

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 493 466**

51 Int. Cl.:

C07D 295/14 (2006.01)

C07D 487/08 (2006.01)

C07D 491/08 (2006.01)

A61K 31/496 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.05.2006 E 06836066 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.06.2014 EP 1888550**

54 Título: **Promotores de la apoptosis**

30 Prioridad:

12.05.2005 US 680107 P

20.09.2005 US 718618 P

12.05.2006 US 432937

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

11.09.2014

73 Titular/es:

ABBVIE BAHAMAS LTD. (100.0%)
Sassoon House, Shirley Street & Victoria Avenue
New Providence, Nassau, BS

72 Inventor/es:

BRUNCKO, MILAN;
DING, HONG;
ELMORE, STEVEN W.;
KUNZER, AARON R.;
LYNCH, CHRISTOPHER L.;
MCCELLAN, WILLIAM J.;
PARK, CHEOL MIN;
SONG, XIAHONG y
WANG, XILU

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 493 466 T3

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

DESCRIPCIÓN

Promotores de la apoptosis

5 **Campo de la invención**

La presente invención comprende compuestos que inhiben la actividad de los miembros de la familia de proteínas antiapoptóticas Bcl-2, composiciones que contienen los compuestos y dichos compuestos para su uso en el tratamiento de enfermedades durante las cuales se expresa uno o más de un miembro de la familia de proteínas antiapoptóticas.

10 **Antecedentes de la invención**

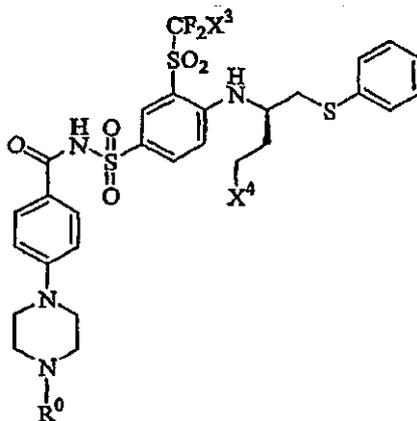
Los miembros de la familia de proteínas antiapoptóticas están asociados con una serie de enfermedades y, por tanto, están en investigación como posibles dianas farmacológicas terapéuticas. Dianas importantes para la terapia intervencionista son la familia Bcl-2 de proteínas, que incluyen, por ejemplo, Bcl-2, Bcl-X1 y Bcl-w. Recientemente, en la literatura se han notificado inhibidores de los miembros de la familia de Bcl-2, véase, por ejemplo, los documentos WO 2005/049594, US 6.720.338 y US 7.030.115. Aunque esta técnica enseña inhibidores que tienen una unión elevada a la enzima diana, este es el único de muchos parámetros que se debe considerar como un compuesto en investigación para un desarrollo farmacológico adicional o continuado. La presente invención está dirigida a una serie de compuestos que estimulan la apoptosis y que demuestran propiedades potenciadas e inesperadas con respecto a la potencia oral, la biodisponibilidad oral, la actividad farmacodinámica y/o la eficacia.

25 **Breve descripción de las figuras**

La FIG. 1 muestra antitumorigénesis comparativa del EJEMPLO 1, etopósido y combinaciones del mismo en el linfoma de linfocitos B.
 La FIG. 2 muestra antitumorigénesis comparativa del EJEMPLO 1, vincristina y combinaciones de la misma en el linfoma de linfocitos B.
 La FIG. 3 muestra antitumorigénesis comparativa del EJEMPLO 1, CHOP y combinaciones del mismo en el linfoma de linfocitos B.
 La FIG. 4 muestra antitumorigénesis comparativa del EJEMPLO 1, rituximab y combinaciones del mismo en el linfoma de linfocitos B.
 La FIG. 5 muestra antitumorigénesis comparativa del EJEMPLO 1, rapamicina y combinaciones del mismo en el linfoma de linfocitos B.
 La FIG. 6 muestra antitumorigénesis comparativa del EJEMPLO 1, R-CHOP y combinaciones del mismo en el linfoma de las células del manto.
 La FIG. 7 muestra antitumorigénesis comparativa del EJEMPLO 1, bortezomib y combinaciones del mismo en el linfoma de células del manto.

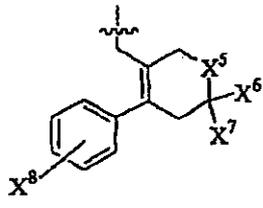
40 **Sumario de la invención**

Una realización de la presente invención comprende compuestos que tienen la fórmula (II)



(II),

45 y sales terapéuticamente aceptables de los mismos, donde X³ es Cl o F; X⁴ es azepan-1-ilo, morfolin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, N(CH₃)₂, N(CH₃)(CH(CH₃)₂), 7-azabicyclo[2.2.1]heptan-1-il o 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]hept-5-ilo, y R⁰ es



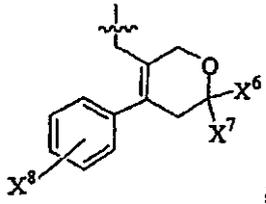
donde

X⁵ es CH₂, C(CH₃)₂ o CH₂CH₂;

X⁶ y X⁷ son ambos hidrógeno o son ambos metilo; y

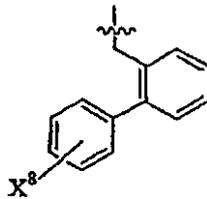
5 X⁸ es F, Cl, Br o I; o

X⁴ es azepan-1-ilo, morfolin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, N(CH₃)(CH(CH₃)₂) o 7-azabicyclo[2.2.1]heptan-1-ilo, y R⁰ es



o

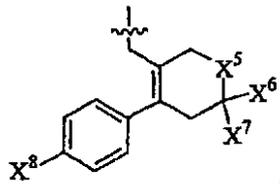
X⁴ es N(CH₃)₂ o morfolin-1-ilo y R⁰ es



10

Otra realización comprende compuestos que tienen la fórmula (II) y sales terapéuticamente aceptables de los mismos, donde X³ es Cl o F;

15 X⁴ es azepan-1-ilo, morfolin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, N(CH₃)₂, N(CH₃)(CH(CH₃)₂), 7-azabicyclo[2.2.1]heptan-1-il o 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]hept-5-ilo, y R⁰ es



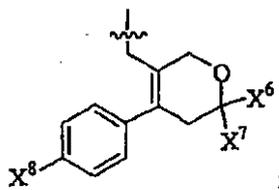
donde

X⁵ es CH₂, C(CH₃)₂ o CH₂CH₂;

X⁶ y X⁷ son ambos hidrógeno o son ambos metilo; y

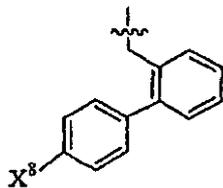
20 X⁸ es F, Cl, Br o I; o

X⁴ es azepan-1-ilo, morfolin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, N(CH₃)(CH(CH₃)₂) o 7-azabicyclo[2.2.1]heptan-1-ilo y R⁰ es



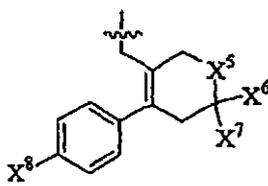
o

X⁴ es N(CH₃)₂ o morfolin-1-ilo y R⁰ es



Otra realización más comprende compuestos que tienen la fórmula (II) y sales terapéuticamente aceptables de los mismos, donde X^3 es Cl o F;

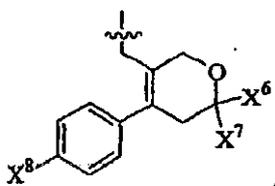
- 5 X^4 es azepan-1-ilo, morfolin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, $N(CH_3)_2$, $N(CH_3)(CH(CH_3)_2)$, 7-azabicyclo[2.2.1]heptan-1-ilo o 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]hept-5-ilo, y R^0 es



Donde X^5 es CH_2 , $C(CH_3)_2$ o CH_2CH_2 , y X^6 y X^7 son ambos hidrógeno o son ambos metilo; y X^8 es F, Cl, Br o I.

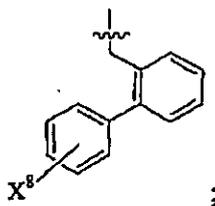
- 10 Otra realización más comprende compuestos que tienen la fórmula (II) y sales terapéuticamente aceptables de los mismos, donde X^3 es Cl o F;

X^4 es azepan-1-ilo, morfolin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, $N(CH_3)(CH(CH_3)_2)$ o 7-azabicyclo[2.2.1]heptan-1-ilo, R^0 es



donde X^6 y X^7 son ambos hidrógeno o son ambos metilo; y X^8 es F, Cl, Br o I.

- 15 Otra realización más comprende compuestos que tienen la fórmula (II) y sales terapéuticamente aceptables de los mismos, donde X^3 es Cl o F; X^4 es $N(CH_3)_2$ o morfolin-1-ilo; R^0 es

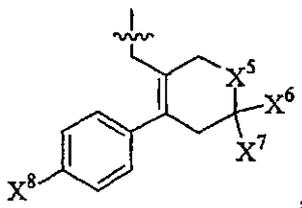


y

- 20 X^8 es F, Cl, Br o I.

Otra realización más comprende un compuesto que tiene la fórmula (II) y sales terapéuticamente aceptables de los mismos, donde

- 25 X^3 es F; X^4 es morfolin-1-ilo; R^0 es



donde X^5 es $C(CH_3)_2$; X^6 y X^7 son ambos metilo; y

X^8 es Cl.

