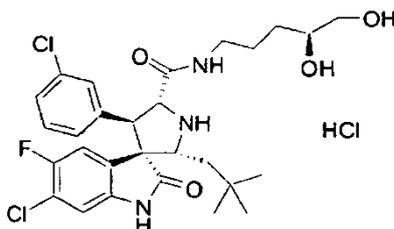
(3-MORFOLIN-4-IL-PROPIL)-AMIDA DE ÁCIDO 6-CLORO-4'-(3-CLORO-FENIL)-2'-(2,2-DIMETIL-PROPIL)-5-FLUORO-2-OXO-1,2-DIHIDRO-ESPIRO[INDOL-3,3'-PIRROLIDIN]-5'-CARBOXÍLICO



15 ^1H (CD_3OD , 300 MHz), δ 7,72 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 7,38-7,22 (m, 3H), 7,10 (m, 1H), 6,87 (m, 1H), 5,23 (d, 1H, $J = 11,1$ Hz), 4,55 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 4,28 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 4,20-3,85 (m, 4H), 3,70-3,40 (m, 2H), 3,25-3,00 (m, 4H), 2,20-1,85 (m, 4H), 1,69 (d, $J = 15,3$ Hz, 2H), 0,934 (s, 9H).

Ejemplo 15

20 (4,5-DIHIDROXI-PENTIL)-AMIDA DE ÁCIDO 6-CLORO-4'-(3-CLORO-FENIL)-2'-(2,2-DIMETIL-PROPIL)-5-FLUORO-2-OXO-1,2-DIHIDRO-ESPIRO[INDOL-3,3'-PIRROLIDIN]-5'-CARBOXÍLICO

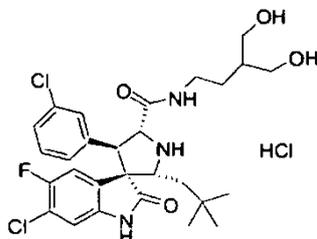


^1H (CD_3OD , 300 MHz), δ 7,69 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 7,40-7,20 (m, 3H), 7,10 (m, 1H), 6,86 (m, 1H), 5,24 (d, 1H, $J = 11,1$ Hz), 4,51 (d, $J = 10,5$ Hz, 1H), 4,26 (m, 1H), 3,55-3,50 (m, 2H), 3,37-3,31 (m, 3H), 2,08-2,02 (m, 2H), 1,71-1,45 (m,

2H), 1,35-1,23 (m, 3H), 0,86 (s, 9H).

Ejemplo 16

(4-HIDROXI-3-HIDROXIMETIL-BUTIL)-AMIDA DE ÁCIDO 6-CLORO-4'-(3-CLORO-FENIL)-2'-(2,2-DIMETIL-PROPI)-5-FLUORO-2-OXO-1,2-DIHIDRO-ESPIRO[INDOL-3,3'-PIRROLIDIN]-5'-CARBOXÍLICO



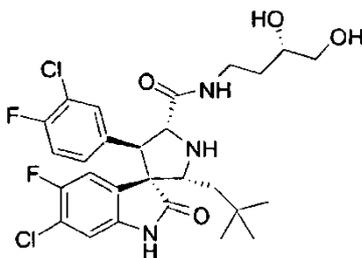
5

RMN ¹H (300 MHz, CD₃OH), δ 7,69 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,40-7,20 (m, 3H), 7,10 (m, 1H), 6,86 (m, 1H), 5,24 (d, 1H, J = 11,1 Hz), 4,54 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 4,34-4,31 (m, 1H), 3,51-3,49 (m, 4H), 3,36-3,32 (m, 2H), 2,08 (dd, J = 15,3, 7,5 Hz, 1H), 1,53-1,49 (m, 2H), 1,33 (dd, J = 15,3, 2,7 Hz, 1H), 0,93-0,89 (m, 1H), 0,86 (s, 9H).

Ejemplo 17

10 (3,4-DIHIDROXI-BUTIL)-AMIDA DE ÁCIDO (2'R,3S,3"S,4'R,5'R)-6-CLORO-4'-(3-CLORO-4-FLUORO-FENIL)-2'-(2,2-DIMETIL-PROPI)-5-FLUORO-2-OXO-1,2-DIHIDRO-ESPIRO[INDOL-3,3'-PIRROLIDIN]-5'-CARBOXÍLICO

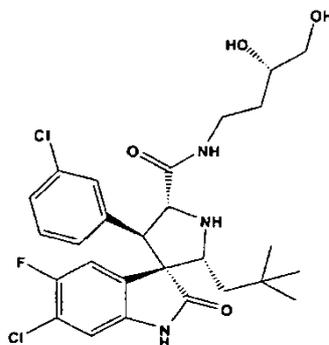
(MI-319)



15 Fórmula: C₂₇H₃₁Cl₂F₂N₃O₄.HCl (sal de HCl) RMN ¹H (300 MHz, MeOD), δ 8,44 (m, 1H), 7,70 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,41 (m, 1H), 7,14 (m, 2H), 6,90 (d, 1H, J = 6,0 Hz), 5,20 (d, 1H, J = 11,1 Hz), 4,47 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 4,14 (d, 1H, J = 10,8 Hz), 3,47 (m, 4H), 1,91 (dd, 1H, J = 15,6, 8,4 Hz), 1,57 (m, 1H), 1,43 (m, 1H), 1,21 (dd, 1H, J = 15,6, 1,8 Hz), 0,92 (s, 9H); RMN ¹³C (75 MHz, MeOD), δ 176,28, 166,52, 157,03, 153,19, 139,65, 130,67, 129,58, 129,48, 128,46, 128,40, 124,54, 124,44, 122,58, 122,33, 121,41, 121,17, 117,21, 116,93, 113,37, 113,03, 112,41, 69,69, 66,05, 64,36, 62,93, 61,91, 55,48, 42,25, 36,99, 32,59, 29,84, 28,40.

20 **Ejemplo 18**

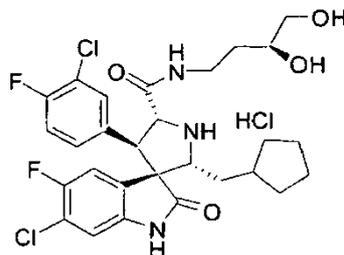
(MI-219)



Ejemplo 19

25 (3,4-DIHIDROXI-BUTIL)-AMIDA DE ÁCIDO 6-CLORO-4'-(3-CLORO-4-FLUOROFENIL)-2'-CICLOPENTILMETIL-5-FLUORO-2-OXO-1,2-DIHIDRO-ESPIRO[INDOL-3,3'-PIRROLIDIN]-5'-CARBOXÍLICO

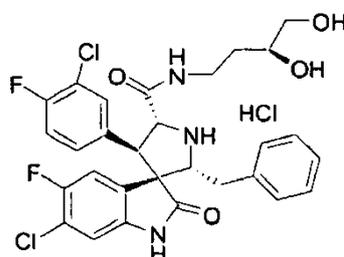
(MDM2-319-1)



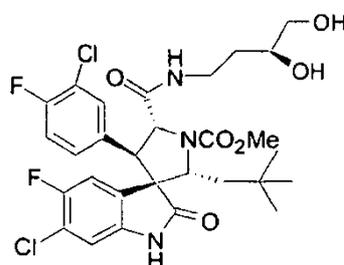
5 RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD), δ 7,72 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz), 7,46-7,40 (m, 1H), 7,23-7,12 (m, 2H), 6,88 (d, 1H, $J = 6,0$ Hz), 5,12 (d, 1H, $J = 11,3$ Hz), 4,39-4,35 (m, 1H), 4,14 (d, 1H, $J = 11,3$ Hz), 3,41-3,28 (m, 5H), 1,92-1,78 (m, 2H), 1,62-1,42 (m, 8H), 1,28 (d, 1H, $J = 15,8$ Hz), 1,10-0,90 (m, 2H).

Ejemplo 20

(MDM2-319-2)

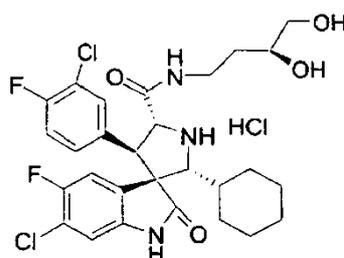
**Ejemplo 21**

10 (MDM2-319-3)

**Ejemplo 22**

(3,4-DIHIROXI-BUTIL)-AMIDA DE ÁCIDO 6-CLORO-4'-(3-CLORO-4-FLUOROFENIL)-2'-CICLOHEXIL-5-FLUORO-2-OXO-1,2-DIHIRO-ESPIRO[INDOL-3,3'-PIRROLIDIN]-5'-CARBOXÍLICO

15 (MDM2-319-4)

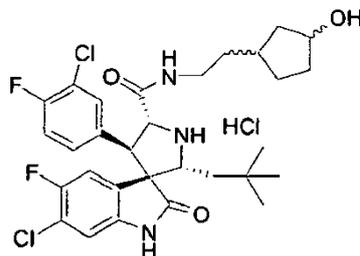


RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD), δ 8,54-8,40 (m, 2H), 7,56 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 7,31-7,29 (m, 1H), 7,16-7,11 (m, 2H), 6,82 (d, 1H, $J = 6,1$ Hz), 4,99-4,95 (m, 1H), 4,21-4,01 (m, 2H), 3,39-3,19 (m, 5H), 2,50-2,40 (m, 1H), 2,00-1,83 (m, 2H), 1,63-1,54 (m, 4H), 1,44-1,09 (m, 6H).

20

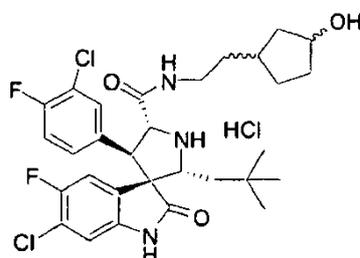
Ejemplo 23

(MDM2-319-5)

**Ejemplo 24**

- 5 [2-(3-HIDROXI-CICLOPENTIL)-ETIL]-AMIDA DE ÁCIDO 6-CLORO-4'-(3-CLORO-4-FLUOROFENIL)-2'-(2,2-DIMETIL-PROPIL)-5-FLUORO-2-OXO-1,2-DIHIDRO-ESPIRO[INDOL-3,3'-PIRROLIDIN]-5'-CARBOXÍLICO

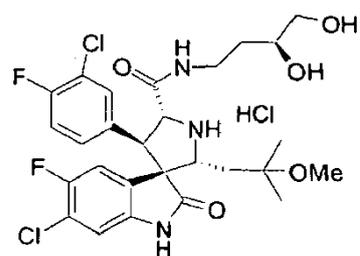
(MDM2-319-6)



- 10 RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD), δ 8,52-8,49 (m, 1H), 7,72 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz), 7,40 (d, 1H, $J = 10,0$ Hz), 7,16-7,15 (m, 2H), 6,90 (d, 1H, $J = 6,0$ Hz), 5,27-5,23 (m, 1H), 4,49 (d, 1H, $J = 8,2$ Hz), 4,14-4,07 (m, 2H), 3,24-3,22 (m, 1H), 3,10-3,02 (m, 1H), 1,93-1,83 (m, 2H), 1,75-1,18 (m, 7H), 1,05-0,93 (m, 1H), 0,92 (s, 9H), 0,85-0,81 (m, 1H).

Ejemplo 25

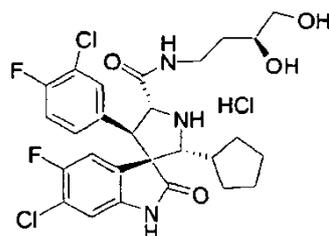
(MI-319-7)



- 15 **Ejemplo 26**

(3,4-DIHIDROXI-BUTIL)-AMIDA DE ÁCIDO 6-CLORO-4'-(3-CLORO-4-FLUOROFENIL)-2'-CICLOPENTIL-5-FLUORO-2-OXO-1,2-DIHIDRO-ESPIRO[INDOL-3,3'-PIRROLIDIN]-5'-CARBOXÍLICO

(MI-319-8)



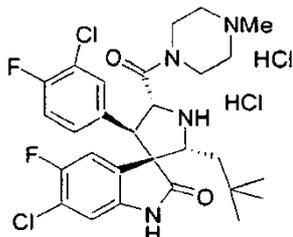
- 20 RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD), δ 7,68 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz), 7,40-7,37 (m, 1H), 7,16-7,11 (m, 2H), 6,86 (d, 1H, $J = 6,0$ Hz), 5,15 (d, 1H, $J = 11,6$ Hz), 4,27 (d, 1H, $J = 11,0$ Hz), 4,15 (d, 1H, $J = 11,6$ Hz), 3,39-3,24 (m, 5H), 2,30-2,28 (m, 1H), 2,10-2,05

(m, 1H), 1,62-1,31 (m, 7H), 1,15-1,12 (m, 1H), 0,78-0,75 (m, 1H).

Ejemplo 27

6-CLORO-4'-(3-CLORO-4-FLUOROFENIL)-2'-(2,2-DIMETIL-PROPIL)-5-FLUORO-5'-(4-METIL-PIPERAZIN-1-CARBONIL)-1H-ESPIRO[INDOL-3,3'-PIRROLIDIN]-2-ONA

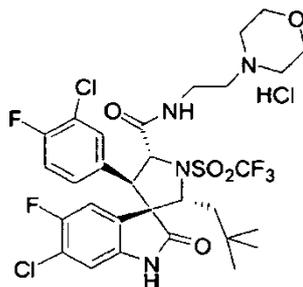
5 (MI-319-9)



RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD), δ 7,73-7,70 (m, 1H), 7,58-7,51 (m, 1H), 7,29-7,19 (m, 2H), 6,93-6,89 (m, 1H), 5,83-5,80 (m, 1H), 4,70-4,68 (m, 1H), 4,44-4,25 (m, 2H), 3,98-3,52 (m, 3H), 3,36-3,22 (m, 2H), 2,92-2,85 (m, 3H), 2,40-1,89 (m, 2H), 1,20 (d, 1H, J = 15,3 Hz), 0,95-0,90 (m, 9H).

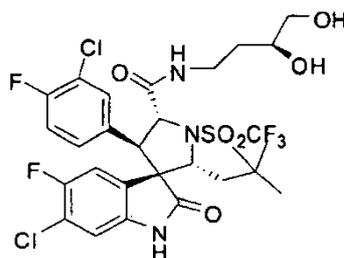
10 **Ejemplo 28**

(MI-319-10)



Ejemplo 29

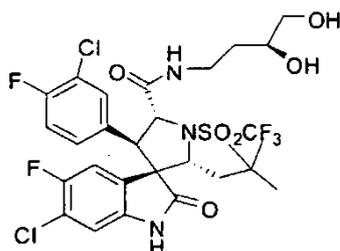
(MI-319-11)



15

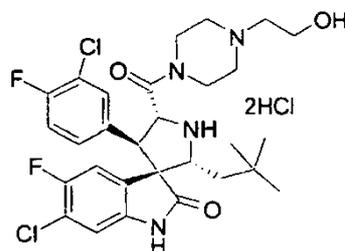
Ejemplo 30

(MI-319-11-A)



Ejemplo 31

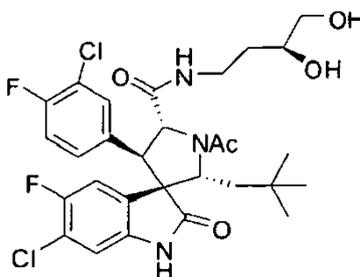
(MI-319-12)



Ejemplo 32

- 5 (3,4-DIHIDROXI-BUTIL)-AMIDA DE ÁCIDO 1'-ACETIL-6-CLORO-4'-(3-CLORO-4-FLUOROFENIL)-2'-(2,2-DIMETILPROPILO)-5-FLUORO-2-OXO-1,2-DIHIDRO-ESPIRO[INDOL-3,3'-PIRROLIDIN]-5'-CARBOXÍLICO

(MI-319-13)

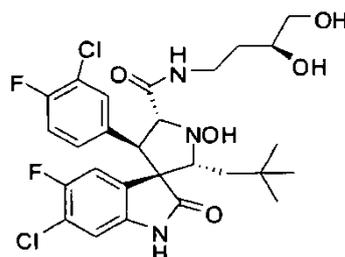


- 10 RMN ¹H (300 MHz, CD₃Cl), δ 8,08 (s, 1H), 7,19-7,12 (m, 1H), 6,93-6,77 (m, 4H), 4,93 (d, 1H, J = 10,2 Hz), 4,75 (d, 1H, 10,2 Hz), 4,00-3,98 (m, 1H), 3,78-3,30 (m, 5H), 2,80-2,77 (m, 1H), 2,23 (s, 3H), 1,76-1,64 (m, 1H), 1,56-1,52 (m, 2H), 0,92 (s, 9H).

Ejemplo 33

(3,4-DIHIDROXI-BUTIL)-AMIDA DE ÁCIDO 6-CLORO-4'-(3-CLORO-4-FLUOROFENIL)-2'-(2,2-DIMETIL-PROPILO)-5-FLUORO-2-OXO-1'-OXI-1,2,4',5'-TETRAHIDRO-ESPIRO[INDOL-3,3'-PIRROL]-5'-CARBOXÍLICO

- 15 (MI-319-14)

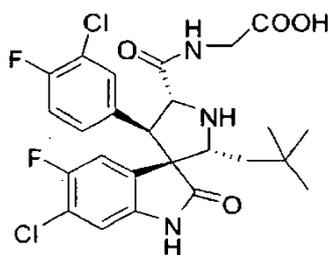


- 20 RMN ¹H (300 MHz, CD₃Cl), δ 7,35-7,27 (m, 1H), 7,09-7,07 (m, 1H), 6,92-6,89 (m, 1H), 6,79-6,75 (m, 2H), 5,55 (d, 1H, J = 11,0 Hz), 4,20 (d, 1H, J = 11,0 Hz), 3,67-3,65 (m, 2H), 3,44-3,32 (m, 3H), 2,80 (d, 1H, J = 13,1 Hz), 1,80 (d, 1H, J = 13,1 Hz), 1,70-1,60 (m, 2H), 0,84 (s, 9H).

Ejemplo 34

ÁCIDO {[6-CLORO-4'-(3-CLORO-4-FLUOROFENIL)-2'-(2,2-DIMETIL-PROPILO)-5-FLUORO-2-OXO-1,2-DIHIDRO-ESPIRO[INDOL-3,3'-PIRROLIDIN]-5'-CARBONIL]-AMINO}-ACÉTICO

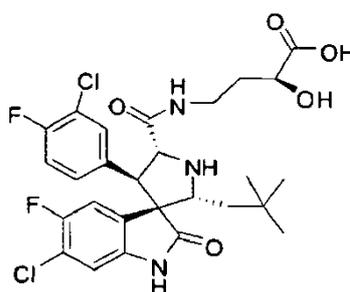
(MI-319-15)



RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD), δ 7,64 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,38 (d, 1H, J = 6,2 Hz), 7,27-7,21 (m, 1H), 7,10-7,07 (m, 1H), 6,90-6,84 (m, 1H), 5,08 (d, 1H, J = 9,9 Hz), 4,22-3,88 (m, 4H), 1,76-1,68 (m, 1H), 1,12-1,06 (m, 1H), 0,84 (s, 9H).

Ejemplo 35

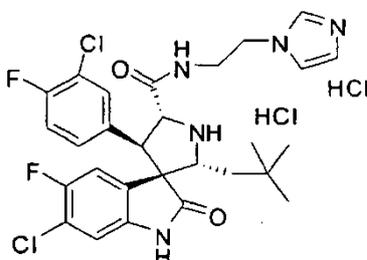
5 (MI-319-16)



Ejemplo 36

(2-IMIDAZOL-1-IL-ETIL)-AMIDA DE ÁCIDO 6-CLORO-4'-(3-CLORO-4-FLUOROFENIL)-2'-(2,2-DIMETIL-PROPIL)-5-FLUORO-2-OXO-1,2-DIHIDRO-ESPIRO[INDOL-3,3'-PIRROLIDIN]-5'-CARBOXÍLICO

10 (MI-319-17)

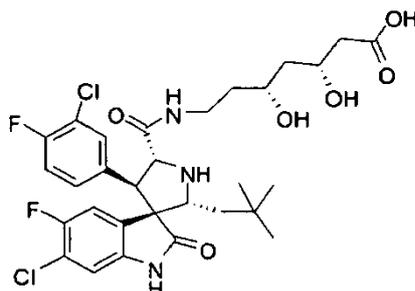


RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD), δ 8,99 (s, 1H), 7,78 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,50-7,45 (m, 2H), 7,37-7,35 (m, 1H), 7,19-7,11 (m, 2H), 6,89 (d, 1H, J = 6,0 Hz), 5,32 (d, 1H, J = 11,4 Hz), 4,52 (d, 1H, J = 6,8 Hz), 4,41-4,36 (m, 2H), 4,19 (d, 1H, J = 11,4 Hz), 3,73-3,31 (m, 2H), 1,99-1,91 (m, 1H), 1,21-1,16 (m, 1H), 0,92 (s, 9H).

Ejemplo 37

ÁCIDO 7-[[6-CLORO-4'-(3-CLORO-4-FLUOROFENIL)-2'-(2,2-DIMETIL-PROPIL)-5-FLUORO-2-OXO-1,2-DIHIDRO-ESPIRO[INDOL-3,3'-PIRROLIDIN]-5'-CARBONIL]-AMINO]-3,5-DIHIDROXI-HEPTANOICO

(MI-319-18)

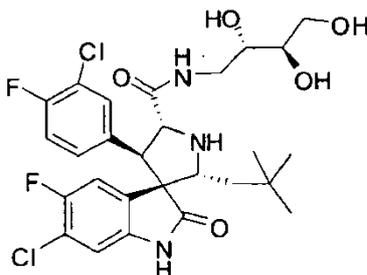


RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD), δ 7,60 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 7,37 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz), 7,08-7,06 (m, 2H), 6,87-6,84 (m, 1H), 4,84 (d, 1H, $J = 10,2$ Hz), 4,15-4,08 (m, 1H), 4,00-3,96 (m, 2H), 3,80-3,75 (m, 1H), 3,36-3,32 (m, 2H), 2,49-2,43 (m, 2H), 1,65-1,55 (m, 6H), 1,04 (m, 1H), 0,92 (s, 9H).

Ejemplo 38

- 5 (2,3,4-TRIHIDROXI-BUTIL)-AMIDA DE ÁCIDO 6-CLORO-4'-(3-CLORO-4-FLUOROFENIL)-2'-(2,2-DIMETIL-PROPI)-5-FLUORO-2-OXO-1,2-DIHIDRO-ESPIRO[INDOL-3,3'-PIRROLIDIN]-5'-CARBOXÍLICO

(MI-319-19)

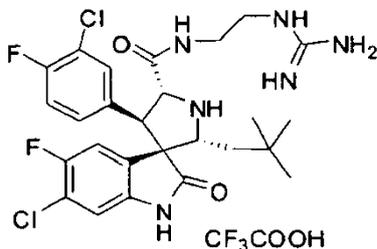


- 10 RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD), δ 7,83-7,66 (m, 1H), 7,30-7,10 (m, 3H), 6,92-6,88 (m, 1H), 5,30-5,11 (m, 1H), 4,48-4,21 (m, 1H), 4,15-3,95 (m, 1H), 3,64-3,60 (m, 2H), 3,51-3,47 (m, 2H), 3,32-3,24 (m, 2H), 1,95-1,88 (m, 1H), 1,23-1,13 (m, 1H), 0,92-0,82 (m, 9H).

Ejemplo 39

(2-GUANIDINO-ETIL)-AMIDA DE ÁCIDO 6-CLORO-4'-(3-CLORO-4-FLUOROFENIL)-2'-(2,2-DIMETIL-PROPI)-5-FLUORO-2-OXO-1,2-DIHIDRO-ESPIRO[INDOL-3,3'-PIRROLIDIN]-5'-CARBOXÍLICO

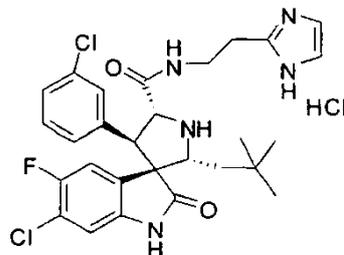
- 15 (MI-319-20)



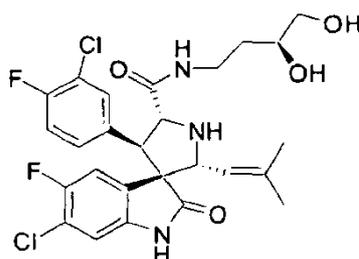
RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD), δ 7,69 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 7,39 (d, 1H, $J = 6,7$ Hz), 7,14-7,04 (m, 2H), 6,89 (d, 1H, $J = 5,8$ Hz), 5,24 (d, 1H, $J = 11,3$ Hz), 4,44 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz), 3,80-3,65 (m, 2H), 3,08-3,00 (m, 2H), 1,89-1,87 (m, 1H), 1,71-1,64 (m, 2H), 1,40-1,33 (m, 1H), 0,91 (s, 9H).

- 20 **Ejemplo 40**

(MI-319-21)

**Ejemplo 41**

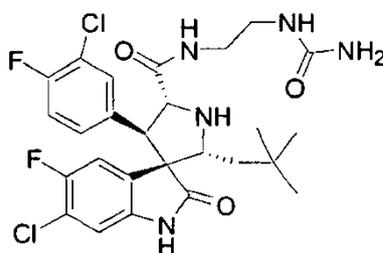
- 25 (3,4-DIHIDROXI-BUTIL)-AMIDA DE ÁCIDO 6-CLORO-4'-(3-CLORO-4-FLUOROFENIL)-5-FLUORO-2'-(2-METIL-PROPENIL)-2-OXO-1,2-DIHIDRO-ESPIRO[INDOL-3,3'-PIRROLIDIN]-5'-CARBOXÍLICO



RMN ^1H (300 MHz, CD_3Cl), δ 8,19-8,11 (m, 1H), 7,28-7,19 (m, 3H), 6,96-6,85 (m, 2H), 6,68 (d, 1H, $J = 5,9$ Hz), 4,97 (d, 1H, $J = 8,9$ Hz), 4,60-4,55 (m, 1H), 4,30-4,27 (m, 1H), 3,82 (d, 1H, $J = 9,2$ Hz), 3,71-3,23 (m, 4H), 1,58-1,54 (m, 5H), 1,46 (s, 3H).

5 Ejemplo 42

(2-UREIDO-ETIL)-AMIDA DE ÁCIDO 6-CLORO-4'-(3-CLORO-4-FLUOROFENIL)-2'-(2,2-DIMETIL-PROPI)-5-FLUORO-2-OXO-1,2-DIHIDRO-ESPIRO[INDOL-3,3'-PIRROLIDIN]-5'-CARBOXÍLICO

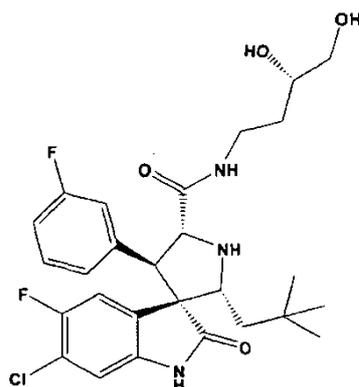


10 RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD), δ 7,71 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 7,43 (d, 1H, $J = 6,0$ Hz), 7,15-7,12 (m, 2H), 6,93-6,89 (m, 1H), 5,19 (d, 1H, $J = 11,2$ Hz), 4,48 (d, 1H, $J = 11,2$ Hz), 4,16-4,13 (m, 1H), 3,32-3,23 (m, 2H), 2,97-2,89 (m, 2H), 1,95-1,90 (m, 1H), 1,57-1,53 (m, 2H), 1,23-1,18 (m, 1H), 0,92 (s, 9H).

Ejemplo 43

(2'*R*,3*S*,4'*R*,5'*R*)-6-CLORO-*N*-((*S*)-3,4-DIHIDROXIBUTIL)-5-FLUORO-4'-(3-FLUOROFENIL)-2'-NEOPENTIL-2-OXOESPIRO[INDOLIN-3,3'-PIRROLIDIN]-5'-CARBOXAMIDA

15 (MI-519-1)

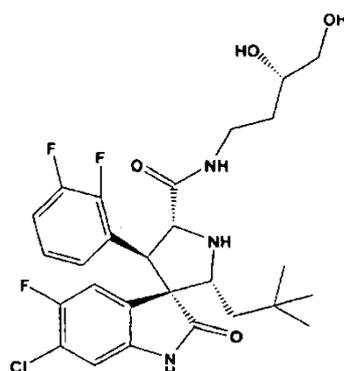


RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD), δ 8,43 (m, 1H), 7,72 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 7,30-7,15 (m, 1H), 7,06 (d, 2H, $J = 8,88$ Hz), 6,95 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz), 6,88 (d, 1H, $J = 6,0$ Hz), 5,28 (d, 1H, $J = 11,3$ Hz), 4,51-4,40 (m, 1H), 4,16 (d, $J = 11,3$ Hz), 3,50-3,20 (m, 5H), 1,93 (dd, 1H, $J = 8,3, 15,5$ Hz), 1,62-1,36 (m, 2H), 1,23-1,13 (m, 1H), 0,92 (s, 9H).

20 Ejemplo 44

(2'*R*,3*S*,4'*S*,5'*R*)-6-CLORO-4'-(2,3-DIFLUOROFENIL)-*N*-((*S*)-3,4-DIHIDROXIBUTIL)-5-FLUORO-2'-NEOPENTIL-2-OXOESPIRO[INDOLIN-3,3'-PIRROLIDIN]-5'-CARBOXAMIDA

(MI-519-2)

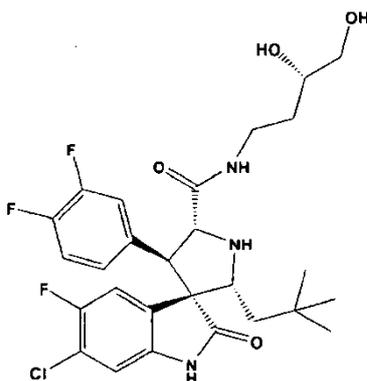


RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD), δ 8,47 (m, 1H), 7,73 (d, 1H, $J = 7,2$ Hz), 7,43-7,30 (m, 1H), 7,23-7,15 (m, 2H), 6,89 (d, 1H, $J = 6,0$ Hz), 5,29 (d, 1H, $J = 11,1$ Hz), 4,64 (d, 1H, $J = 11,4$ Hz), 4,58-4,50 (m, 1H), 3,50-3,20 (m, 5H), 1,93 (dd, 1H, $J = 8,3, 15,5$ Hz), 1,67-1,36 (m, 2H), 1,23-1,13 (m, 1H), 0,92 (s, 9H).