- 30

- nil)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonil)benzenosulfonamida,
 N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-1-(fenilsulfanil)metil)-3-(pirrolidin-1-il)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonil)benzenosulfonamida,
 3-((cloro(difluoro)metil)sulfonil)-N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-
 5 4-(((1R)-1-(fenilsulfanil)metil)-3-(pirrolidin-1-il)propil)amino)benzenosulfonamida,
 N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4,-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonil)benzenosulfonamida,
 N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-(1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[
 2.2.1]hept-5-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonil)benzenosulfonamida,
 10 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)-1-piperazinil)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((denilsulfanil)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonil)benzenosulfonamida y
 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)-1-piperazinil)benzoil)-4-(((1R)-3-(4-morfolinil)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonil)benzenosulfonamida, y sales terapéuticamente aceptables de los mismos.
- 15 Otra realización más comprende composiciones para usar en el tratamiento de enfermedades durante las cuales se expresan una o más de una de la proteína antiapoptótica Bcl-X_i, la proteína antiapoptótica Bcl-2 o la proteína antiapoptótica Bcl-w, comprendiendo dicha composición un excipiente y una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto que tiene la fórmula (II).
- 20 Otra realización más comprende un compuesto que tiene la fórmula (II) para usar en el tratamiento de enfermedades en un paciente durante las cuales se expresan una o más de una de la proteína antiapoptótica Bcl-X_i, la proteína antiapoptótica Bcl-2 o la proteína antiapoptótica Bcl-w, administrando al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto que tiene la fórmula (II).
- 25 Otra realización más comprende composiciones que comprenden un excipiente y una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto que tiene la fórmula (II) para usar en el tratamiento de enfermedades del crecimiento celular anormal y/o la apoptosis mal regulada, tal como cáncer, mesotelioma, cáncer de vejiga, cáncer de páncreas, cáncer de piel, cáncer de cabeza o cuello, melanoma cutáneo o intraocular, cáncer de ovarios, cáncer de mama, cáncer de útero, carcinoma de las trompas de Falopio, carcinoma del endotelio, carcinoma del cuello uterino, carcinoma de la vagina, carcinoma de la vulva, cáncer de huesos, cáncer de ovarios, cáncer cervical, cáncer de colon, cáncer de recto, cáncer de la región anal, cáncer de estómago, cáncer gastrointestinal (gástrico, colorrectal y duodenal), leucemia Infocítica crónica, cáncer de esófago, cáncer del intestino delgado, cáncer del sistema endocrino, cáncer de la glándula tiroides, cáncer de la glándula paratiroides, cáncer de la glándula suprarrenal, sarcoma de tejidos blandos, cáncer de la uretra, cáncer del pene, cáncer de testículos, cáncer hepatocelular (hepático y del conducto biliar), tumor primario o secundario del sistema nervioso central, tumor cerebral primario o secundario, enfermedad de Hodgkin, leucemia aguda o crónica, leucemia mieloide crónica, linfomas linfocíticos, leucemia linfoblástica, linfoma folicular, neoplasias malignas linfoides de origen en linfocitos T o linfocitos B, melanoma, mieloma múltiple, cáncer oral, cáncer de ovarios, cáncer pulmonar macrocítico, cáncer de próstata, cáncer pulmonar microcítico, cáncer de riñón y uréter, carcinoma de células renales, carcinoma de la pelvis renal, neoplasias del sistema nervioso central, linfoma primario del sistema nervioso central, linfoma no Hodgkin, , tumores del eje espinal, glioma cerebral, adenoma hipofisario, cáncer adrenocortical, cáncer de la vesícula biliar, cáncer del bazo, colangiocarcinoma, fibrosarcoma, neuroblastoma, retinoblastoma o una combinación de los mismos.
- 30
 35
 40
- 45 Otra realización más comprende los compuestos que tienen la fórmula (II) para usar en el tratamiento de mesotelioma, cáncer de vejiga, cáncer de páncreas, cáncer de piel, cáncer de cabeza o cuello, melanoma cutáneo o intraocular, cáncer de ovarios, cáncer de mama, cáncer de útero, carcinoma de las trompas de Falopio, carcinoma del endotelio, carcinoma del cuello uterino, carcinoma de la vagina, carcinoma de la vulva, cáncer de huesos, cáncer de ovarios, cáncer cervical, cáncer de colon, cáncer de recto, cáncer de la región anal, cáncer de estómago, cáncer gastrointestinal (gástrico, colorrectal y duodenal), leucemia Infocítica crónica, cáncer de esófago, cáncer del intestino delgado, cáncer del sistema endocrino, cáncer de la glándula tiroides, cáncer de la glándula paratiroides, cáncer de la glándula suprarrenal, sarcoma de tejidos blandos, cáncer de la uretra, cáncer del pene, cáncer de testículos, cáncer hepatocelular (hepático y del conducto biliar), tumor primario o secundario del sistema nervioso central, tumor cerebral primario o secundario, enfermedad de Hodgkin, leucemia aguda o crónica, leucemia mieloide crónica, linfomas linfocíticos, leucemia linfoblástica, linfoma folicular, neoplasias malignas linfoides de origen en linfocitos T o linfocitos B, melanoma, mieloma múltiple, cáncer oral, cáncer de ovarios, cáncer pulmonar macrocítico, cáncer de próstata, cáncer pulmonar microcítico, cáncer de riñón y uréter, carcinoma de células renales, carcinoma de la pelvis renal, neoplasias del sistema nervioso central, linfoma primario del sistema nervioso central, linfoma no Hodgkin, , tumores del eje espinal, glioma cerebral, adenoma hipofisario, cáncer adrenocortical, cáncer de la vesícula biliar, cáncer del bazo, colangiocarcinoma, fibrosarcoma, neuroblastoma, retinoblastoma o una combinación de uno o más de los cánceres citados anteriormente administrando una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto que tiene la fórmula (II).
- 50
 55
 60
- 65 Otra realización más comprende composiciones que comprenden un excipiente y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto que tiene la fórmula (II) para usar en el tratamiento de cáncer de vejiga, cáncer cerebral, cáncer de mama, cáncer de médula ósea, cáncer cervical, leucemia linfocítica crónica, cáncer colorrectal, cáncer de esófago, cáncer hepatocelular, leucemia linfoblástica, linfoma folicular, neoplasias malignas linfoides de origen en

linfocitos T o en linfocitos B, melanoma, leucemia mielógena, mieloma, cáncer oral, cáncer de ovarios, cáncer pulmonar macrocítico, cáncer de próstata, cáncer pulmonar microcítico y cáncer de bazo.

5 Otra realización más comprende un compuesto que tiene la fórmula (II) para usar en el tratamiento de cáncer de vejiga, cáncer cerebral, cáncer de mama, cáncer de médula ósea, cáncer cervical, leucemia linfocítica crónica, cáncer colorrectal, cáncer de esófago, cáncer hepatocelular, leucemia linfoblástica, linfoma folicular, neoplasias malignas linfoides de origen en linfocitos T o en linfocitos B, melanoma, leucemia mielógena, mieloma, cáncer oral, cáncer de ovarios, cáncer pulmonar macrocítico, cáncer de próstata, cáncer pulmonar microcítico y cáncer de bazo en un paciente administrando al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto que tiene la fórmula (II).

10 Otra realización más comprende composiciones que comprenden un excipiente y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto que tiene la fórmula (II) y una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente terapéutico adicional o más de un agente terapéutico adicional para usar en el tratamiento de enfermedades en un paciente durante las cuales se expresan uno o más de una proteína antiapoptótica Bcl-X_i, proteína antiapoptótica Bcl-2 o proteína antiapoptótica Bcl-w.

15 Otra realización más comprende un compuesto que tiene la fórmula (II) una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente terapéutico adicional o más de un agente terapéutico adicional para usar en el tratamiento de enfermedades en un paciente durante las cuales se expresan uno o más de una proteína antiapoptótica Bcl-X_i, proteína antiapoptótica Bcl-2 o proteína antiapoptótica Bcl-w, administrando al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente terapéutico adicional o más de un agente terapéutico adicional.

20 Otra realización más comprende composiciones que comprenden un excipiente y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto que tiene la fórmula (II) y un agente terapéutico adicional o más de un agente terapéutico adicional para usar en el tratamiento de mesotelioma, cáncer de vejiga, cáncer de páncreas, cáncer de piel, cáncer de cabeza o cuello, melanoma cutáneo o intraocular, cáncer de ovarios, cáncer de mama, cáncer de útero, carcinoma de las trompas de Falopio, carcinoma del endotelio, carcinoma del cuello uterino, carcinoma de la vagina, carcinoma de la vulva, cáncer de huesos, cáncer de ovarios, cáncer cervical, cáncer de colon, cáncer de recto, cáncer de la región anal, cáncer de estómago, cáncer gastrointestinal (gástrico, colorrectal y duodenal), leucemia linfocítica crónica, cáncer de esófago, cáncer del intestino delgado, cáncer del sistema endocrino, cáncer de la glándula tiroidea, cáncer de la glándula paratiroides, cáncer de la glándula suprarrenal, sarcoma de tejidos blandos, cáncer de la uretra, cáncer del pene, cáncer de testículos, cáncer hepatocelular (hepático y del conducto biliar), tumor primario o secundario del sistema nervioso central, tumor cerebral primario o secundario, enfermedad de Hodgkin, leucemia aguda o crónica, leucemia mielóide crónica, linfomas linfocíticos, leucemia linfoblástica, linfoma folicular, neoplasias malignas linfoides de origen en linfocitos T o linfocitos B, melanoma, mieloma múltiple, cáncer oral, cáncer de ovarios, cáncer pulmonar macrocítico, cáncer de próstata, cáncer pulmonar microcítico, cáncer de riñón y uréter, carcinoma de células renales, carcinoma de la pelvis renal, neoplasias del sistema nervioso central, linfoma primario del sistema nervioso central, linfoma no Hodgkin, , tumores del eje espinal, glioma cerebral, adenoma hipofisario, cáncer adrenocortical, cáncer de la vesícula biliar, cáncer del bazo, colangiocarcinoma, fibrosarcoma, neuroblastoma, retinoblastoma o uno o más de los cánceres citados anteriormente.

25 Otra realización más comprende un compuesto que tiene fórmula (II) y un agente terapéutico adicional o más de un agente terapéutico adicional para usar en el tratamiento de mesotelioma, cáncer de vejiga, cáncer de páncreas, cáncer de piel, cáncer de cabeza o cuello, melanoma cutáneo o intraocular, cáncer de ovarios, cáncer de mama, cáncer de útero, carcinoma de las trompas de Falopio, carcinoma del endotelio, carcinoma del cuello uterino, carcinoma de la vagina, carcinoma de la vulva, cáncer de huesos, cáncer de ovarios, cáncer cervical, cáncer de colon, cáncer de recto, cáncer de la región anal, cáncer de estómago, cáncer gastrointestinal (gástrico, colorrectal y duodenal), leucemia linfocítica crónica, cáncer de esófago, cáncer del intestino delgado, cáncer del sistema endocrino, cáncer de la glándula tiroidea, cáncer de la glándula paratiroides, cáncer de la glándula suprarrenal, sarcoma de tejidos blandos, cáncer de la uretra, cáncer del pene, cáncer de testículos, cáncer hepatocelular (hepático y del conducto biliar), tumor primario o secundario del sistema nervioso central, tumor cerebral primario o secundario, enfermedad de Hodgkin, leucemia aguda o crónica, leucemia mielóide crónica, linfomas linfocíticos, leucemia linfoblástica, linfoma folicular, neoplasias malignas linfoides de origen en linfocitos T o linfocitos B, melanoma, mieloma múltiple, cáncer oral, cáncer de ovarios, cáncer pulmonar macrocítico, cáncer de próstata, cáncer pulmonar microcítico, cáncer de riñón y uréter, carcinoma de células renales, carcinoma de la pelvis renal, neoplasias del sistema nervioso central, linfoma primario del sistema nervioso central, linfoma no Hodgkin, , tumores del eje espinal, glioma cerebral, adenoma hipofisario, cáncer adrenocortical, cáncer de la vesícula biliar, cáncer del bazo, colangiocarcinoma, fibrosarcoma, neuroblastoma, retinoblastoma o uno o más de los cánceres citados anteriormente en un paciente, administrando al mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto que tiene la fórmula (II) y un agente terapéutico adicional o más de un agente terapéutico adicional.

30 Otra realización más comprende un compuesto que tiene fórmula (II) y uno o más de uno de etopósido, vincristina, CHOP, rituximab, rapamicina, R-CHOP o bortezomib para usar en el tratamiento de mesotelioma, cáncer de vejiga, cáncer de páncreas, cáncer de piel, cáncer de cabeza o cuello, melanoma cutáneo o intraocular, cáncer de ovarios, cáncer de mama, cáncer de útero, carcinoma de las trompas de Falopio, carcinoma del endotelio, carcinoma del cuello uterino, carcinoma de la vagina, carcinoma de la vulva, cáncer de huesos, cáncer de ovarios, cáncer cervical, cáncer

de colon, cáncer de recto, cáncer de la región anal, cáncer de estómago, cáncer gastrointestinal (gástrico, colorrectal y duodenal), leucemia Infocítica crónica. cáncer de esófago, cáncer del intestino delgado, cáncer del sistema endocrino, cáncer de la glándula tiroides, cáncer de la glándula paratiroides, cáncer de la glándula suprarrenal, sarcoma de tejidos blandos, cáncer de la uretra, cáncer del pene, cáncer de testículos, cáncer hepatocelular (hepático y del conducto biliar), tumor primario o secundario del sistema nervioso central, tumor cerebral primario o secundario, enfermedad de Hodgkin, leucemia aguda o crónica, leucemia mieloides crónica, linfomas linfocíticos, leucemia linfoblástica, linfoma folicular, neoplasias malignas linfoides de origen en linfocitos T o linfocitos B, melanoma, mieloma múltiple, cáncer oral, cáncer de ovarios, cáncer pulmonar macrocítico, cáncer de próstata, cáncer pulmonar microcítico, cáncer de riñón y uréter, carcinoma de células renales, carcinoma de la pelvis renal, neoplasias del sistema nervioso central, linfoma primario del sistema nervioso central, linfoma no Hodgkin, , tumores del eje espinal, glioma cerebral, adenoma hipofisario, cáncer adrenocortical, cáncer de la vesícula biliar, cáncer del bazo, colangiocarcinoma, fibrosarcoma, neuroblastoma, retinoblastoma o uno o más de los cánceres citados anteriormente en un paciente, administrando al mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto que tiene la fórmula (II) y uno o más de uno de etopósido, vincristina, CHOP, rituximab, rapamicina, R-CHOP o bortezomib.

Otra realización más comprende un compuesto que tiene fórmula (II) y etopósido para usar en el tratamiento del linfoma de linfocitos B en un paciente administrándole al mismo cantidades terapéuticamente eficaces de un compuesto que tiene la fórmula (II) y etopósido.

Otra realización más comprende un compuesto que tiene fórmula (II) y vincristina para usar en el tratamiento del linfoma de linfocitos B en un paciente administrándole al mismo cantidades terapéuticamente eficaces de un compuesto que tiene la fórmula (II) y vincristina.

Otra realización más comprende un compuesto que tiene fórmula (II) y CHOP para usar en el tratamiento del linfoma de linfocitos B en un paciente administrándole al mismo cantidades terapéuticamente eficaces de un compuesto que tiene la fórmula (II) y CHOP.

Otra realización más comprende un compuesto que tiene fórmula (II) y rituximab para usar en el tratamiento del linfoma de linfocitos B en un paciente administrándole al mismo cantidades terapéuticamente eficaces de un compuesto que tiene la fórmula (II) y rituximab.

Otra realización más comprende un compuesto que tiene fórmula (II) y rapamicina para usar en el tratamiento del linfoma de linfocitos B en un paciente administrándole al mismo cantidades terapéuticamente eficaces de un compuesto que tiene la fórmula (II) y rapamicina.

Otra realización más comprende un compuesto que tiene fórmula (II) y R-CHOP para usar en el tratamiento del linfoma de células del manto en un paciente administrándole al mismo cantidades terapéuticamente eficaces de un compuesto que tiene la fórmula (II) y R-CHOP.

Otra realización más comprende un compuesto que tiene fórmula (II) y bortezomib para usar en el tratamiento del linfoma de las células del manto en un paciente administrándole al mismo cantidades terapéuticamente eficaces de un compuesto que tiene la fórmula (II) y bortezomib.

Descripción detallada de la invención

Los restos variables de compuestos del presente documento se representan con identificadores (letras en mayúscula con superíndices numéricos y/o alfabéticos) y pueden abarcarse específicamente.

Se pretende entender que se mantienen las valencias adecuadas para todos los restos y combinaciones de los mismos y que los restos monovalentes que tienen más de un átomo están unidos a través de sus extremos a la izquierda.

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

El término "antitumorogénesis" como se usa en el presente documento, significa reducción del crecimiento tumoral.

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

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

Los compuestos de la presente invención también pueden existir como tautómeros o mezclas en equilibrio de los mismos, en los que un protón de un compuesto se desplaza de un átomo a otro. Ejemplos de tautómeros incluyen ceto-enol, fenol—ceto, oxima-nitroso, nitro-acido, imina-enamina y similares.

Los compuestos que tienen la fórmula (II) (que tienen restos NH, C(O)OH, OH o SH pueden tener unidos a los mismos restos que forman profármacos. Los restos que forman profármacos se eliminan por procesos metabólicos y liberan los compuestos que tienen NH, C(O)OH, OH o SH liberados *in vivo*. Los profármacos son útiles para ajustar propiedades farmacocinéticas de los compuestos tales como la solubilidad, y/o la hidrofobicidad, la absorción en el tracto gastrointestinal, la biodisponibilidad, la penetración en tejido y la velocidad de eliminación de un compuesto.

Los metabolitos de compuestos que tienen fórmula (II), producidos por procesos metabólicos *in vitro* o *in vivo*, también pueden tener utilidad para tratar enfermedades asociadas con la expresión de un miembro de la familia de proteínas anti-apoptóticas tales como la proteína Bcl- X_i , la proteína Bcl-2 o la proteína Bcl-w.

Los compuestos que tienen la fórmula (II) también pueden estar radiomarcados con un isótopo radioactivo, tal como un isótopo radioactivo de carbono (es decir, ^{13}C), hidrógeno (es decir, ^3H), nitrógeno (es decir, ^{15}N), fósforo (es decir, ^{32}P), azufre (es decir, ^{35}S) o yodo (es decir, ^{125}I). Los isótopos radioactivos se pueden incorporar en los compuestos que tienen la fórmula (II) haciendo reaccionar los mismos y un agente derivado radioactivo o incorporando un intermedio radiomarcado en su síntesis. Los compuestos radiomarcados de fórmula (II) son útiles para aplicaciones tanto pronósticas como diagnósticas, así como para pruebas de imagen *in vivo* e *in vitro*.

Determinados compuestos precursores que pueden metabolizarse *in vitro* o *in vivo* para formar los compuestos que tienen la fórmula (II) también pueden tener utilidad para tratar enfermedades asociadas con la expresión de un miembro de la familia de proteínas anti-apoptóticas tales como la proteína Bcl- X_i , la proteína Bcl-2 o la proteína Bcl.

Los compuestos que tienen la fórmula (II) pueden existir en forma de sales de adición de ácidos, sales de adición básicas o zwitteriones. Las sales de los compuestos que tienen la fórmula (II) se preparan durante su aislamiento o después de su purificación. Las sales de adición de ácidos son las obtenidas a partir de la reacción de un compuesto que tiene la fórmula (II) con un ácido. De acuerdo con lo anterior, las sales, que incluyen las sales acetato, adipato, alginato, bicarbonato, citrato, aspartato, benzoato, benzenosulfonato (besilato), bisulfato, butirato, alcanforato, alcanforsulfonato, digluconato, formiato, fumarato, glicerofosfato, glutamato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, lactobionato, lactato, maleato, metilenosulfonato, metanosulfonato, naftilenosulfonato, nicotinato, oxalato, pamoato, pectinato, persulfato, fosfato, picrato, propionato, succinato, tartrato, tiocianato, tricloroacético, trifluoroacético, para-toluenosulfonato y undecanoato de los compuestos que tienen la fórmula (II) pretenden incluirse en la presente invención. Las sales de adición básicas de compuestos son las obtenidas a partir de la reacción de los compuestos que tienen la fórmula (II) con el bicarbonato, carbonato, hidróxido, o fosfato de cationes, tales como litio, sodio, potasio, calcio y magnesio.