5 Ejemplo 45

(2'*R*,3*S*,4'*R*,5'*R*)-6-CLORO-4'-(3,4-DIFLUOROFENIL)-*N*-((*S*)-3,4-DIHIIDROXIBUTIL)-5-FLUORO-2'-NEOPENTIL-2-OXOESPIRO[INDOLIN-3,3'-PIRROLIDIN]-5'-CARBOXAMIDA

(MI-519-3)

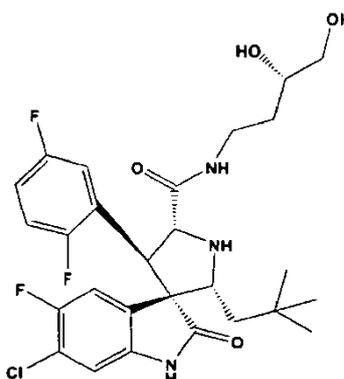


10 RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD), δ 8,43 (m, 1H), 7,73-7,69 (m, 1H), 7,27-1,10 (m, 2H), 6,97-6,94 (m, 1H), 6,90 (d, 1H, $J = 6,0$ Hz), 5,26-5,23 (m, 1H), 4,49 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz), 4,16-4,13 (m, 1H), 3,50-3,15 (m, 5H), 1,96-1,88 (m, 1H), 1,62-1,40 (m, 2H), 1,23-1,13 (m, 1H), 0,92 (s, 9H).

Ejemplo 46

15 (2'*R*,3*S*,4'*S*,5'*R*)-6-CLORO-4'-(2,5-DIFLUOROFENIL)-*N*-((*S*)-3,4-DIHIIDROXIBUTIL)-5-FLUORO-2'-NEOPENTIL-2-OXOESPIRO[INDOLIN-3,3'-PIRROLIDIN]-5'-CARBOXAMIDA

(MI-519-5)



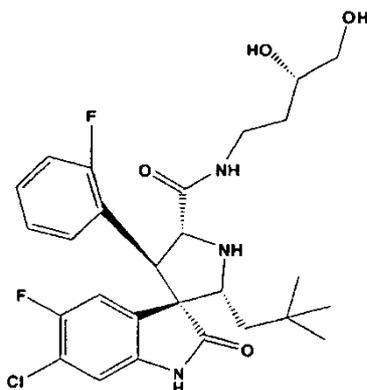
RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD), δ 8,49 (m, 1H), 7,71 (d, 1H, $J = 7,2$ Hz), 7,45-7,40 (m, 1H), 7,15-7,00 (m, 2H), 6,89 (d, 1H, J

= 6,0 Hz), 5,23 (d, 1H, J = 11,1 Hz), 4,63 (d, 1H, J = 11,4 Hz), 4,58-4,50 (m, 1H), 3,50-3,20 (m, 5H), 1,93 (dd, 1H, J = 8,3, 15,5 Hz), 1,67-1,36 (m, 2H), 1,18 (dd, 1H, J = 1,9, 15,5 Hz), 0,92 (s, 9H).

Ejemplo 47

5 (2'*R*,3*S*,4'*S*,5'*R*)-6-CLORO-*N*-((*S*)-3,4-DIHIDROXIBUTIL)-5-FLUORO-4'-(2-FLUOROFENIL)-2'-NEOPENTIL-2-OXOESPIRO[INDOLIN-3,3'-PIRROLIDIN]-5'-CARBOXAMIDA

(MI-519-6)

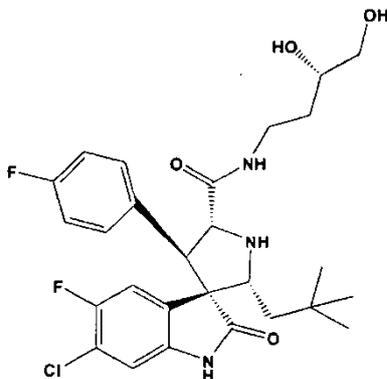


10 RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD), δ 8,43 (m, 1H), 7,70-7,64 (m, 2H), 7,40-7,18 (m, 2H), 7,01-6,94 (m, 1H), 6,85 (d, 1H, J = 6,0 Hz), 5,25 (d, 1H, J = 11,3 Hz), 4,62 (d, 1H, J = 12 Hz), 4,55-4,52 (m, 1H), 3,50-3,20 (m, 5H), 1,91 (dd, 1H, J = 8,3, 15,5 Hz), 1,62-1,32 (m, 2H), 1,18 (dd, 1H, J = 1,8, 15,3 Hz), 0,92 (s, 9H).

Ejemplo 48

(2'*R*,3*S*,4'*R*,5'*R*)-6-CLORO-*N*-((*S*)-3,4-DIHIDROXIBUTIL)-5-FLUORO-4'-(4-FLUOROFENIL)-2'-NEOPENTIL-2-OXOESPIRO[INDOLIN-3,3'-PIRROLIDIN]-5'-CARBOXAMIDA

(MI-519-7)



15 RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD), δ 8,39 (m, 1H), 7,70 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,25-7,21 (m, 2H), 7,03-6,96 (m, 2H), 6,87 (d, 1H, J = 6,0 Hz), 5,26 (d, 1H, J = 11,3 Hz), 4,48 (m, 1H), 4,12 (d, J = 11,4 Hz), 3,50-3,20 (m, 5H), 1,92 (dd, 1H, J = 8,3, 15,5 Hz), 1,62-1,32 (m, 2H), 1,20 (dd, 1H, J = 2,0, 15,3 Hz), 0,92 (s, 9H).

Ejemplo 49

20 INHIBICIÓN DEL CRECIMIENTO CELULAR

Una ventaja importante de los inhibidores de moléculas pequeñas de no péptido con respecto a los inhibidores basados en péptidos es su permeabilidad celular superior. Se predice que potentes inhibidores de no péptido de la interacción p53-MDM2 serán eficaces en la inhibición del crecimiento y división celular en células cancerosas con una forma natural de p53 mediante la estimulación de la actividad de p53. Además, se predice que tienen selectividad en células cancerosas con tanto una pérdida de p53 como una forma no funcional mutada de p53. Para probar estas predicciones se desarrolló un ensayo de crecimiento celular usando líneas celulares de cáncer de próstata humano LNCaP (p53 natural) y PC-3 (p53 nulo). Se probaron los efectos tóxicos de compuestos de la invención.

5 Se sembraron células en placas de cultivo celular de fondo plano de 96 pocillos a una densidad de $3-4 \times 10^3$ células/pocillo y se incubaron en presencia de compuestos durante 4 días. La tasa de inhibición del crecimiento celular después del tratamiento con concentraciones crecientes de los compuestos se determinó usando WST-8 (sal monosódica de 2-(2-metoxi-4-nitrofenil)-3-(4-nitrofenil)-5-(2,4-disulfofenil)-2H-tetrazolio (Dojindo Molecular Technologies Inc., Gaithersburg, Mariland). WST-8 se añadió a una concentración final del 10% a cada pocillo y las placas se incubaron a 37 °C durante 2-3 h. La absorbancia de las muestras se midió a 450 nm en un lector de placas (Molecular Device-TECAN ULTRA). La concentración de los compuestos que inhibieron el crecimiento celular el 50% (CI₅₀) se calculó comparando la absorbancia en las células sin tratar y las células tratadas con los compuestos. Como se muestra en la Tabla 2, los compuestos de la invención fueron de aproximadamente 5 veces a aproximadamente 50 veces más eficaces en la inhibición del crecimiento celular en células LNCaP positivas para p53 con respecto a células PC3 negativas para p53.

10 Los compuestos de la invención se probaron similarmente contra líneas de células de cáncer de colon HCT116 (p53 natural) y HT-29 (p53 mutante). Como se muestra en la Tabla 2, la mayoría de los compuestos probados presentaron una mayor inhibición del crecimiento celular en células HCT116 positivas para p53 con respecto a células HCT116 negativas para p53, siendo la mayor diferencia en la potencia aproximadamente 25 veces.

15 Como las células normales también tienen p53 natural, una posible cuestión en el desarrollo de inhibidores de la interacción p53-MDM2 como nuevos fármacos contra el cáncer es que pueden ser no selectivos e igualmente activos en la destrucción de células normales como lo son en la destrucción de células cancerosas. Los compuestos se evaluarán en células epiteliales de próstata humana normal (PrEC) con p53 natural para confirmar si muestran o no una buena selectividad por células cancerosas.

20 Tabla 2

Compuesto	CI ₅₀ ± DE (μM)* (Ki ± DE) (μM)	CI ₅₀ de LNCaP (μM)	CI ₅₀ de PC3 (μM)	CI ₅₀ de HCT116 p53WT (μM)	CI ₅₀ de HCT116 p53KO (μM)
MDM2-319	0,076	0,2738	15,4	0,7174	11,83
	(0,0063)	0,1839	9,08	0,6145	12,2
	0,077	0,2291	1,35	0,2466	14,23
	(0,006)	0,2289 ± 0,04	11,61 ± 3,3	0,52 ± 0,24	12,75 ± 1,29
	0,064				
	(0,005)				
	0,092				
	0,115				
	0,122				
	0,13				
	0,18				
0,17					
0,16					
0,10					
MDM2-319-1	0,194	0,2612	HCT116	0,9085	12,66
	0,072	0,3602		1,364	10,39
MD2-319-2	175	3,474	14,39	15,46	22,24
	(16,43)	3,378	19,64	21,3	19,49
	> 80	4,005	19,58	8,508	25,44
		3,61 ± 0,3	17,87 ± 3,01	15,08 ± 6,4	22,39 ± 2,97
MDM2-319-3	0,37	1,758	16,65	3,813	13,84

ES 2 425 965 T3

	(0,034)	1,241	17,45	4,109	24,78
	0,45	0,8472	22,16	2,826	16,72
	0,23				
		1,28 ± 0,4	18,75 ± 2,97	3,58 ± 0,67	18,44 ± 5,67
MDM2-319-4	0,71	1,417	18,53	5,03	13,13
	(0,066)	1,294	23,38	5,801	26,48
	1,16	0,8902	25,6	2,413	13,39
	0,46				

(continuación)

Compuesto	Cl ₅₀ ± DE (μM)* (Ki ± DE) (μM)	Cl ₅₀ de LNCaP (μM)	Cl ₅₀ de PC3 (μM)	Cl ₅₀ de HCT116 p53WT (μM)	Cl ₅₀ de HCT116 p53KO (μM)
		1,21 ± 0,29	22,5 ± 3,61	4,41 ± 1,77	17,6 ± 7,6
MDM2-319-5	0,055	0,6020	9,47	0,9927	10,52
	0,040	0,4653	5,553	1,286	5,39
		0,6341	8,711	1,502	8,403
		0,56 ± 0,08	7,91 ± 2	1,23 ± 0,2	8,1 ± 2,5
MDM2-319-6	0,59	2,583	21,4	5,452	14,29
	0,55	1,223	20,83	7,41	16,06
	Gripe	1,931	14,15	5,957	14,58
		1,91 ± 0,6	18,7 ± 4	6,26 ± 1,0	14,97 ± 0,9
MI-319-7	39,33	2,17	39,74	8,22	>30
		1,917	34,29	7,954	>30
MI-319-8	0,34	0,9631	30,66	4,114	30,95
	0,53	0,8928	20,72	4,732	25,48
		0,6625	18,43	2,738	22,69
		1,46 ± 1,13	23,27 ± 6,5	3,86 ± 1,02	26,3 ± 4,2
MI-319-9	3,58	2,866	20,91	7,48	9,711
		2,7661,7	5,547	9,198	8,189
		5	6,09	4,631	4,52
		2,46 ± 0,61	11,12 ± 8,5	7,1 ± 2,3	7,47 ± 2,66
MI-319-10	0,22	0,7764	10,47	1,411	11,58
	0,26	0,8283	10,36	1,947	9,84
		0,4493	8,074	1,088	5,454
		0,68 ± 0,2	9,63 ± 1,35	1,48 ± 0,4	8,9 ± 3,1
MI-319-11	5,13	2,846	17,29	13,5	13,38
	5,39	3,078	14,71	15,82	18
	5,11	4,219	24,24	24,89	24,68

(continuación)

ES 2 425 965 T3

Compuesto	Cl ₅₀ ± DE (μM)* (Ki ± DE) (μM)	Cl ₅₀ de LNCaP (μM)	Cl ₅₀ de PC3 (μM)	Cl ₅₀ de HCT116 p53WT (μM)	Cl ₅₀ de HCT116 p53KO (μM)
		3,38 ± 0,73	18,7 ± 4,9	18,4 ± 5,9	18,85 ± 5,45
MI-319-11-A	2,24	0,3078	1,765	2,153	3,966
	1,64	0,5313	2,754	2,816	2,627
		0,4624	4,024	0,9753	4,182
		0,43 ± 0,11	2,84 ± 1,1	1,98 ± 0,9	3,59 ± 0,84
MI-319-12	2,30	1,974	22,35	12,37	13,45
	2,96	2,571	20,89	13,2	17,84
		1,931	13,31	4,365	14,13
		2,15 ± 0,35	18,85 ± 4,85	9,97 ± 4,87	15,14 ± 2,36
MI-319-13	5,87	3,663	17,2	3,227	32,64
	5,04	2,316	14,48	6,368	35,05
		4,85	20,28	10,98	33,02
		3,6 ± 1,26	17,32 ± 2,9	6,85 ± 3,8	33,57 ± 1,29
MI-319-14	2,04	4,221	40,08	8,008	>30
	1,66	2,63	40,2	9,266	>30
		1,979	>30	5,738	>30
		2,94 ± 1,1		7,67 ± 1,7	
MI-319-15	0,35	4,522	>30	12,13	>30
	0,18	4,125	>30	12,89	>30
		6,113	>30	13,89	>30
		4,92 ± 1,05		12,97 ± 0,88	
MI-319-16	0,85 (gripe)	24,07	>30	>30	>30
	0,76 (gripe)				
MI-319-17	0,39	1,098	14	2,096	25,13
	0,49	1,548	22,02	3,792	22,33
		1,511	23,63	3,148	25,14
MI-319-18	3,51	>30	>30	>30	>30

(continuación)

Compuesto	Cl ₅₀ ± DE (μM)* (Ki ± DE) (μM)	Cl ₅₀ de LNCaP (μM)	Cl ₅₀ de PC3 (μM)	Cl ₅₀ de HCT116 p53WT (μM)	Cl ₅₀ de HCT116 p53KO (μM)
	3,57	>30	>30	>30	>30
MI-319-19	0,50	1,235	30,68	2,68	>30
	0,49	2,398	>30	5,981	>30
		1,2	41,65	4,596	77,64
MI-319-20		27,44	>30	>30	>30
		31,59	66,12	93,54	>100
MI-319-21		2,838	21,87	4,402	11,76
		1,836	14,07	3,884	13,25
Cálculo de K _d : MDM2 [10 nM]; F-6 [1 nM]; nueva muestra proteína MDM2: K _d : 0,88 ± 0,41 nM (ecuación hiperbólica; usando 6F 1 nM)					
K _d : 2,22 ± 0,93 nM (representación de Klotz; usando 6F 1 nM)					

Ejemplo 50**EFFECTOS DE INHIBIDORES DE MDM2 SOBRE LA EXPRESIÓN DE P53 Y SUS PRODUCTOS GÉNICOS DIANA MDM2 Y P21**

- 5 Se tratan células cancerosas con compuestos de prueba o 0,1% de DMSO durante 24 horas. Las células se recogen por tripsinación y se lavan con solución salina con tampón fosfato frío, pH 7,5 (Invitrogen, Carlsbad, CA). Las células se lisan durante 30 minutos en tampón de lisis frío en hielo (Tris 50 mM (pH 7,5), NaCl 150 mM, EDTA 1 mM (pH 8,0), fluoruro de sodio 25 mM, 1% de NP-40 y 0,1% de SDS) que contiene ortovanadato de sodio 2 mM, fluoruro de fenilmetilsulfonilo 1 mM y mezcla de inhibidores de proteasa (Roche Applied Science, Indianápolis, IN). A continuación, los extractos de
- 10 células se centrifugan a 12.000xg a 4 °C durante 10 minutos para obtener lisados clarificados. La proteína se estima por colorante Bio-Rad. Los lisados celulares que contienen 35 μg de proteína se resolvieron en un gel de 4-20% de Tris-glicina (Invitrogen, Carlsbad, CA) y se transfirieron sobre membranas de poli(difluoruro de vinilideno). La inmunodetección de proteínas sobre la membrana de transferencia se realiza usando anticuerpos monoclonales anti-p53 (Ab-6, Oncogene Research Products, Boston, MA), anti-MDM2 (SMP14, Santa Cruz Biotechnology, Santa Cruz, CA) y anti-p21 (BD Biosciences, San Diego, CA) de ratón. Se usa anticuerpo para β-actina (Sigma, St Louis, MO) para evaluar la carga de proteína. Cuando se tratan líneas de células cancerosas de colon RKO (p53 natural) y HT-29 (p53 mutante) durante 24
- 15 horas con los compuestos de la invención, se espera que los compuestos induzcan acumulación de p53 y sus productos génicos diana solo en células RKO que expresan p53 natural.

Ejemplo 51**MUERTE CELULAR Y APÓPTOSIS INDUCIDA POR INHIBIDORES DE MDM2**

- 20 Se tratan líneas de células cancerosas de colon RKO (p53 natural) y HT-29 (p53 mutante) y células de fibroblasto de colon normal CCD-18Co con dosis crecientes de los compuestos de la invención durante 4 días en placas de petri de 6 pocillos. Se realizan ensayos de exclusión con el colorante azul de tripano para determinar la capacidad de los inhibidores para inducir muerte celular. Después de 4 días de tratamiento se recogen células flotantes y adherentes y se tiñen con 0,2% de disolución de azul de tripano (Sigma, St Louis, MO). Cada tratamiento se realiza por triplicado y se cuentan al menos 100
- 25 células. Las células teñidas de azul o células morfológicamente no sanas se puntúan como células muertas. Para evaluar la apoptosis, el contenido de ADN sub-diploide en células tratadas con o sin inhibidores de prueba se analiza por tinción con yoduro de propidio (PI). Después de lavar una vez con PBS frío, las células se fijan en 70% de etanol durante 1 día a -20 °C. Entonces, las células fijadas en etanol se lavan dos veces con PBS y se tiñen con una disolución de tinción que
- 30 contiene yoduro de propidio (PI) a 50 μg/ml y ARNsa A a 100 μg/ml en PBS, durante 20 minutos en la oscuridad a temperatura ambiente. La adquisición de células y el análisis del contenido de ADN sub-diploide se realizan por citometría de flujo usando el software CellQuest. Se espera que solo células cancerosas que expresan p53 natural experimenten apoptosis en respuesta a administración de los compuestos.

Ejemplo 52

EFFECTO DE INHIBIDORES DE MDM2 SOBRE LA PROGRESIÓN DEL CICLO CELULAR DE CÉLULAS DE CÁNCER DE COLON

5 La progresión del ciclo celular se evalúa en líneas de células cancerosas de colon RKO (p53 natural) y HT-29 (p53 mutante) y células de fibroblasto de colon normal CCD-18Co determinando células en fase S por incorporación de bromodesoxiuridina (BrdU), seguido de tinción con anticuerpo anti-BrdU marcada con FITC y el contenido de ADN total por tinción con 7-aminoactinomicina D (7-AAD) según instrucciones del fabricante (BD Biosciences, San Jose, CA).
10 Brevemente, células cancerosas y normales, después de incubación durante la noche, se tratan con o sin compuestos de prueba durante 22 horas, seguido de una incubación de 2 horas adicional con 10 μ M de BrdU. Las células se recogen, se fijan y se tiñen con anti-BrdU marcada con FITC y 7-AAD. La distribución del ciclo celular se analiza por citometría de flujo. Las células se adquieren y los datos se analizan usando el software CellQuest (BD Biosciences). Se espera que los compuestos de la invención induzcan un agotamiento dependiente de la dosis de la fase S en células cancerosas RKO y en células de fibroblasto de colon normal CCD-18Co, ambas de las cuales expresan p53 natural. También se espera que los compuestos no tengan efecto apreciable sobre la progresión del ciclo celular de células HT-29 que expresan p53 mutante.
15

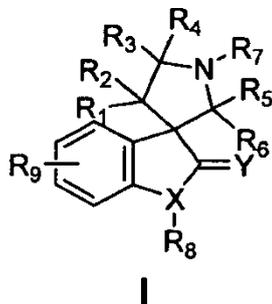
Ejemplo 53

PROTECCIÓN DE CÉLULAS NORMALES DE LA QUIMIOTERAPIA CON INHIBIDORES DE MDM2

20 Se siembran células epiteliales de próstata normal PrEC en 6 placas de pocillos y se incuban con compuestos de la invención durante 24 horas, luego se añade TAXOL 1 μ M (paclitaxel) durante 2 días. Se usa azul de tripano para determinar la viabilidad celular. Se espera que los datos muestren que cuando las células epiteliales de próstata normal son pretratadas con los compuestos de la invención, las células se protegen de TAXOL.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la fórmula I:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

5 X es CH, O, N o S, en la que R₈ está ausente si X es O o S;

Y es O, S o NR';

R₁, R₂, R₄, R₅, R₆ y R₇ son independientemente H u opcionalmente sustituidos alquilo, cicloalquilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, arilo, heterocíclico, CO₂R', OCOR', CONR'R'', NR''COR', NR'SO₂R'', SO₂NR'R'', (C=NR')NR''R''' o NR'R''; o

10 R₇ forma un grupo arilo, cicloalquilo o heterocíclico con uno de R₅ o R₆;

R₈ es H u opcionalmente sustituidos alquilo, cicloalquilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, arilo, heterocíclico, CO₂R', OCOR', CONR'R'', SO₂NR'R'', o

(C=NR')NR''R''';

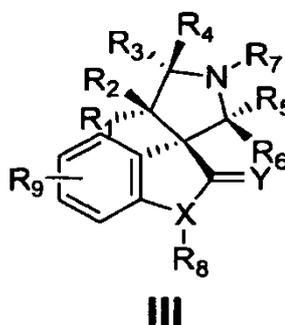
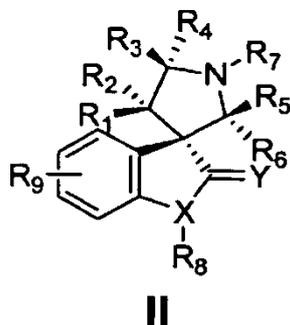
R₉ representa un grupo 6-cloro y 5-flúor; y

15 cada R', R'' y R''' es independientemente H u opcionalmente sustituidos alquilo, cicloalquilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, arilo, o heterocíclico; o

R' y R'', o R'' y R''', forman un anillo;

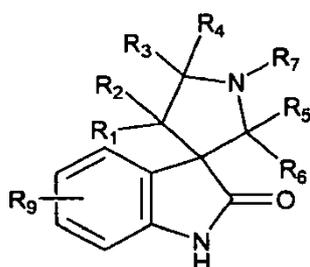
en la que R₃ es CONRR' y R es un grupo cicloalquil-alquilo o monociclo-heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, o un grupo dihidroxialquilo que no contiene un grupo hidroxilo en la posición 3 del grupo alquilo.

20 2. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene la fórmula II o la fórmula III:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

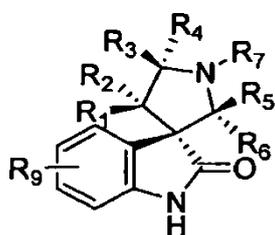
3. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene la fórmula VII:



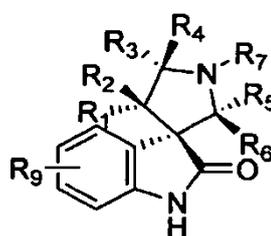
VII

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. El compuesto de la reivindicación 3 que tiene la fórmula VIII o la fórmula IX:



VIII



IX

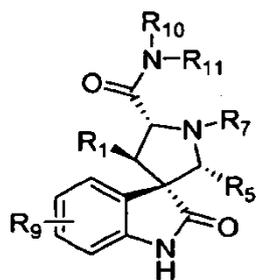
5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. El compuesto de la reivindicación 1, en el que uno de R_1 y R_2 es arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido.

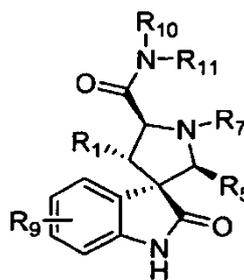
6. El compuesto de la reivindicación 1, en el que uno de R_1 y R_2 es cicloalquilo, alquilo lineal o ramificado, CONR' o $\text{CO}_2\text{R}'$.

7. El compuesto de la reivindicación 1, en el que uno de R_5 y R_6 es alquilo C_{3-18} , arilo o heteroarilo.

10 8. Un compuesto que tiene la fórmula XXVII o la fórmula XXVIII:



XXVII



XXVIII

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en las que:

R_1 , R_5 y R_7 son independientemente H u opcionalmente sustituidos alquilo, cicloalquilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, arilo, heterocíclico, $\text{CO}_2\text{R}'$, OCOR' , $\text{CONR}'\text{R}''$, $\text{NR}''\text{COR}'$, $\text{NR}'\text{SO}_2\text{R}''$, $\text{SO}_2\text{NR}'\text{R}''$, $(\text{C}=\text{NR}')\text{NR}''\text{R}'''$ o $\text{NR}'\text{R}''$; o

15 R_7 forma un grupo arilo, cicloalquilo o heterocíclico con R_5 ;

R_9 representa un grupo 6-cloro y 5-flúor;

cada R' , R'' y R''' es independientemente H u opcionalmente sustituidos alquilo, cicloalquilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, arilo, o heterocíclico; o

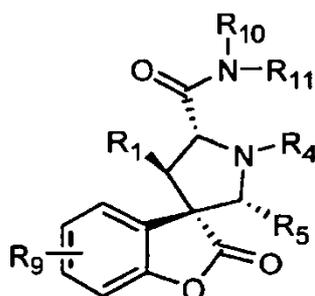
R' y R'' , o R'' y R''' , forman un anillo;

R₁₀ es hidrógeno, y

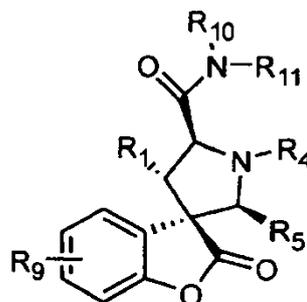
R₁₁ es un grupo cicloalquil-alquilo o monociclo-heterocicloalquilo opcionalmente sustituido o un grupo dihidroxialquilo que no contiene un grupo hidroxilo en la posición 3 del grupo alquilo;

o R₁₀ y R₁₁ forman juntos un grupo monociclo-heterocicloalquilo opcionalmente sustituido.

5 9. Un compuesto que tiene las fórmulas LXVI o LXVII:



LXVI



LXVII

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en las que:

R₁, R₄ y R₅ son independientemente H u opcionalmente sustituidos alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, alquinilo, arilo, heterocíclico, CO₂R', OCOR', CONR'R'', NR''COR', NR'SO₂R'', SO₂NR'R'', (C=NR')NR''R''' o NR'R''; o

10 R₄ forma un grupo arilo, cicloalquilo o heterocíclico con R₅;

R₉ representa un grupo 6-cloro y 5-flúor;

cada R', R'' y R''' es independientemente H u opcionalmente sustituidos alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, alquinilo, arilo, o heterocíclico; o

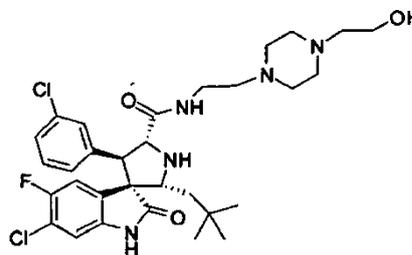
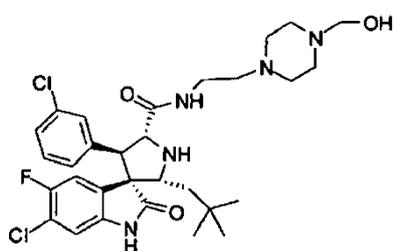
R' y R'', o R'' y R''', forman un anillo;

15 R₁₀ es hidrógeno, y

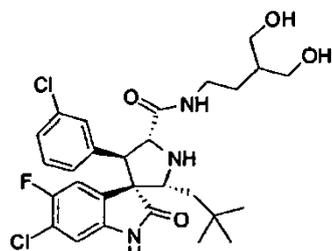
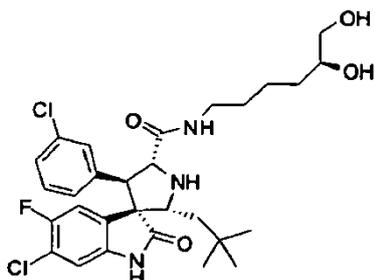
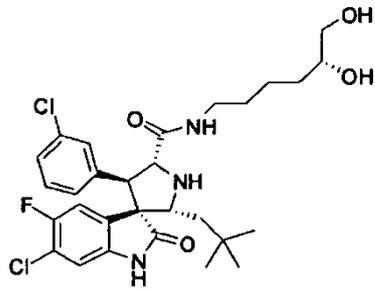
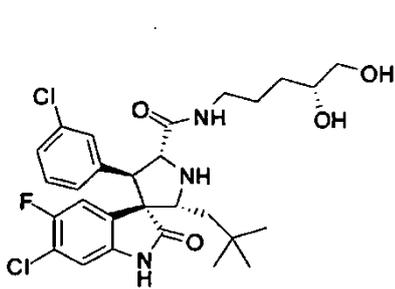
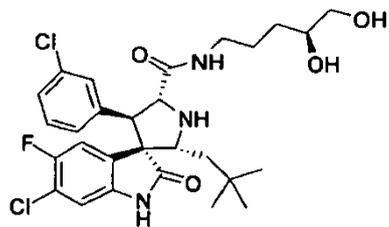
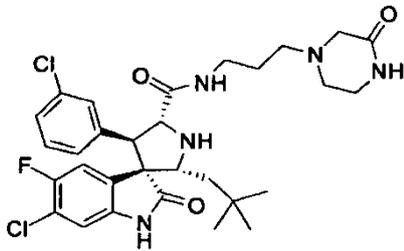
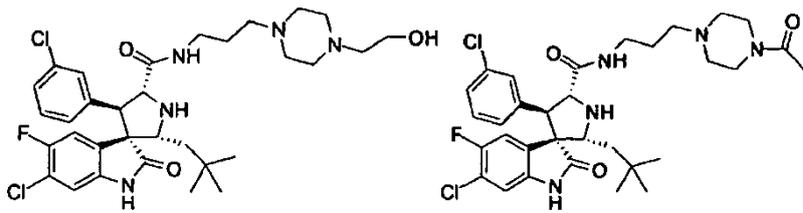
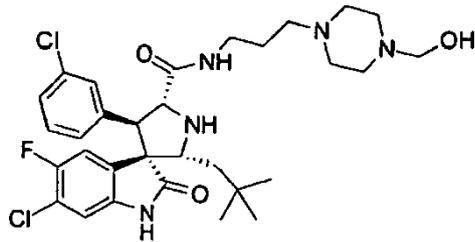
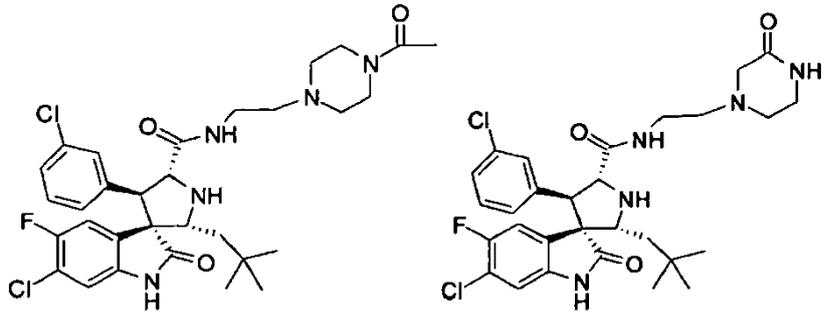
R₁₁ es un grupo cicloalquil-alquilo o monociclo-heterocicloalquilo opcionalmente sustituido o, un grupo dihidroxialquilo que no contiene un grupo hidroxilo en la posición 3 del grupo alquilo;