Los compuestos que tienen fórmula (II) pueden administrarse, por ejemplo, por vía bucal, oftálmica, oral, osmótica, parenteral (intramuscular, intraperitoneal, intraesternal, intravenosa, subcutánea), rectal, tópica, transdérmica, vaginal e intraarterial, así como mediante inyección intraarticular, infusión, y colocación en el cuerpo, tal como, por ejemplo, la vasculatura por medio de, por ejemplo, una endoprótesis vascular.

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

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

Los excipientes para la preparación de composiciones que comprenden un compuesto que tiene fórmula (II) para administrar por vía oral incluyen agar, ácido alginico, hidróxido de aluminio, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, 1, 3-butilenglicol, carbómeros, aceite de ricino, celulosa, acetato de celulosa, manteca de cacao, almidón de maíz, aceite

de maíz, aceite de semilla de algodón, crospovidona, diglicéridos, etanol, etil celulosa, laurato de etilo, oleato de etilo, ésteres de ácidos grasos, gelatina, aceite de germen, glucosa, glicerol, aceite de cacahuete, hidroxipropilmetil celulosa, isopropanol, solución salina isotónica, lactosa, hidróxido de magnesio, estearato de magnesio, malta, manitol, monoglicéridos, aceite de oliva, aceite de cacahuete, sales de fosfato potásico, almidón de patata, povidona, propilenglicol, solución de Ringer, aceite de cártamo, aceite de sésamo, carboximetil celulosa sódica, sales de fosfato sódico, lauril sulfato sódico, sorbitol sódico, aceite de soja, ácidos esteáricos, fumarato de estearilo, sacarosa, tensioactivos, talco, goma de tragacanto, tetrahidrofurfuril alcohol, triglicéridos, agua, mezclas de los mismos y similares. Los excipientes para la preparación de composiciones que comprenden un compuesto que tiene fórmula (II) para administrarse por vía oftálmica u oral incluyen, entre otros, 1, 3-butilenglicol, aceite de ricino, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, etanol, ésteres de ácidos grasos de sorbitán, aceite de germen, aceite de cacahuete, glicerol, isopropanol, aceite de oliva, polietilenglicoles, propilenglicol, aceite de sésamo, agua, mezclas de los mismos y similares. Los excipientes para la preparación de composiciones que comprenden un compuesto que tiene fórmula (II) a administrarse por vía osmótica incluyen clorofluorohidrocarburos, etanol, agua, mezclas de los mismos y similares. Los excipientes para la preparación de composiciones que comprenden un compuesto que tiene fórmula (II) para administrarse por vía parenteral incluyen, por ejemplo, 1, 3-butanodiol, aceite de ricino, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, dextrosa, aceite de germen, aceite de cacahuete, liposomas, ácido oleico, aceite de oliva, aceite de cacahuete, solución de Ringer, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de soja, U.S.P. o solución isotónica de cloruro sódico, agua, mezclas de los mismos y similares. Los excipientes para la preparación de composiciones que comprenden un compuesto que tiene fórmula (II) para administrar por vía rectal o vaginal incluyen manteca de cacao, polietilenglicol, cera, mezclas de los mismos y similares.

La presente invención también comprende una composición farmacéutica que comprende un compuesto que tiene la fórmula (II) y una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más de uno agente terapéutico adicional o radiación ionizante para usar en el tratamiento de enfermedades que implican crecimiento celular anormal y/o apoptosis mal regulada, tal como cáncer, en un paciente administrándole una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica que comprende un compuesto que tiene la fórmula (II) y una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más de uno agente terapéutico adicional o radiación ionizante.

Las composiciones de un compuesto que tiene la fórmula (II) y uno o más de uno agente terapéutico adicional o radiación ionizante se pueden administrar a un paciente usando cualquier régimen de dosificación y/o posológico deseado.

Los compuestos que tienen la fórmula (II) se pueden administrar con uno o más de uno agente terapéutico adicional, donde los agentes terapéuticos adicionales incluyen radiación ionizante o agentes quimioterapéuticos, en los que los agentes quimioterapéuticos incluyen carboplatino, cisplatino, ciclofosfamida, dacarbazina, dexametasona, docetaxel, doxorubicina, etopósido, fludarabina, irinotecán, CHOP (C: Cytosan® (ciclofosfamida); H: Adriamycin® (hidroxidoxorubicina); O: Vincristina (Oncovin®); P: prednisona), paclitaxel, rapamicina, Rituxin® (rituximab), vincristina y similares.

También cabe esperar que los compuestos que tienen la fórmula (II) sean útiles como agentes quimioterapéuticos en combinación con agentes terapéuticos que incluyen inhibidores de la angiogénesis, agentes antiproliferativos, inhibidores de quinasas, inhibidores del receptor tirosina quinasa, inhibidores de la aurora quinasa, inhibidores de la quinasa de tipo polo, inhibidores de la quinasa bcr-abl, inhibidores del factor de crecimiento, inhibidores de la COX-2, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), agentes antimicóticos, agentes alquilantes, antimetabolitos, antibióticos intercalantes, agentes que contienen platino, inhibidores del factor de crecimiento, radiación ionizante, inhibidores del ciclo celular, enzimas, inhibidores de la topoisomerasa, modificadores de la respuesta biológica, sustancias inmunológicas, anticuerpos, terapias hormonales, alcaloides vegetales retinoides/deltoides, inhibidores del proteasoma, inhibidores de HSP-90, inhibidores de la histona desacetilasa (HDAC), análogos de purina, análogos de pirimidinas, inhibidores de la MEK, inhibidores de CDK, inhibidores del receptor ErbB2, inhibidores de mTOR y combinaciones de los mismos, así como otros agentes antitumorales.

Inhibidores de la angiogénesis incluyen inhibidores de EGFR, inhibidores de PDGFR, inhibidores de VEGFR, inhibidores de TIE2, inhibidores de IGF1R, inhibidores de la matriz metaloproteínasa 2 (MMP-2), inhibidores de la matriz metaloproteínasa 9 (MMP-9), análogos de la trombospondina tales como trombospondina 1 y N-Ac-Sar-Gly-Val-D-alloIle-Thr-Nva-Ile-Arg-Pro-NHCH₂CH₃ o una sal de los mismos, y análogos de N-Ac-Sar-Gly-Val-D-alloIle-Thr-Nva-Ile-Arg-Pro-NHCH₂CH₃ tales como N-Ac-GlyVal-D-alle-Ser-Gln-Ile-Arg-ProNHCH₂CH₃ o una sal de los mismos.

Ejemplos de inhibidores de EGFR incluyen Iressa (gefitinib), Tarceva (erlotinib o OSI-774), Erbitux (cetuximab), EMD-7200, ABX-EGF, HR3, anticuerpos IgA, TP-38 (IVAX), proteína de fusión EGFR, vacuna EGF, anti-EGFR inmunoliposomas y Tykerb (lapatinib).

Ejemplos de inhibidores de PDGFR incluyen CP-673,451 y CP-868596.

Ejemplos de inhibidores de VEGFR incluyen Avastin (bevacizumab), Sutent (sunitinib, SU11248), Nexavar (sorafenib, BAY43-9006), CP-547,632, axitinib (AG13736), Zactima (vandetanib, ZD-6474), AEE788, AZD-2171, VEGF trap,

ES 2 493 466 T3

Vatalanib (PTK-787, ZK-222584), Macugen, IM862, Pazopanib (GW786034), ABT-869 y angiozima.

Ejemplos de análogos de trombospondina incluyen TSP-1 y ABT-510.

5 Ejemplos de inhibidores de la aurora quinasa incluyen VX-680, AZD-1152 y MLN-8054.

Ejemplos de inhibidores de la quinasa de tipo polo incluyen BI-2536.

10 Ejemplos de inhibidores de la bcr-abl quinasa incluyen Gleevec (imatinib) y Dasatinib (BMS354825).

Ejemplos de agentes que contienen platino incluyen cisplatino, Paraplatin (carboplatino), eptaplatino, lobaplatino, nedaplatino, Eloxatin (oxaliplatino) o satraplatino.

15 Ejemplos de inhibidores de mTOR incluyen CCI-779, rapamicina, temsirolimus, everolimus, RAD001, y AP-23573.

Ejemplos de inhibidores de HSP-90 incluyen geldanamicina, radicicol, 17-AAG, KOS-953, 17-DMAG, CNF-101, CNF-1010, 17-AAG-nab, NCS-683664, Mycograb, CNF-2024, PU3, PU24FC1, VER49009, IPI-504, SNX-2112 y STA-9090.

20 Ejemplos de inhibidores de la histona desacetilasa (HDAC) incluyen ácido suberoilánilida hidroxámico (SAHA), MS-275, ácido valproico, TSA, LAQ-824, Trapoxin, y Depsipeptide.

Ejemplos de inhibidores de MEK incluyen PD325901, ARRY-142886, ARRY-438162 y PD98059

25 Ejemplos de inhibidores de CDK incluyen flavopiridol, MCS-5A, CVT-2584, seliciclib (CYC-202, R-roscovitina), ZK-304709, PHA-690509, BMI-1040, GPC-286199, BMS-387,032, PD0332991 y AZD-5438.

30 Ejemplos de inhibidores de COX-2 incluyen CELEBREX™ (celecoxib), parecoxib, deracoxib, ABT-963, MK-663 (etoricoxib), COX-189 Lumiracoxib), BMS347070, RS 57067, NS-398, Bextra (valdecoxib), paracoxib, Vioxx (rofecoxib), SD- 8381, 4-Metil-2-(3,4-dimetilfenil)-1-(4-sulfamoilo-fenil)-1H-pirrol, T-614, JTE-522, S-2474, SVT-2016, CT-3, SC-58125 y Arcoxia (etoricoxib).