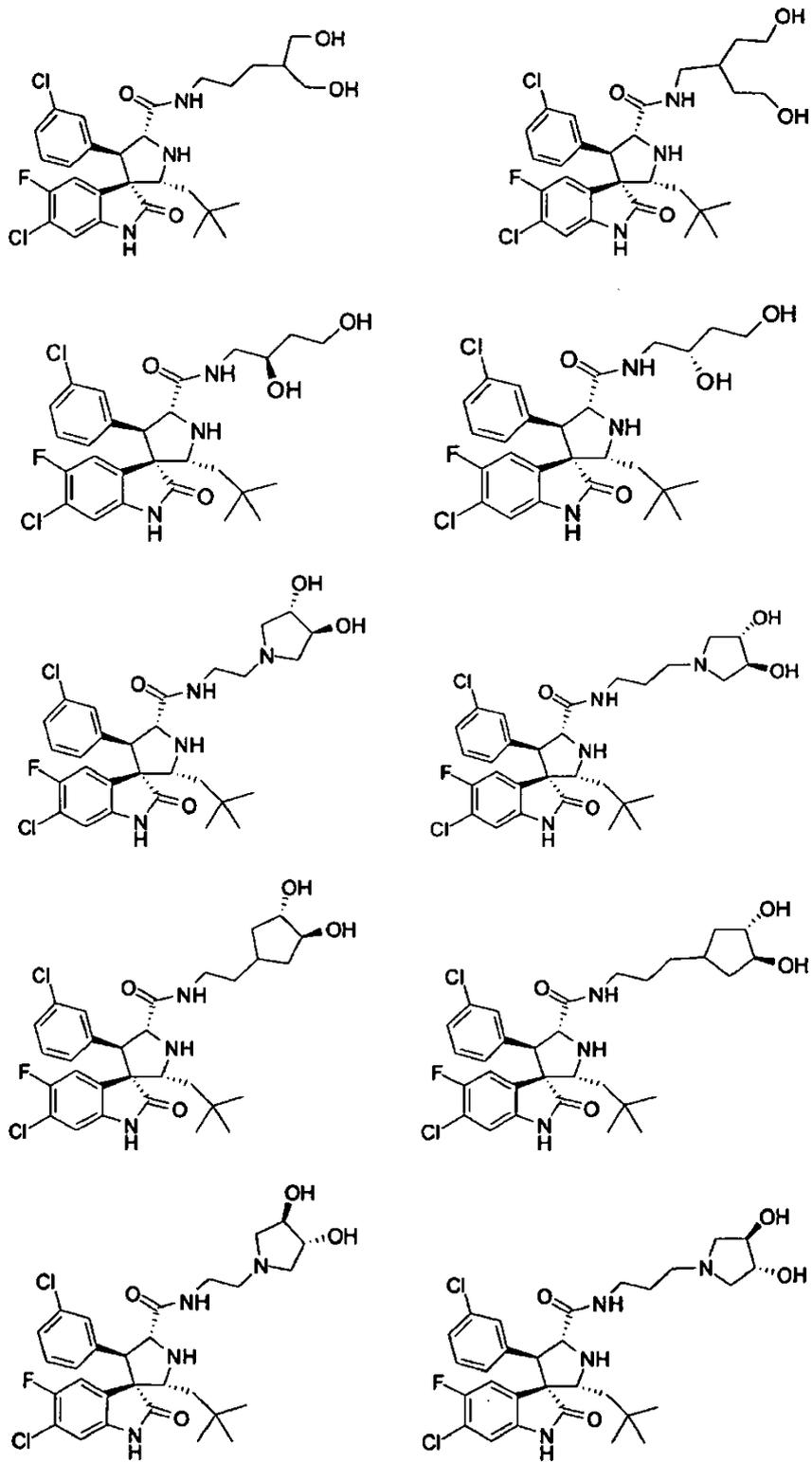
o R₁₀ y R₁₁ forman juntos un grupo monociclo-heterocicloalquilo opcionalmente sustituido.

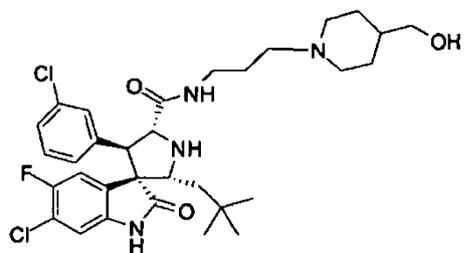
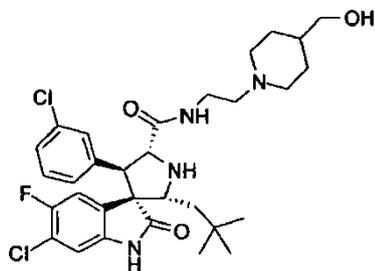
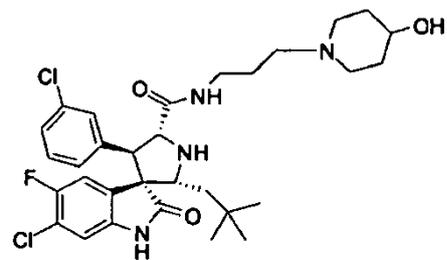
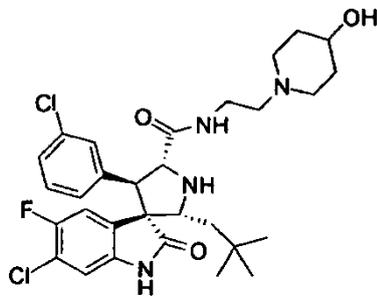
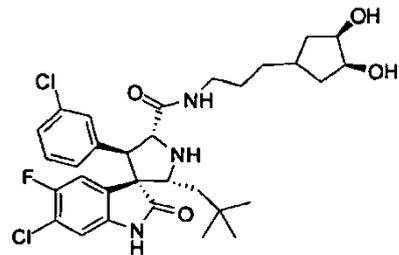
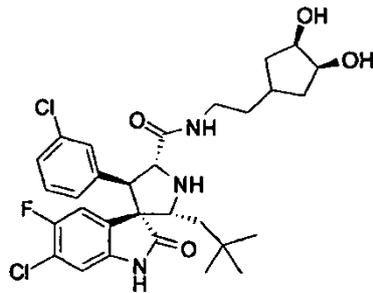
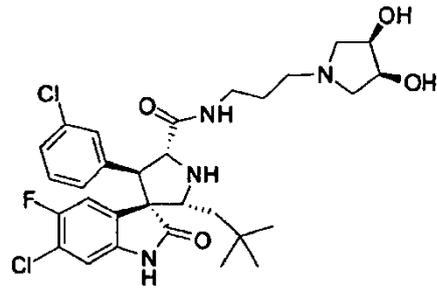
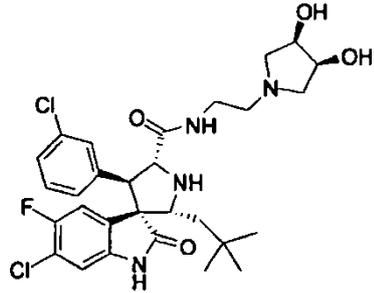
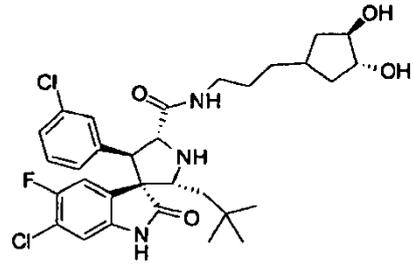
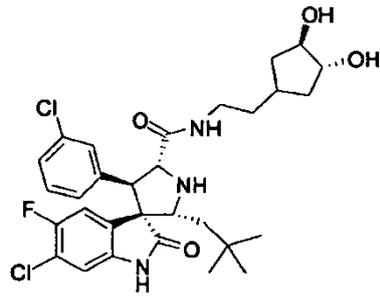
10. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

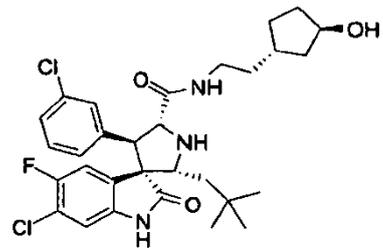
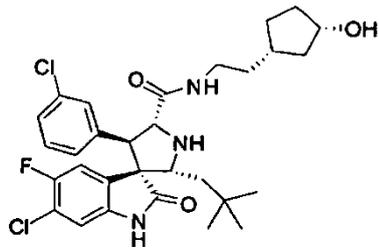
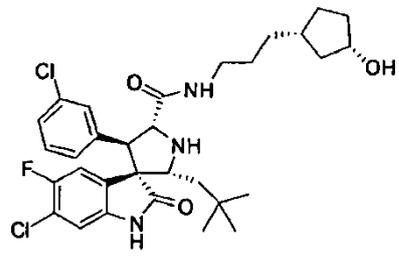
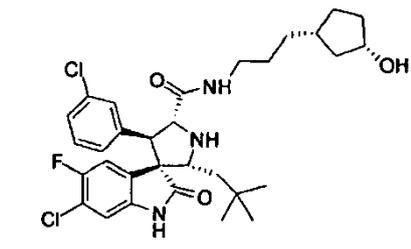
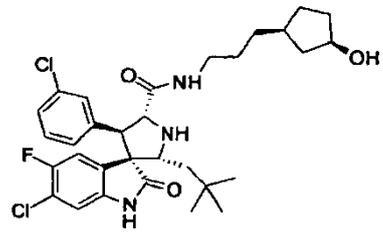
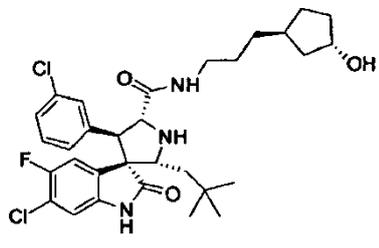
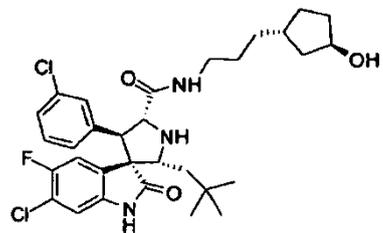
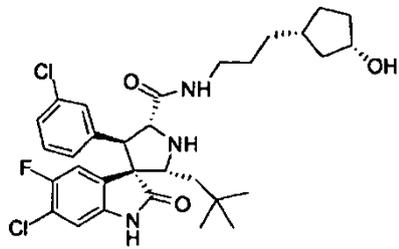
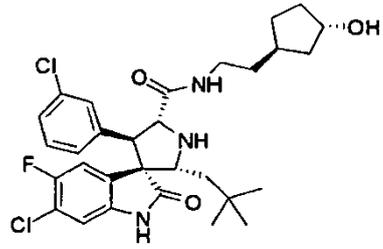
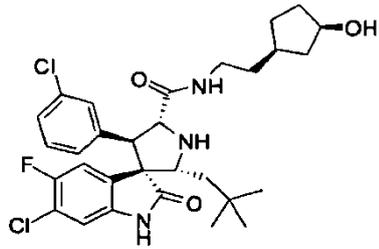
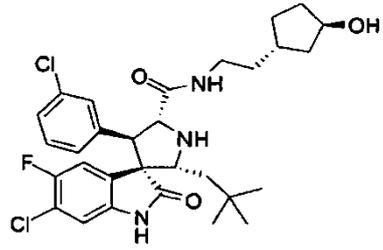
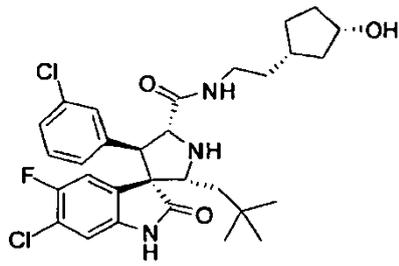