35 Ejemplos de fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) incluyen Salsalate (Amigesic), Diflunisal (Dolobid), Ibuprofeno (Motrin), Ketoprofeno (Orudis), Nabumetona (Relafen), Piroxicam (Feldene), Naproxeno (Aleve, Naprosyn), Diclofenaco (Voltaren), Indometacina (Indocin), Sulindac (Clinoril), Tolmetina (Tolectin), Etodolaco (Lodine), Ketorolac (Toradol) y Oxaprozina (Daypro).

40 Ejemplos de inhibidores del receptor ErbB2 incluyen CP-724-714, CI-1033, (canertinib), Herceptin (trastuzumab), Omitarg (2C4, petuzumab), TAK-165, GW-572016 (lonafarnib), GW-282974, EKB-569, PI-166, dHER2 (vacuna HER2), APC8024 (vacuna HER2), anticuerpo biespecifico anti-HER/2neu, B7.her2lgG3, anticuerpos biespecificos trifuncionales AS HER2, mAB AR-209 y mAB 2B-1.

45 Ejemplos de agentes alquilantes incluyen n-óxido de mostaza de nitrógeno, ciclofosfamida, ifosfamida, trifosfamida, clorambucilo, melfalán, busulfán, mitobronitol, carboquona, tiotepa, ranimustina, nimustina, temozolomida, AMD- 473, altretamina, AP-5280, apaziquona, brostalicina, bendamustina, carmustina, estramustina, fotemustina, glufosfamida, KW-2170, mafosfamida, y mitolactol, carmustina (BCNU), lomustina (CCNU), Busulfán, Treosulfán, Decarbazina y Temozolomida.

50 Ejemplos de antimetabolitos incluyen metotrexato, 6-mercaptopurina ribósido, mercaptopurina, análogos de uracilo tales como 5-fluorouracilo (5-FU) solo o en combinación con leucovorina, tegafur, UFT, doxifluridina, carmofur, citarabina, citarabina ocfosfato, enocitabina, S-1, Alimta (premetrexed disódico, LY231514, MTA), Gemzar (gemcitabina), fludarabina, 5-azacitidina, capecitabina, cladribina, clofarabina, decitabina, eflomitina, etinilcitidina, citosina arabinósido, hidroxiiurea, TS-1, melfalán, nelarabina, nolatrexed, ocfosato, premetrexed disódico, pentostatina, pelitrexol, raltitrexed, triapina, trimetrexato, vidarabina, vincristina, vinorelbina, ácido micofenólico, tiazofurina, ribavirina, EICAR, hidroxiiurea y deferoxamina.

60 Ejemplos de antibióticos incluyen antibióticos intercalantes aclarubicina, actinomicinas tales como actinomicina D, amrubicina, annamicina, adriamicina, bleomicina a, bleomicina b, daunorubicina, doxorubicina, elsamitrucina, epirubicina, glarubicina, idarubicina, mitomicina C, nemorubicina, neocarzinostatina, peplomicina, pirarubicina, rebeccamicina, estimalamer, estreptozocina, valrubicina, zinostatina y combinaciones de los mismos.

65 Ejemplos de agentes inhibidores de la topoisomerasa incluyen uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste en aclarubicina, amonafida, belotecan, camptotecina, 10-hidroxycamptotecina, 9-aminocamptotecina, diflomotecán, irinotecán HCL (Camptosar), edotecarina, epirubicina (Ellence), etopósido, exatecán, gimitecán, lurtotecán, oratecina (Supergen), BN-80915, mitoxantrona, pirarubicina, pixantrona, rubitecán, sobuzoxana, SN-38, taflupósido y topotecán.

Ejemplos de anticuerpos incluyen Rituximab, Cetuximab, Bevacizumab, Trastuzumab, anticuerpos específicos de CD40 y anticuerpos específicos del IGF1R,

5 Ejemplos de terapias hormonales incluyen exemestano (Aromasin), leuprolido acetato, anastrozol (Arimidex), fosrelina (Zoladex), goserelina, doxecaliferol, fadrozol, formestano, citrato de tamoxifeno (tamoxifeno), Casodex, Abarelix, Trelstar, finasterida, fulvestrant, toremifeno, raloxifeno, lasofoxifeno, letrozol, flutamida, bicalutamida, megesterol, mifepristona, nilutamida, dexametasona, predisona y otros glucocorticoides.

10 Ejemplos de retinoides/deltoides incluyen seocalcitol (EB 1089, CB 1093), lexacalcitrol (KH 1060), fenretinida, Aliretinoin, Bexaroteno y LGD-1550.

Ejemplos de alcaloides vegetales incluyen vincristina, vinblastina, vindesina y vinorelbina.

15 Ejemplos de inhibidores del proteasoma incluyen bortezomib (Velcade), MG132, NPI-0052 y PR-171.

20 Ejemplos de sustancias inmunológicas incluyen interferones y otros numerosos agentes potenciadores del sistema inmunológico. Interferones incluyen interferón alfa, interferón alfa-2a, interferón alfa-2b, interferón beta, interferón gamma-1a, interferón gamma-1 b (Actimmune) o interferón gamma-nl y combinaciones de los mismos. Otros agentes incluyen filgrastim, lentinan, sizofilan, TheraCys, ubenimex, WF-10, aldesleukina, alemtuzumab, BAM-002, decarbazina, daclizumab, denileukina, gemtuzumab ozogamicina, ibritumomab, imiquimod, lenograstim, lentinan, vacuna del melanoma (Corixa), molgramostim, OncoVAC-CL, sargaramostim, tasonermin, teclukina, timalasina, tositumomab, Virulizin, Z-100, epratuzumab, mitumomab, oregovomab, pentumomab (Y-muHMFG1), Provenge (Dendreon), CTLA4 (antígeno 4 del linfocito citotóxico) anticuerpos y agentes capaces de bloquear el CTLA4 tales como MDX-010.

25 Ejemplos de modificadores de la respuesta biológica son agentes que modifican los mecanismos de defensa de los organismos vivos o respuestas biológicas, tales como supervivencia, crecimiento o diferenciación de células de tejidos para dirigirlos a tener actividad antitumoral. Dichos agentes incluyen krestina, lentinan, sizofiran, picibanil y ubenimex.

30 Ejemplos de análogos de pirimidina incluyen 5-Fluorouracilo, Floxuridina, Doxifluridina, Ratitrexed, citarabina (ara C), Citosina arabinósido, Fludarabina y Gemcitabina.

Ejemplos de análogos de purina incluyen mercaptopurina y tioguanina.

35 Ejemplos de agentes antimicóticos incluyen ABT-751, paclitaxel, docetaxel, epotilona D (KOS-862) y ZK-EPO.

También se pretende usar los compuestos de la presente invención como radisensibilizadores que potencian la eficacia de la radioterapia. Ejemplos de radioterapias incluyen radioterapia con haz externo (XBRT) o teleterapia, branquiterapia o radioterapia de fuente sellada y radioterapia de fuente abierta.

40 Adicionalmente, los compuestos que tienen la fórmula (II) se pueden combinar con otros agentes antitumorales seleccionados de los agentes siguientes: Genasense, Panitumumab, Zevalin, Bexar (Corixa), Abarelix, Alimta, EPO906, discodermolida, Neovastat, enzastaurina, Combrestatin A4P, ZD-6126, AVE-8062, DMXAA, Thymitaq, Temodar, Revlimid, Cypat, Histerelin, Plenaizis, Atrasentan, Satraplatin, talomida (talidomidae), teratopa, Temilifeno, ABI-007, Evista, Atamestane, Xyotax, Targretin, Triazona, Aposyn, Nevastat, Ceplene, Oratecina, Virulizina, Gastrimmune, DX-8951f, Onconasa, BEC2, Xcytrin, CeaVac, NewTrexin, OvaRex, Osidem, Advexin, RSR13 (efaproxiral, Cotara, NBI-3001 (IL-4), Canvaxin, vacuna de GMK, PEG Interferón A, Taxoprexina, agentes para terapia génica tales como TNFerade (GeneVac), Interferón -alfa, Interferón - gamma, factor de necrosis tumoral, Lovastatina, estaurosporina, dactinomicina, zorubicina, Bosentan, amplitgen, ácido ibandrónico, miltefosina, L-asparaginasa, procarbazona, hidroxycarbamida, pegaspargasa, pentostatina, tazarotno, Telcyta, tretinoína, acitretina, ácido zolendrónico, halofuginona, rebimastat, removab, escualamina, ucraína, paclitaxel, Zinecard, Vitaxin, antraciclinas, antifolatos, antiestrógenos, agentes antimicrotúbulos, anti-andrógenos, inhibidores de la aromatasas, inhibidores de la Ca²⁺ adenosintrifosfato (ATP)asa, análogos de citosina, inhibidores de la dedihidrofolato reductasa, inhibidores de la ácido desoxirribonucleico (AND) topoisomerasa, agentes inmunoterapéuticos, inhibidores de la inopina monofosfato (IMP) deshidrogenada, inhibidores de la isoprenilación, agonistas de la hormona liberadora de de la hormona luteinizante, inhibidores de la rapamicina dirigidos a mamíferos (mTOR), inhibidores con resistencia a múltiples fármacos (MDR), mitomicinas, terapias fotodinámicas, inhibidores de la ribonucleótido reductasa, miméticos de la trombospondina, alcaloides de la vinca, análogos de la vitamina D₃, 17-allylamino-17-demetoxigeldanamicina, N-(4-(3-amino-1H-indazol-4-il)fenil)-N'-(2-fluoro-5-metilfenil)urea o una sal de los mismos

45 N-(4-(4-aminotieno[2,3-d]pirimidin-5-i)fenil)-N'-(2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)urea o una sal de los mismos, campatecinas CB1093, CHIR258, CNF- 101, CNF-1001, CP547632, demetoxihipocrelina A, 17-dimetilaminoetilamino-17-demetoxygeldanamicina, EB1089, eotilona D, epirubicina, 5-etinil-1-p-D-ribofuranosilimidazol-4-carboxamida (EICAR), erlotinib,

50 N-(2-(4-hidroxi-anilino)-3-piridinil)-4-metoxibencenosulfonamida o una sal de los mismos, imatinib, IPI-504, KH 1060, LAQ824, lomustina, 1-metil-4-fenilpiridinio, MLN-518, nitrosoureas, fotosensibilizador Pc4, ftalocianina, plicamicina, retinoides tales como feuretinida, sunitinib, taxol, tenipósido, tapsigargin, trichostatin A, verapamilo, vertoporfma,

55

60

65

ZK-EP, inhibidores de la quinasa de tipo polo, inhibidores del proteasoma o combinaciones de ambos.

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

La afinidad de unión de los compuestos de fórmula (II) a la proteína Bcl-X_i es indicativa de su inhibición de la actividad de esta proteína. Para determinar la afinidad de unión de los compuestos de fórmula (II) por la proteína Bcl-X_i, ejemplos representativos se diluyeron en DMSO hasta una concentración entre 100 μM y 1 pM y se añadieron a cada pocillo de una placa de microtitulación de 96 pocillos. Una mezcla que comprenden 125 μl por pocillo del tampón de ensayo (tampón fosfato 20 mM, (pH 7,4), EDTA 1 mM, NaCl 50 mM, 0,05% de PF-68), 6 nM de la proteína Bcl-X_i (preparado como se describe en *Science* 1997, 275, 983-986), el péptido BAD marcado con fluoresceína 1 nM (preparado internamente) y la solución de DMSO del compuesto se agitaron durante 2 minutos y se introdujeron en un LJI Analyst (LJI Bio Systems, CA). Para determinar el intervalo del ensayo se usaron un control negativo (DMSO, péptido BAD 15 nM BAD, tampón de ensayo) y un control positivo (DMSO, péptido BAD 1 nM BAD, Bel-X_L 6 nM, tampón de ensayo). La polarización se midió a temperatura ambiente usando una lámpara de fluoresceína continua (excitación a 485 nm, emisión a 530 nm). El porcentaje de inhibición se determinó mediante $(1 - (\text{valor mP de control negativo en pocillo} / \text{intervalo})) \times 100\%$. Los resultados se muestran en la TABLA 1.

La afinidad de unión de los compuestos de fórmula (II) a la proteína Bcl-2 es indicativa de su inhibición de la actividad de esta proteína. Para determinar la afinidad de unión de los compuestos de fórmula (II) por la proteína Bcl-2 ejemplos representativos se diluyeron en DMSO hasta una concentración entre 10 μM y 10 pM y se añadieron a cada pocillo de una placa de microtitulación de 96 pocillos. Una mezcla que comprenden 125 μl por pocillo del tampón de ensayo (tampón fosfato 20 mM, (pH 7,4), EDTA 1 mM, NaCl 50 mM, 0,05% de PF-68), 10 nM de la proteína Bcl-2 (preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en *PNAS* 2001, 98, 3012 - 3017), el péptido BAX marcado con fluoresceína 1 nM (preparado internamente) y la solución de DMSO del EJEMPLO representativo se agitaron durante 2 minutos y se introdujeron en un LJI Analyst (LJI Bio Systems, CA). La polarización se midió a temperatura ambiente usando una lámpara de fluoresceína continua (excitación a 485 nm, emisión a 530 nm). Los resultados también se muestran en la TABLA 1.

Estos datos demuestran la utilidad de los compuestos que tienen la fórmula (II) como aglutinantes e inhibidores de la proteína antiapoptótica Bcl-X_i y de la proteína antiapoptótica Bcl-2.

Cabe esperar que, dado que los compuestos que tienen la fórmula (II) se unen e inhiben la actividad de Bcl-X_i y Bcl-2, también tengan utilidad como inhibidores de los miembros de la familia de proteínas antiapoptóticas que tienen una homología estructural cercana a Bcl-X_i and Bcl-2, tal como, por ejemplo, la proteína Bcl-w antiapoptótica.

De acuerdo con esto, cabe esperar que los compuestos que tienen la fórmula (II) tengan utilidad en el tratamiento de enfermedades durante las cuales se expresan la proteína antiapoptóticas Bcl-X_i, la proteína antiapoptótica Bcl-2 y la proteína antiapoptótica Bcl-w o una combinación de las mismas. Determinación de la eficacia celular en la línea de células tumorales humanas

Células de carcinoma pulmonar microcítico humano NCI-H146 (ATCC, Manassas, VA) se sembraron a 50.000 células por pocillo en placas de cultivo tisular de 96 pocillos en un volumen total de 100 μl de medio de cultivo tisular suplementado con 10% de suero humano (Invitrogen, Carlsbad, CA.) en lugar de suero bovino fetal y se trataron con una dilución en serie por 2 de los compuestos de interés desde 10 μM a 0,020 μM. Cada concentración se analizó por duplicado al menos 3 veces distintas. El número de células viables tras 48 horas de tratamiento del compuesto se determinó usando el ensayo MTS de proliferación celular no radioactivo CellTiter 96® AQUEOUS de acuerdo con las recomendaciones del fabricante (Promega Corp., Madison, WI). Los resultados también se muestran en la TABLA 1.

Evaluación farmacocinética de compuestos seleccionados en ratas

El comportamiento farmacocinético de los compuestos de la presente invención se determinó tras una única dosis oral intravenosa de 2 mg/kg o 5 mg/kg en ratas derivadas Sprague-Dawley macho (n= 3 por grupo). Los compuestos se prepararon como una solución de 2 mg/ml en 10% de DMSO en formulación de PEG-400 para la administración tanto oral como intravenosa. La dosis intravenosa de 1 ml/kg se administró como un bolo lento (aproximadamente 1-2 minutos) en la vena yugular de una rata con una ligera anestesia con éter. La dosis oral se administró mediante sonda. Se obtuvieron muestras de sangre en serie de la vena de la cola de cada rata antes de 0,1 (solo i.v.) 0,25, 0,5, 1, 1,5, 2, 3, 4, 6, 8 y 24 horas después de la dosis. Las muestras heparinizadas se mezclaron completamente y se introdujeron en un baño de hielo. El plasma se separó mediante centrifugación y se almacenó congelado antes del análisis. Los resultados también se muestran en la TABLA 1.

Los compuestos de interés se separaron del plasma usando precipitación de proteínas con acetonitrilo. Un alícuota de plasma (100-200 μl, muestra o patrón enriquecido) se combinó con 50 μl del patrón interno (análogo relacionado estructuralmente preparado en acetonitrilo) y 1 ml de acetonitrilo en una placa de pocillo profundo de polipropileno de 96 pocillos. Las placas se agitaron en vórtex durante 30 segundos, seguido de centrifugación (3.500 rpm x 15 minutos, 4°C). De un modo automático, el sobrenadante se transfirió a una placa limpia de 96 pocillos. Las muestras se

5 evaporaron hasta casi sequedad en un Micro-Vap™ bajo una corriente de nitrógeno seco a calor bajo (~37°C). Las muestras se reconstituyeron agitando en vórtex con 0,2 ml de DMSO al 5% en acetonitrilo. A cada pocillo se añadió un alícuota de 0,1-0,2 ml de acetonitrilo:ácido trifluoroacético al 0,1% (20:80 en volumen), seguido de una agitación adicional en vórtex de 30 segundos. Las placas se centrifugaron (3.500 rpm x 15 minutos, 4°C) antes del análisis mediante HPLC-EM/EM. Las muestras se analizaron simultáneamente con patrones de plasma enriquecidos. Todas las muestras se cada estudio se analizaron como un solo lote en el CL-EM/EM.

10 Los compuestos de interés y el patrón interno se separaron entre sí y se coextrajeron los contaminantes en una columna de 50 x 3 mm Keystone Betasil CN 5 mm con una fase móvil de acetonitrilo: 0,1% de ácido trifluoroacético (50:50 en volumen) a un caudal de 0,7 ml/min. El análisis se realizó en un analizador Sciex API 300™ Biomolecular Mass Analyzer usando una interfaz de nebulizador caliente. Las áreas máximas de los compuestos del título y los patrones internos se determinaron usando el software Sciex MacQuan™. Las curvas de calibración derivaron de una proporción del área máxima (Fármaco parental/patrón interno) de los patrones de plasma de rata enriquecidos usando regresión lineal de mínimos cuadrados de la proporción frente a la concentración teórica. Los métodos fueron, generalmente, lineales sobre el intervalo de la curva patrón (coeficientes de correlación > 0,99) con un límite de cuantificación estimado de 0,01 µg/ml. Los datos de la concentración en plasma para cada animal se sometieron a un ajuste de curva multiexponencial usando WinNonlin. El área bajo la curva de concentración en plasma-tiempo de 0 a t horas (Tiempo de la última concentración plasmática mensurable) tras la dosis (AUC_{0-t}) se calculó usando la norma trapezoidal lineal para los perfiles concentración plasmática-tiempo. El área residual se extrapoló al infinito, determinada como la concentración plasmática final medida (C_t) dividido por la constante de la velocidad de eliminación (P), se añadió a la AUC_{0-t} para producir el área total bajo la curva. Los resultados también se muestran en la TABLA 1.