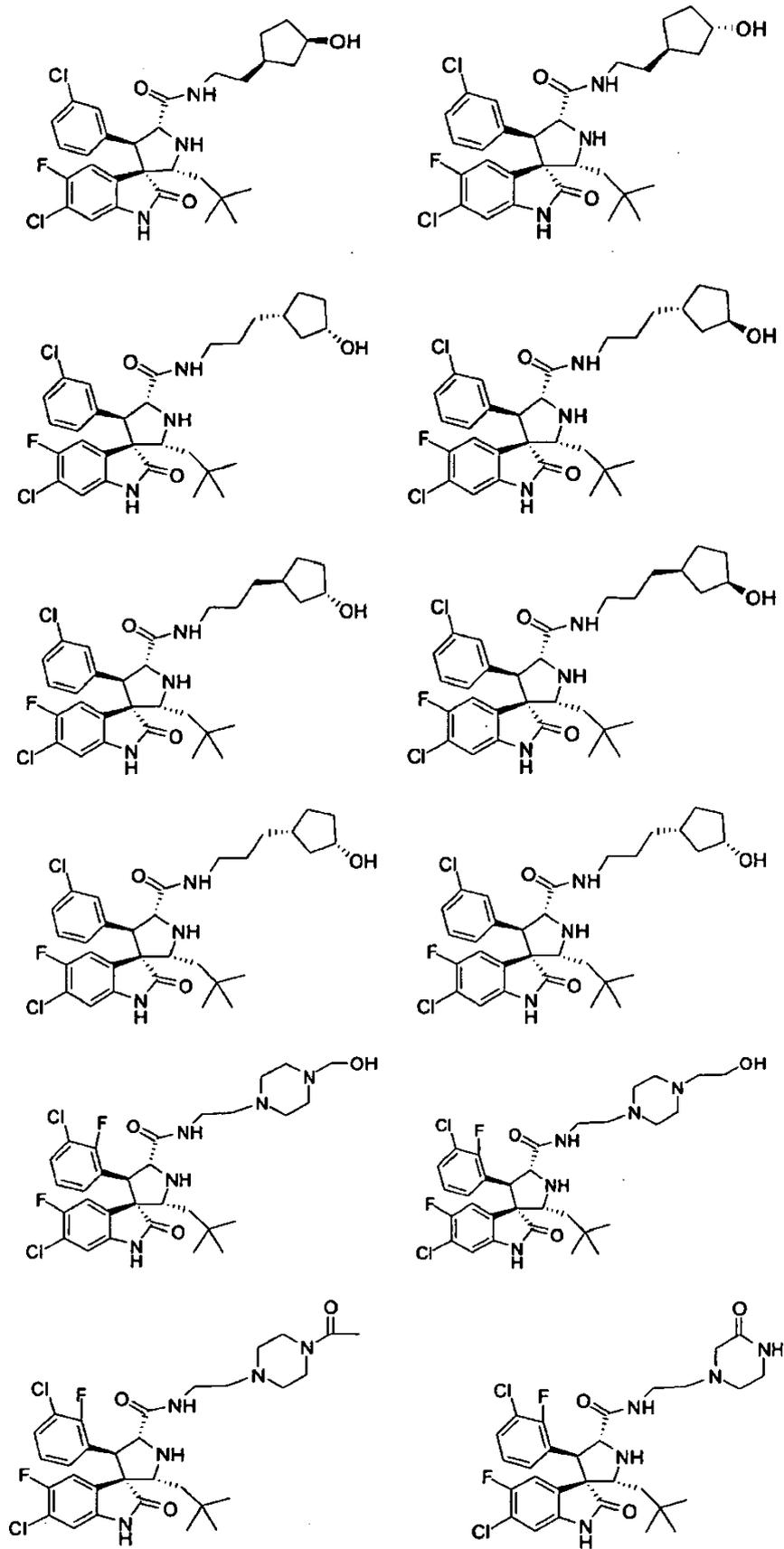
20

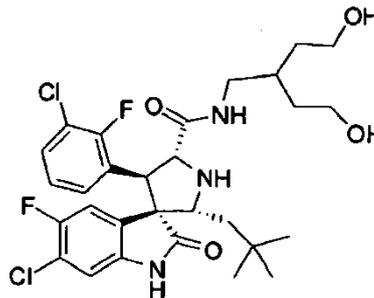
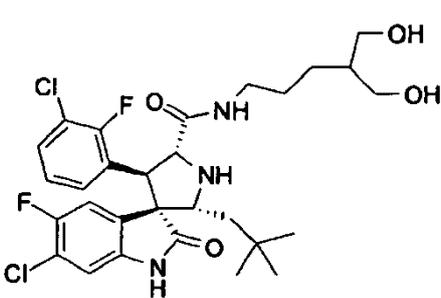
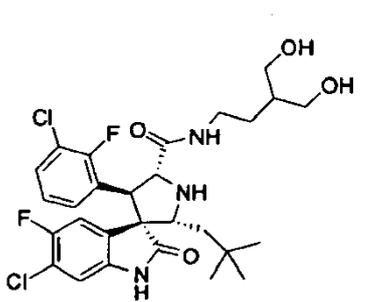
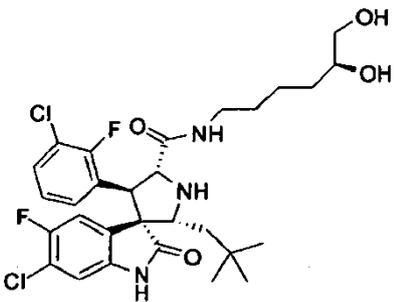
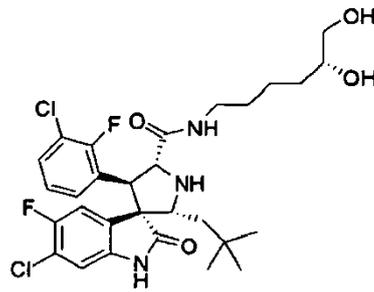
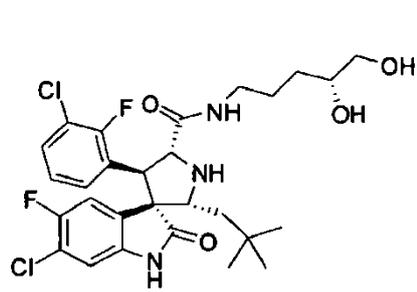
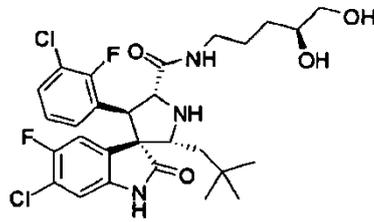
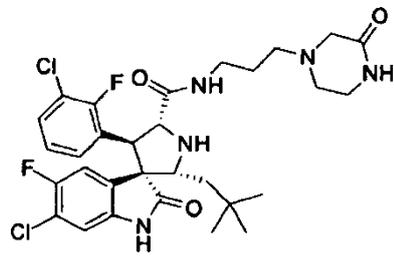
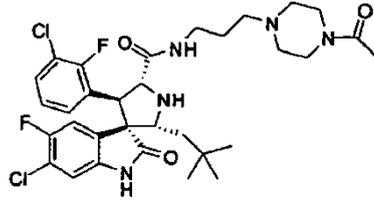
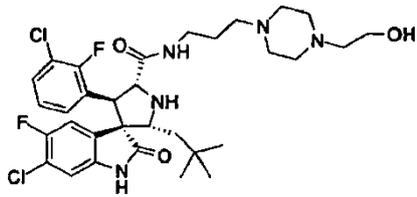
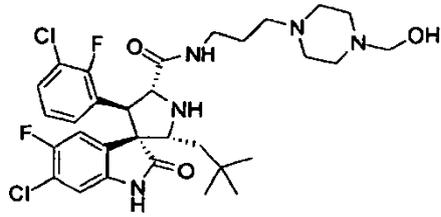


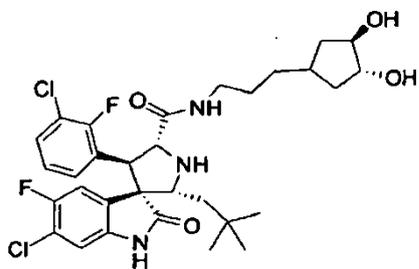
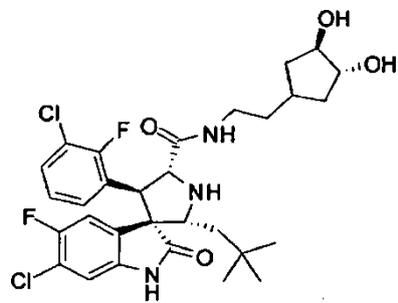
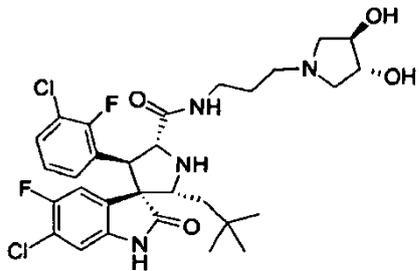
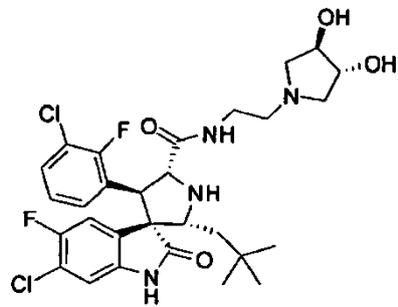
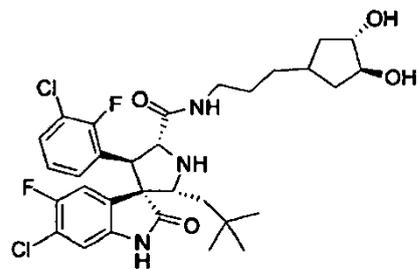
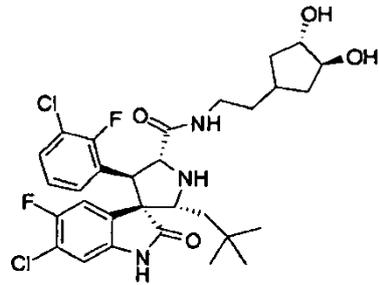
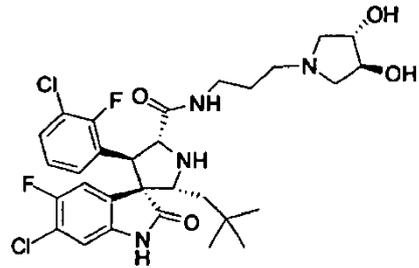
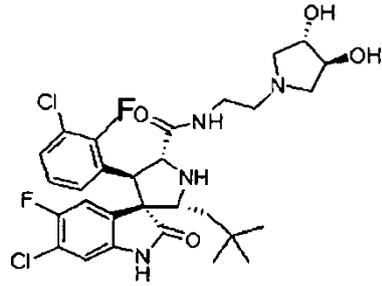
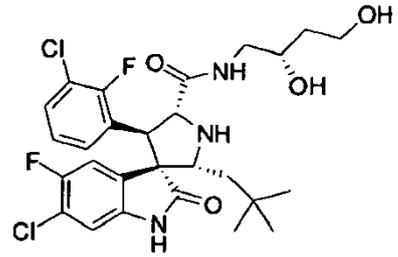
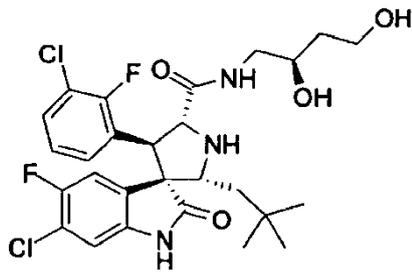


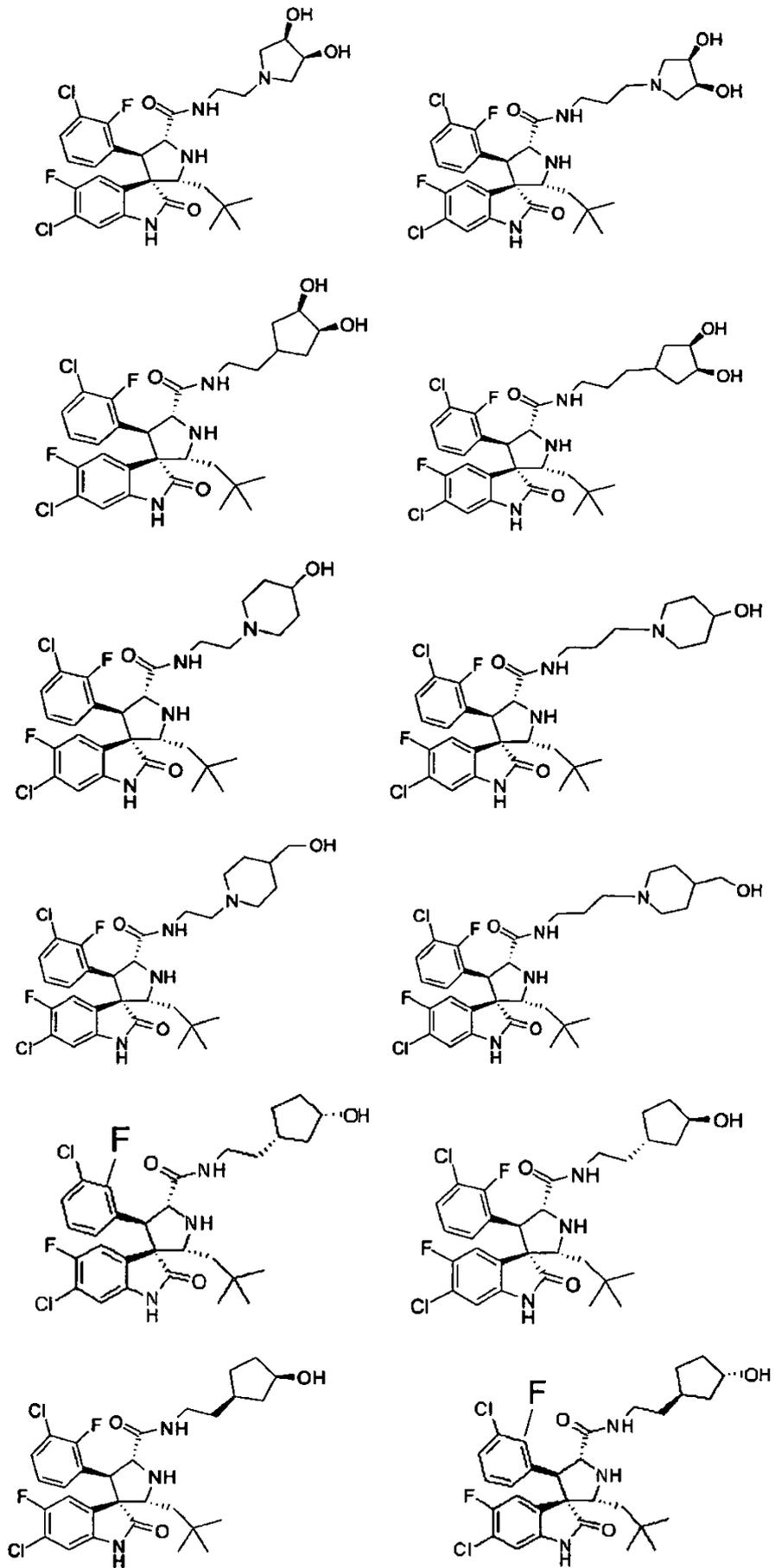


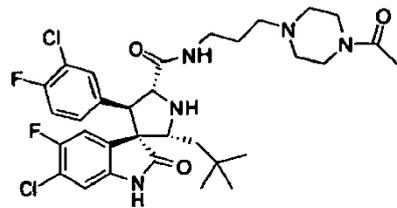
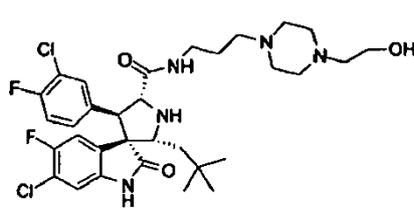
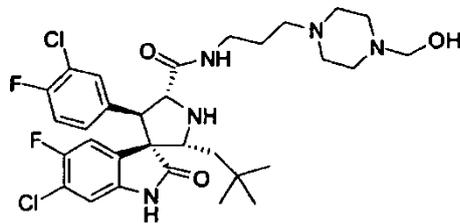
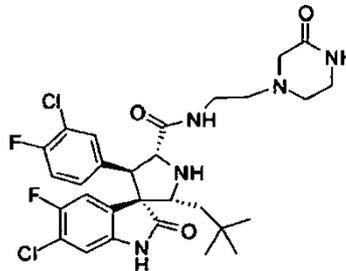
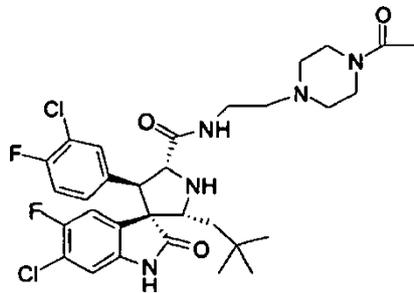
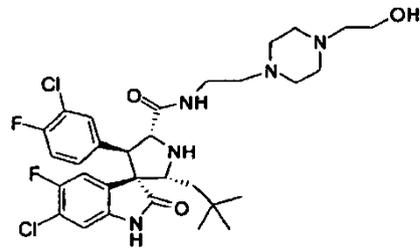
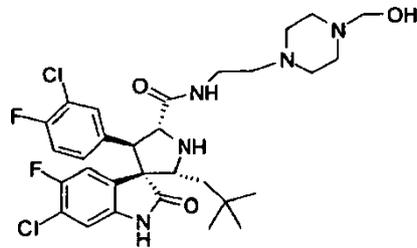
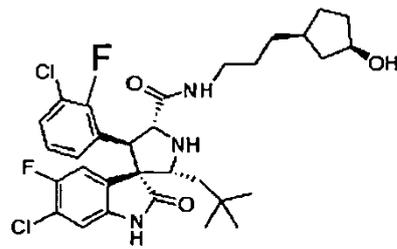
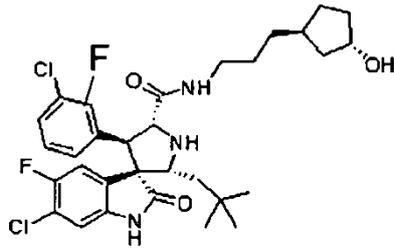
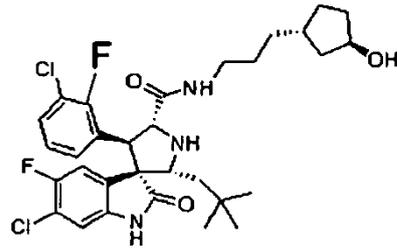
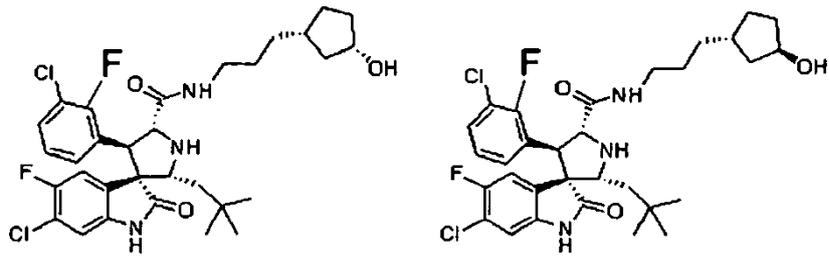