TABLA 1

Ej.	Ki (Bcl-2)	Ki (Bcl-X _L)	CE ₅₀	AUC _{0-∞}	AUC/CE ₅₀
1	≤ 0,001 µM	≤ 0,001 µM	0,0891 µM	4,88 µM	56,2
2	≤ 0,001 µM	≤ 0,001 µM	0,2907 µM	8,54 µM	241
3	≤ 0,001 µM	≤ 0,001 µM	0,02876 µM	4,92 µM	143,6
4	≤ 0,001 µM	≤ 0,001 µM	0,05868 µM	6,09 µM	108
5	≤ 0,001 µM	≤ 0,001 µM	0,03884 µM	2,11 µM	57,4
6	≤ 0,001 µM	≤ 0,001 µM	0,00916 µM	0,89 µM	91,6
7	≤ 0,001 µM	≤ 0,001 µM	0,0589 µM	3,66 µM	65,6
8	≤ 0,001 µM	≤ 0,001 µM	0,02123 µM	1,05 µM	51,7
9	≤ 0,001 µM	≤ 0,001 µM	0,1366 µM	1,80 µM	137,5
10	≤ 0,001 µM	≤ 0,001 µM	0,03421 µM	2,45 µM	72,6
11	≤ 0,002 µM	≤ 0,003 µM	0,02055 µM	2,41 µM	116,9
12	≤ 0,001 µM	≤ 0,001 µM	0,02707 µM	2,01 µM	76,3
13	≤ 0,001 µM	≤ 0,001 µM	0,01900 µM	2,04 µM	108,6
14	≤ 0,001 µM	≤ 0,001 µM	0,03089 µM	4,06 µM	110,6
15	≤ 0,001 µM	≤ 0,001 µM	0,00985 µM	1,49 µM	127,3
16	≤ 0,002 µM	≤ 0,002 µM	0,37390 µM	2,81 µM	63,3
17	≤ 0,001 µM	≤ 0,001 µM	0,02872 µM	1,01 µM	30,7
18	≤ 0,001 µM	≤ 0,001 µM	0,01582 µM	0,7 µM	39,5
19	≤ 0,001 µM	≤ 0,001 µM	0,1582 µM	7,06 µM	450,3
20	≤ 0,001 µM	≤ 0,001 µM	0,02766 µM	2,9 µM	112,4
21	≤ 0,001 µM	≤ 0,001 µM	0,06425 µM	2,13 µM	28,2
22	≤ 0,001 µM	≤ 0,001 µM	0,11922 µM	4,92 µM	32,4
23	≤ 0,001 µM	≤ 0,001 µM	0,05281 µM	4,27 µM	67,1
24	≤ 0,001 µM	≤ 0,001 µM	0,04429 µM	9,67 µM	181,5
25	≤ 0,001 µM	≤ 0,001 µM	0,01640 µM	2,06 µM	102
26	≤ 0,001 µM	≤ 0,001 µM	0,02434 µM	0,91 µM	33
27	≤ 0,001 µM	≤ 0,001 µM	0,01854 µM	1,94 µM	112,4
28	≤ 0,001 µM	≤ 0,001 µM	0,02420 µM	7,42 µM	260,5
29	≤ 0,001 µM	≤ 0,001 µM	0,02982 µM	1,64 µM	58,2
30	≤ 0,001 µM	≤ 0,001 µM	0,03165 µM	3,31 µM	107,3

Ej.	Ki (Bcl-2)	Ki (Bcl-X _L)	CE ₅₀	AUC _{0-∞}	AUC/CE ₅₀
31	≤ 0,001 μM	≤ 0,001 μM	0,13040 μM	4,97 μM	390,9
32	≤ 0,001 μM	≤ 0,001 μM	0,01872 μM	1,33 μM	73,9
33	≤ 0,001 μM	≤ 0,001 μM	0,03778 μM	2,81 μM	79,8
34	≤ 0,001 μM	≤ 0,001 μM	0,20030 μM	10,6 μM	552,6
35	≤ 0,001 μM	≤ 0,001 μM	0,00764 μM	1,19 μM	164,5
36	≤ 0,001 μM	≤ 0,001 μM	0,07094 μM	8,47 μM	102,9
37	≤ 0,001 μM	≤ 0,001 μM	0,2707 μM	5,12 μM	155,7
38	≤ 0,001 μM	≤ 0,001 μM	0,03900 μM	0,67 μM	17,05
39	≤ 0,001 μM	≤ 0,001 μM	0,083 μM	1,66 μM	19,96

Los compuestos de la presente invención también se analizaron contra los compuestos divulgados en el documento WO 2005/049594, identificados en el presente documento como EJEMPLO A-N, determinando la proporción entre la potencia y la exposición. Esta medida, en ocasiones notificada como AUC/CE₅₀, es bien conocida por los expertos en la técnica de descubrimiento de fármacos y desarrollo de fármacos como una medida útil de la actividad farmacodinámica.

Los ejemplos de la presente invención y los compuestos divulgados en el documento WO 2005/049594 se analizaron en un ensayo de células H146 y la evaluación farmacocinética en ratas, ambos como se ha descrito anteriormente en el presente documento. Los resultados se muestran en las TABLAS 2 y 3. Como se puede ver en referencia a los datos, los compuestos de la presente invención tienen un perfil farmacodinámico preferido en comparación con los compuestos conocidos en la técnica. A partir de estos resultados se puede extraer una serie de observaciones. Se puede observar que los compuestos que tienen un resto NO₂ en la posición W¹ tienden a tener una potencia celular de buena e excelente. No obstante, cuando se determina la biodisponibilidad oral de estos mismos compuestos, se puede ver que la exposición es mala, lo que tiene como resultado proporciones de AUC/CE₅₀ de 0,5 a 19,7. Por otro lado, cuando los compuestos que tienen un resto CF₃ en la posición W¹ se analizan en el ensayo celular, los resultados demuestran que estos derivados tienen una potencia relativamente escasa mientras que al mismo tiempo tienen una exposición oral adecuada. De nuevo, esta combinación proporciona proporciones globales desde aproximadamente 2,8 a aproximadamente < 7,4. Sorprendentemente, los compuestos de la presente invención demuestran una potencia celular similar a la de los compuestos que tienen un resto NO₂ mientras que mantienen la biodisponibilidad oral de los compuestos que tienen el resto CF₃. Las proporciones resultantes para los compuestos de la invención son de aproximadamente 20 a aproximadamente 550.

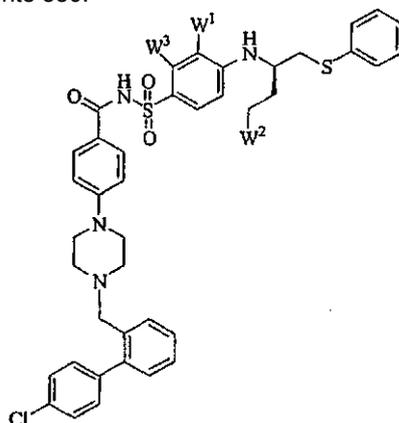
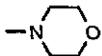


TABLA 2

EJEMPLO	W ¹	W ²	W ³	H146, CE ₅₀ , (μM)	C _{máx} (μM)	AUC _t , (μM)	AUC/CE ₅₀
38	SO ₂ CF ₃	N(CH ₃) ₂	H	0,039	0,072	0,665	16,9
A	CF ₃	N(CH ₃) ₂	H	1,599	0,371	4,412	2,8
B	NO ₂	N(CH ₃) ₂	H	0,063	0,039	0,283	4,5
C	CO ₂ CF ₃	N(CH ₃) ₂	H	2,011	0,094	0,989	0,5
D	CN	N(CH ₃) ₂	H	1,807	0,315	1,917	1,1
E	CF ₃	N(CH ₃) ₂	F	7,329	0,386	3,827	0,5
39	SO ₂ CF ₃		H	0,083	0,290	1,657	20,0
F	NO ₂		H	0,974	0,195	1,157	1,2

EJEMPLO	W ¹	W ²	W ³	H146, CE ₅₀ , (μM)	C _{máx} (μM)	AUC, (μM)	AUC/CE ₅₀
G	CF ₃		H	> 1,00	0,592	7,365	<7,4

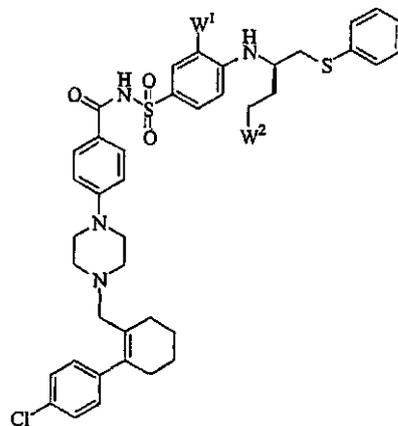
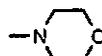
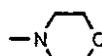
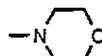
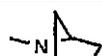
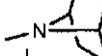


TABLA 3

EJEMPLO	W ¹	W ²	H146, CE ₅₀ , (μM)	C _{máx} (μM)	AUC, (M)	AUC/CE ₅₀
18	SO ₂ CF ₂ Cl	N(CH ₃) ₂	0,015	0,059	0,609	39,5
26	SO ₂ CF ₃	N(CH ₃) ₂	0,024	0,097	0,803	33,0
H	NO ₂	N(CH ₃) ₂	0,026	0,057	0,507	19,7
I	CF ₃	N(CH ₃) ₂	0,410	0,215	1,973	4,8
3	SO ₂ CF ₂ Cl		0,029	0,385	4,131	143,6
7	SO ₂ CF ₃		0,059	0,518	3,867	65,6
K	NO ₂		0,094	0,267	1,977	21,0
6	SO ₂ CF ₂ Cl		0,010	0,113	0,913	91,6
9	SO ₂ CF ₃		0,014	0,156	1,878	137,5
L	NO ₂		0,028	0,047	0,402	14,3
8	SO ₂ CF ₃		0,021	0,071	1,098	51,7
M	NO ₂		0,049	0,077	0,368	7,5
33	SO ₂ CF ₃	N(/-Pr)CH ₃	0,038	0,129	3,013	79,8
N	NO ₂	N(/-Pr)CH ₃	0,034	0,0367	0,615	18,2

5 i-Pr significa isopropilo

Como se muestra en las Figuras 1-7, los estudios pertenecientes a la eficacia del EJEMPLO 1 en combinación con etopósido, vincristina, CHOP, rituximab, rituximab con CHOP, rapamicina y velcade demostraron que el EXAMPLE 1 potenciaba de forma sinérgica la eficacia de estos agentes citotóxicos durante la terapia de combinación.