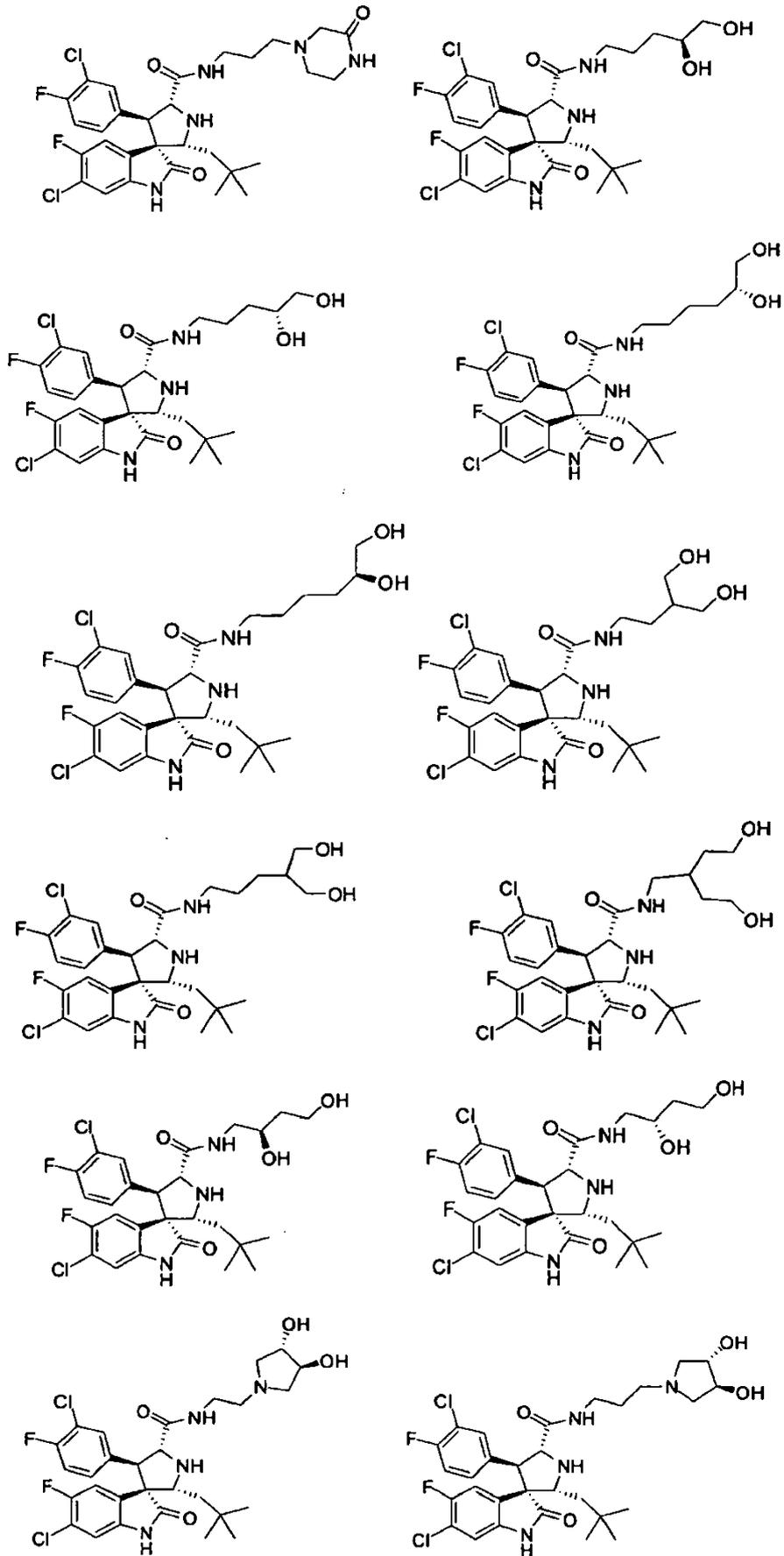


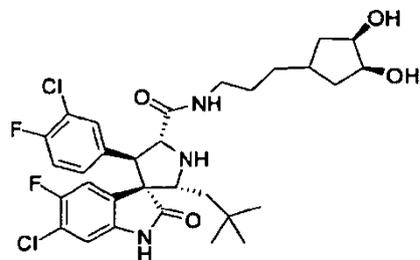
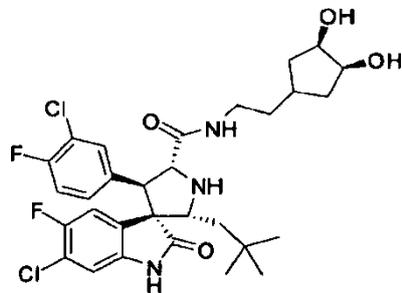
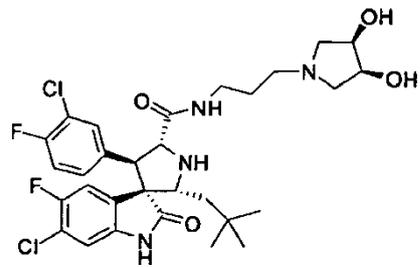
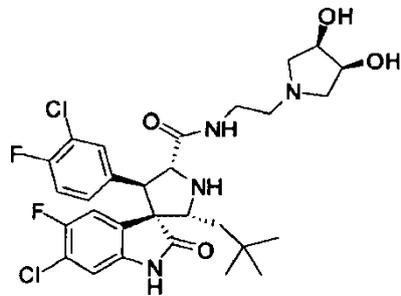
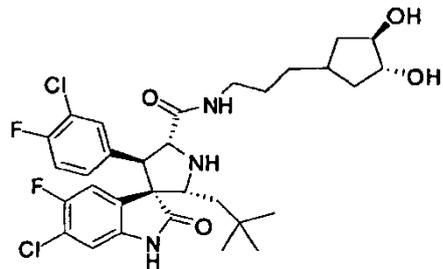
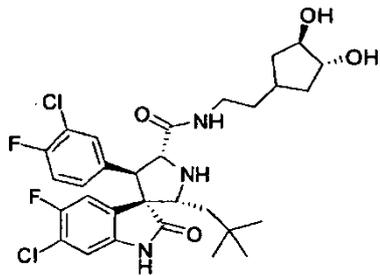
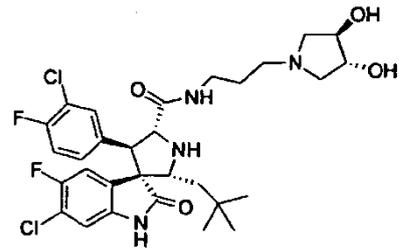
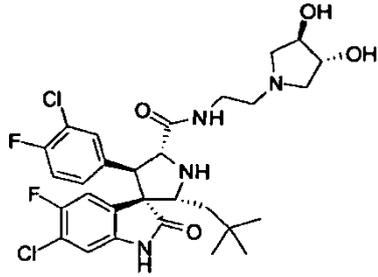
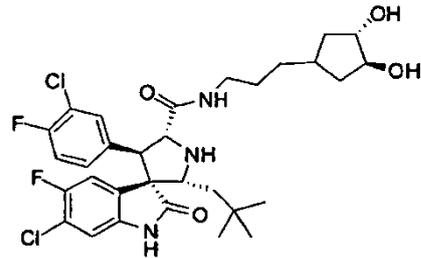
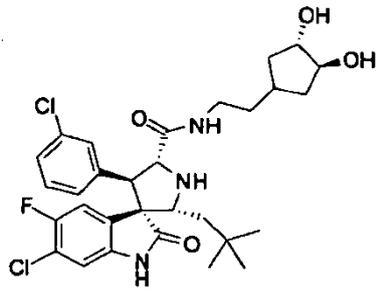


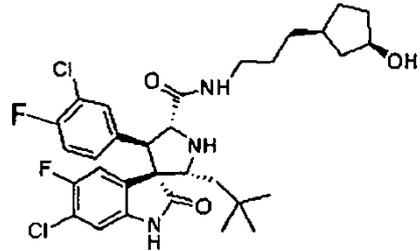
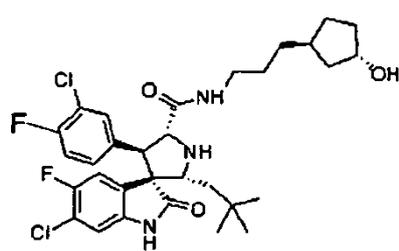
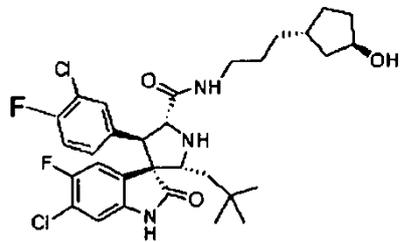
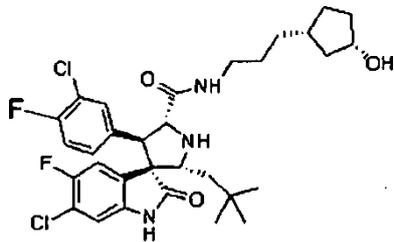
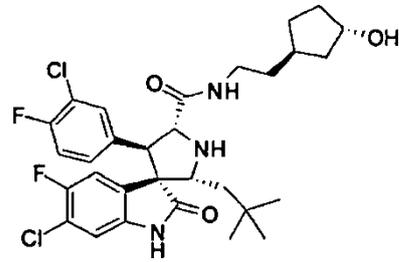
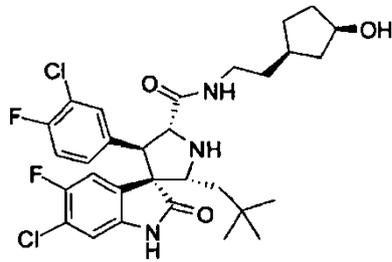
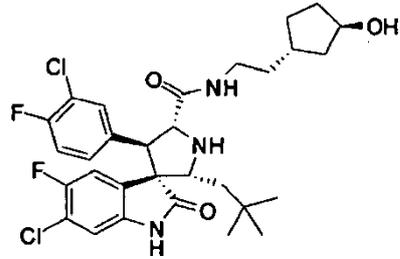
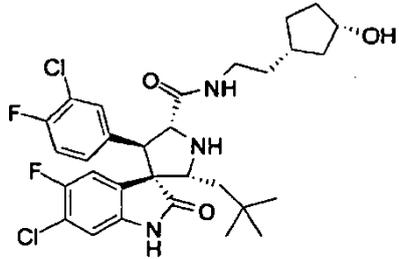
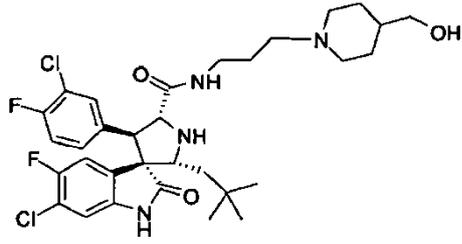
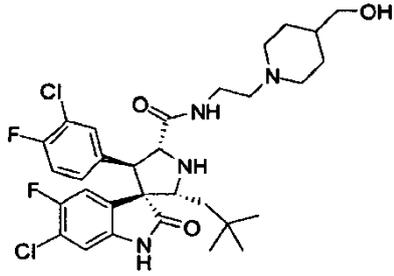
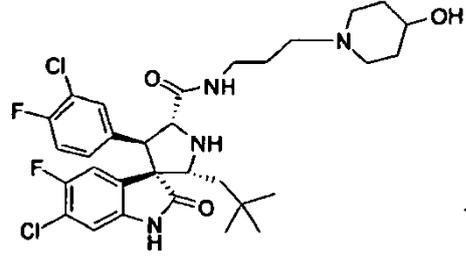
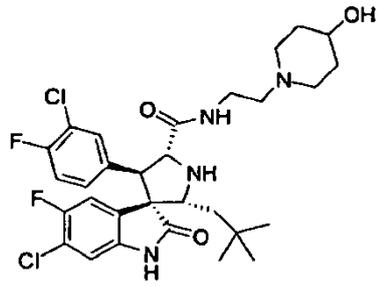


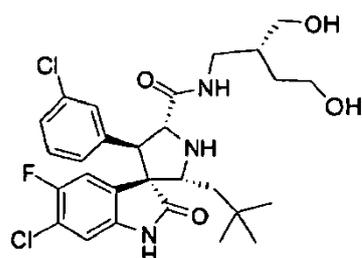
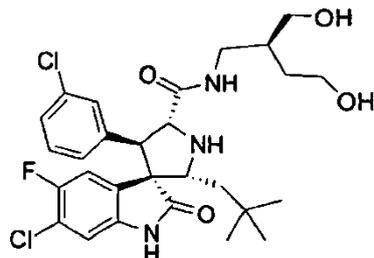
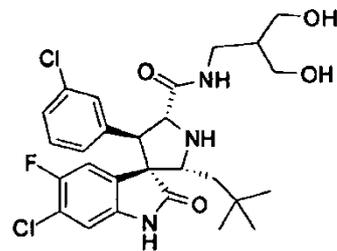
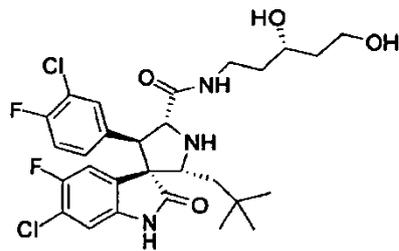
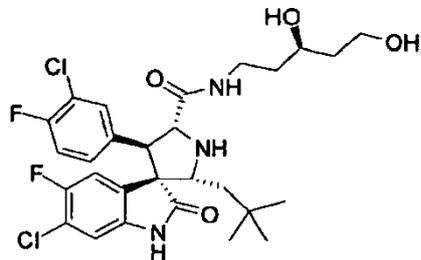
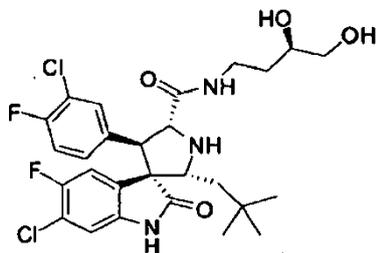
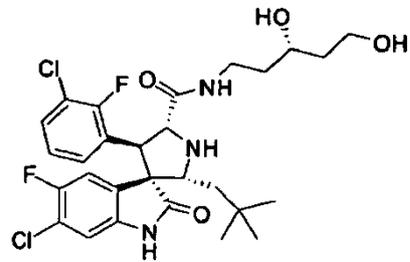
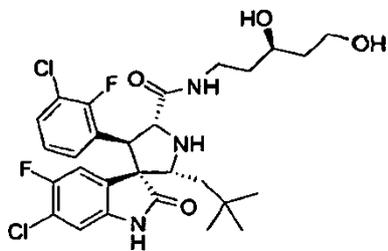
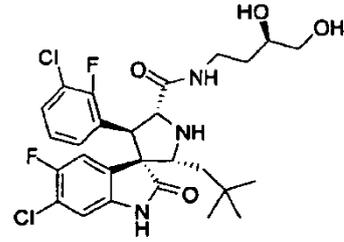
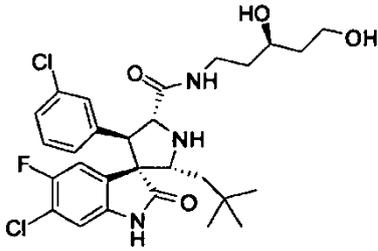
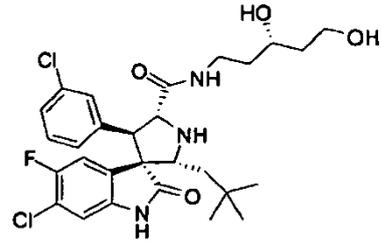
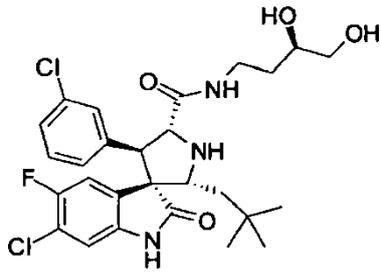


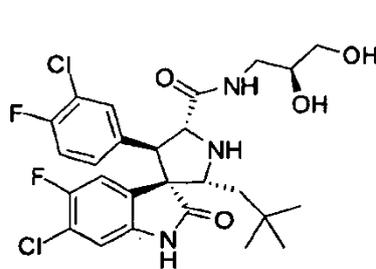
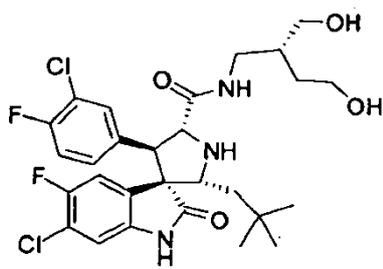
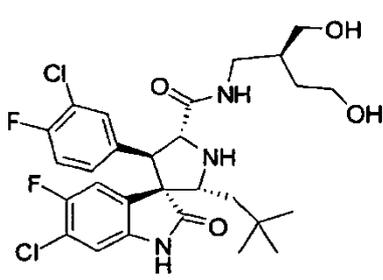
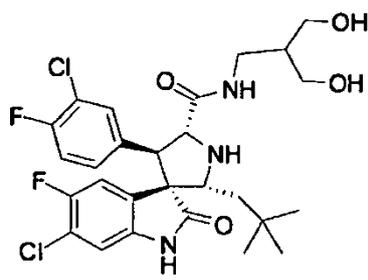
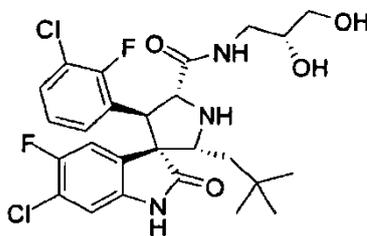
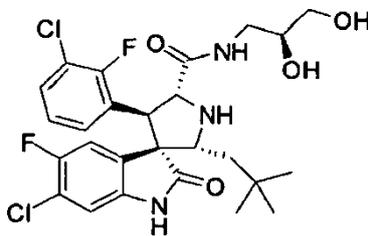
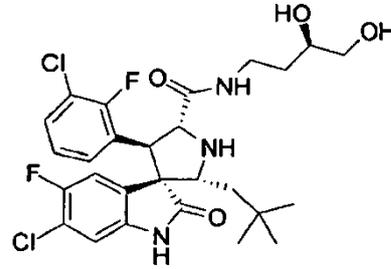
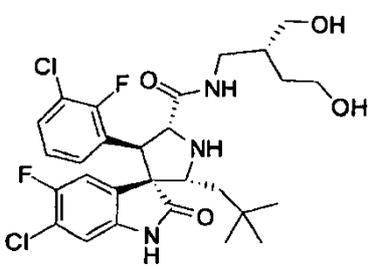
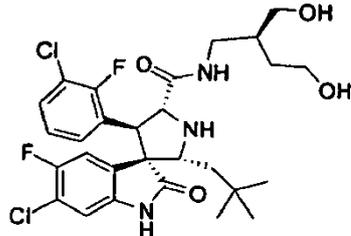
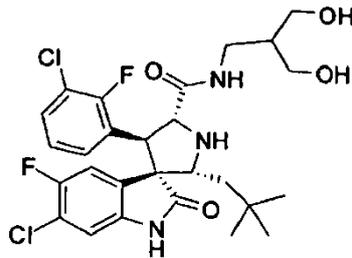
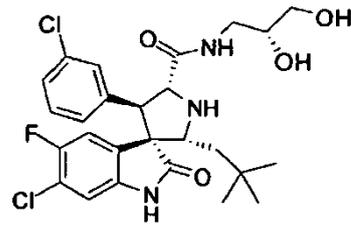
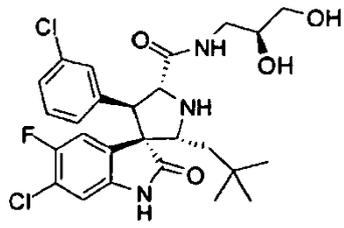


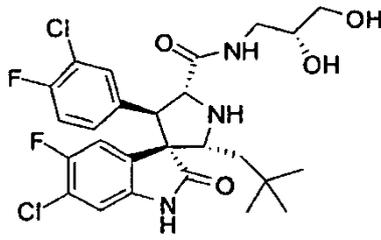






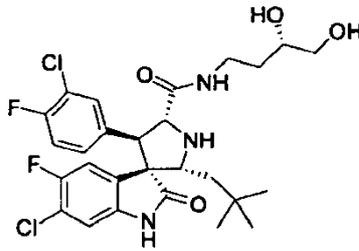






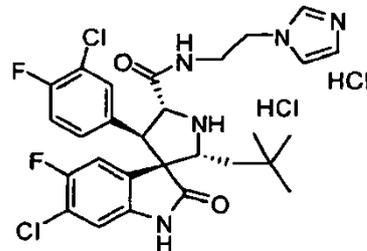
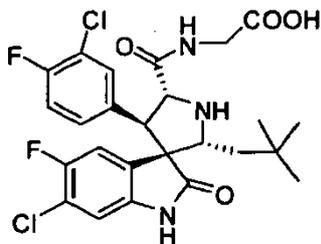
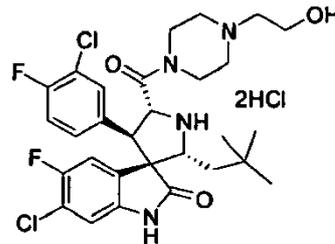
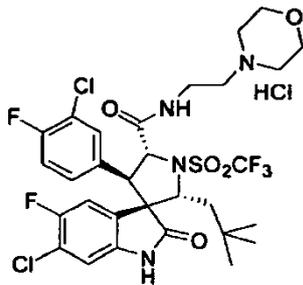
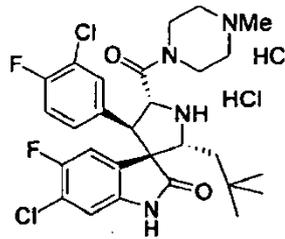
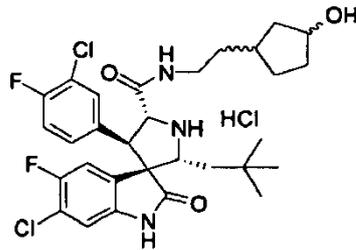
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

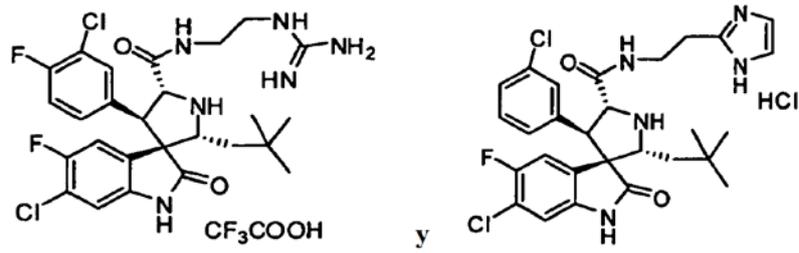
12. Un compuesto que es



5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

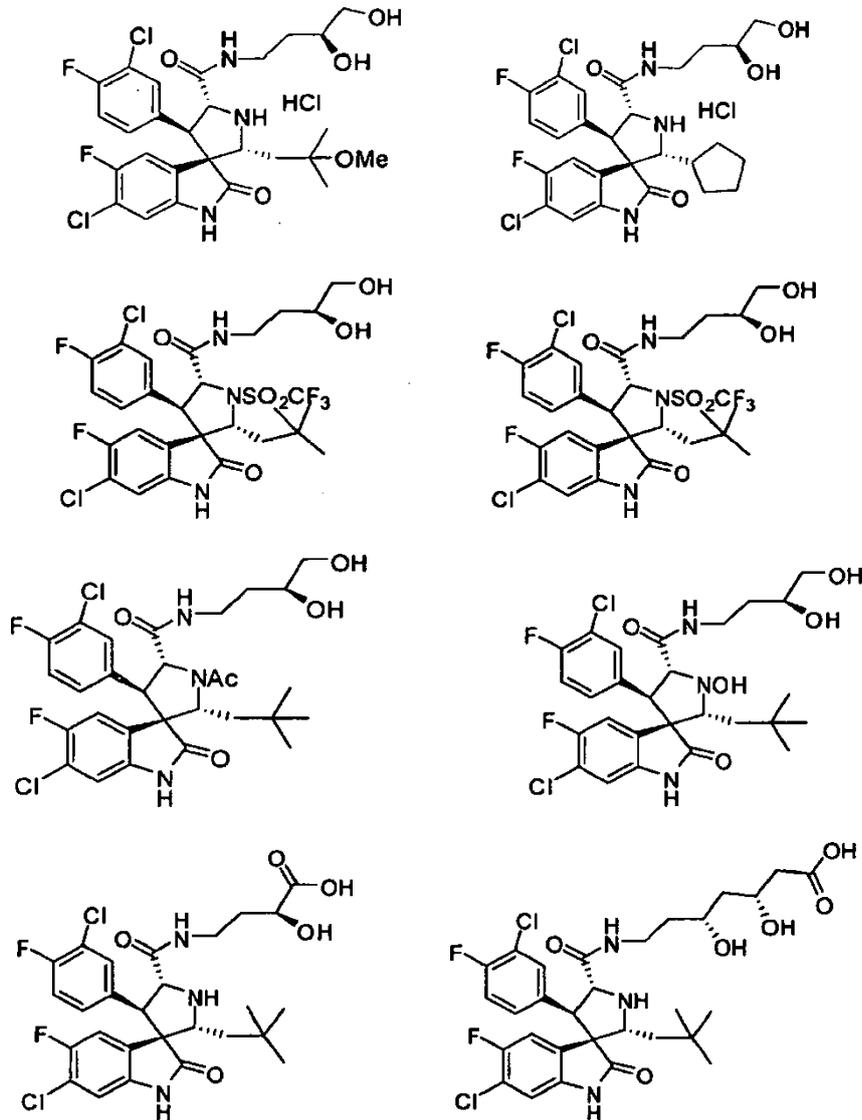
13. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

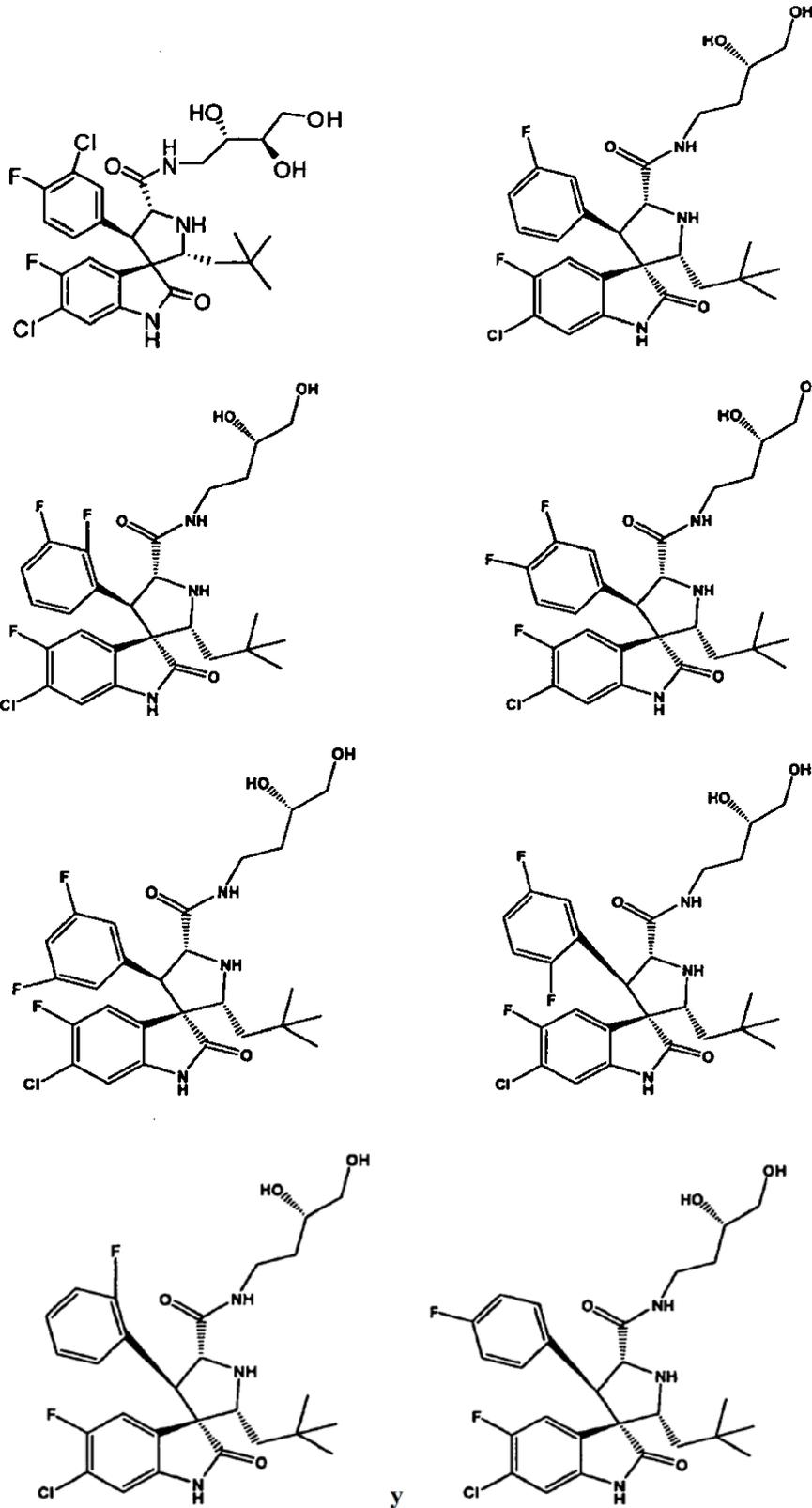




o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable diferente del mismo.

14. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:





- 5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable diferente del mismo.
15. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
16. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 para su uso en el tratamiento de cáncer.

17. El compuesto para su uso según la reivindicación 16, en el que dicho cáncer está seleccionado del grupo que consiste en cáncer de próstata y cáncer de colon.
18. El compuesto para su uso según la reivindicación 16, en el que dicho compuesto es para ser administrado con al menos un agente terapéutico adicional.
- 5 19. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 para su uso en el tratamiento de mucositis, estomatitis, xerostomía, un trastorno gastrointestinal o alopecia.