Además, las combinaciones que comprenden el EJEMPLO 1 y vincristina dieron como resultado un 10% de regresión tumoral completa.

5 Todavía más, las combinaciones que comprenden el EJEMPLO 1 y rituximab dieron como resultado un 70% de regresión tumoral completa, mientras que no se observaron regresiones tumorales para rituximab solo.

Todavía más, las combinaciones que comprenden el EJEMPLO 1 y rapamicina dieron como resultado un 70% de regresión tumoral completa, mientras que no se observaron regresiones tumorales para rapamicina sola.

10 Todavía más, las combinaciones que comprenden el EJEMPLO 1 y CHOP dieron como resultado un 90% de regresión tumoral completa, mientras que no se observaron regresiones tumorales para CHOP solo.

Todavía más, las combinaciones que comprenden el EJEMPLO 1 y bortezomib dieron como resultado un 10% de regresión tumoral completa, mientras que no se observaron regresiones tumorales para bortezomib solo.

15 Las enfermedades durante las cuales se expresan la se expresan una o más de una de la proteína antiapoptótica Bcl-X_i, la proteína antiapoptótica Bcl-2 o la proteína antiapoptótica Bcl-w incluyen enfermedades autoinmunitarios y cáncer, en los que cáncer incluye neuroma acústico, leucemia agudo, leucemia linfocítica aguda, leucemia mielocítica aguda (monocítica, mieloblástica, adenocarcinoma, angiosarcoma, astrocitoma, mielomonocítica y promielocítica),
 20 leucemia aguda de linfocitos T, carcinoma de células basales, carcinoma del conducto biliar, cáncer de vejiga, cáncer de cerebro, cáncer de mama, carcinoma broncogénico, cáncer cervical, condrosarcoma, cordoma, coriocarcinoma, leucemia crónica, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielocítica crónica (granulocítica), cáncer colorrectal, craneofaringioma, cistadenocarcinoma, linfoma de linfocitos B grandes difusas, cambios disproliferativos (displasias y metaplasias), carcinoma embrionario, cáncer de endometrio entoeliosarcoma, ependimona, carcinoma epitelial,
 25 eritroleucemia, cáncer de esófago, cáncer de mama positivo al receptor de estrógenos, trombocitemia esencial, tumor de swing, fibrosarcoma, linfoma folicular, cáncer testicular de células germinales, glioma, enfermedad de cadenas pesadas, hemangioblastoma, hepatoma, cáncer hepatocelular, cáncer de próstata insensible a hormonas, leiomiocarcinoma, liposarcoma, carcinoma pulmonar, linfagioendoteliosarcoma, linfangiosarcoma, leucemia linfoblástica, linfoma (de Hodgkin y no Hodgkin), neoplasias malignas y trastornos linfoproliferativos de la vejiga,
 30 mama, colon, pulmón, ovarios, páncreas, próstata, piel y útero, neoplasias malignas linfoides de linfocitos T o de origen de linfocitos B, leucemia, linfoma, carcinoma medular, meduloblastoma, melanona, meningioma, mesotelioma, mieloma múltiple, leucemia mielógena, mieloma mixosarcoma, neuroblastoma, cáncer de pulmón macrocítico, oligodendroglioma, cáncer oral, sarcoma osteogénico, cáncer de ovarios, cáncer de páncreas, adenocarcinomas papilares, carcinoma papilar, pinealoma, policitemia vera, cáncer de próstata, carcinoma de células renales,
 35 retinoblastoma, rdbomiosarcoma, carcoma, carcinoma de glándulas sebáceas, seminoma, carcinoma pulmonar microcítico, tumores sólidos (carcinomas y sarcomas), cáncer pulmonar microcítico, carcinoma de células escamosas, sinovioma, carcinoma de glándulas sudoríparas, macroglobulinemia de Waldenstrom, tumores testiculares, cáncer de útero y tumor de Wilm (Cancer Res., 2000, 60, 6101-10 and Medicine, 2ª Ed., J.B. Lippincott Co., Philadelphia (1985)); los trastornos autoinmunitarios incluyen síndrome de inmunodeficiencia adquirida, síndrome linfoproliferativo autoinmunitario, anemia hemolítica, enfermedades inflamatorias y trombocitopenia (Current Allergy and Asthma Reports 2003, 3:378-384; Br. J. Haematol. 2000 Sep; 110(3): 584-90; Blood 2000 Feb 15;95(4):1283-92; y New England Journal of Medicine 2004 Sep; 351(14): 1409-1418).

45 También cabe esperar que los compuestos de fórmula (II) inhiban el crecimiento de células derivadas de un cáncer o neoplasia, tal como cáncer de mama (incluido el cáncer de mama positivo al receptor de estrógenos), cáncer colorrectal, cáncer endometrial, cáncer de pulmón (incluido el cáncer pulmonar microcítico), linfoma (incluyendo folicular y de linfocitos B grandes difusos), linfoma (incluido el linfoma no Hodgkin), neuroblastoma, cáncer de ovarios, cáncer de próstata (incluido el cáncer de próstata insensible a hormonas), cáncer de testículos (incluido el cáncer de testículos de células germinales).

50 También cabe esperar que los compuestos de fórmula (II) inhiban el crecimiento de células derivadas de un cáncer o neoplasia pediátrico tal como rdbomiosarcoma embrionario, leucemia linfoblástica aguda pediátrica, leucemia mielógena aguda pediátrica, rdbomiosarcoma alveolar pediátrico, ependimona anaplásico pediátrico, linfoma anaplásico pediátrico, linfoma de células grandes, meduloblastoma anaplásico pediátrico, tumor pediátrico rabdoide/teratoide del sistema nervioso central, leucemia aguda bifenotípica pediátrica, linfoma de Burkitt pediátrico, cáncer de la familia de tumores de Ewing tales como tumores neuroectodérmicos primitivos, tumor de Wilm anaplásico difuso pediátrico, tumor de Wilm con histología favorable pediátrico, glioblastoma pediátrico, meduloblastoma pediátrico, neuroblastoma pediátrico, meilocitomatosis derivado de neuroblastoma pediátrico, cánceres pediátricos de precursores de linfocitos B (tal como leucemia), osteosarcoma pediátrico, tumor renal rabdoide pediátrico,
 55 rdbomiosarcoma pediátrico y cánceres pediátricos de linfocitos T, tales como linfoma y cáncer de piel (de propiedad común, solicitud de EE.UU. N° 10/988,338), Cancer Res., 2000, 60, 6101-10); trastornos autoinmunitarios incluyen síndrome de Inmunodeficiencia adquirida, síndrome linfoproliferativo autoinmunitario, anemia hemolítica, enfermedades inflamatorias y trombocitopenia (Current Allergy and Asthma Reports 2003, 3:378-384; Br. J. Haematol. 2000 Sep; 110(3): 584-90; Blood 2000 Feb 15;95(4):1283-92; and New England Journal of Medicine 2004 Sep; 351(14): 1409-1418).

65

Los compuestos que tienen fórmula (II) pueden prepararse mediante procesos químicos sintéticos, ejemplos de los cuales se muestran a continuación en el presente documento. Se debe entender que el orden de las etapas en los procesos puede variarse, que los reactivos, disolventes y condiciones de reacción pueden sustituirse por las que se mencionen expresamente, y que los restos vulnerables pueden protegerse y desprotegerse, según sea necesario.

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

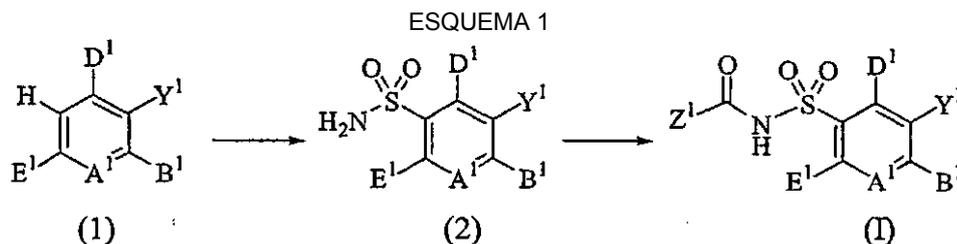
Los grupos protectores para los restos C (O) y C (O) H incluyen, pero sin limitación, 1, 3-dioxilcetal, dietilcetal, dimetilcetal, 1, 3-ditianilcetal, O-metiloxima y O-feniloxima y similares.

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

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

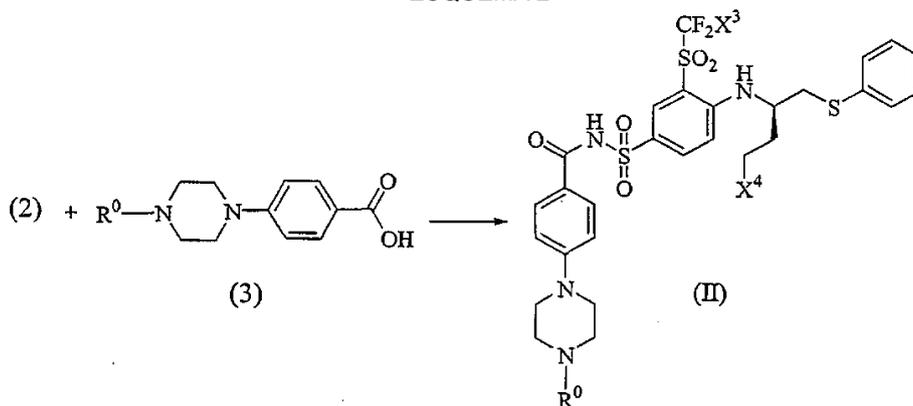
Las siguientes abreviaturas tienen los significados indicados.

ADDP significa 1, 1'- (azodicarbonil) dipiperidina; mezcla de ADN significa una mezcla de (DHQD)₂PHAI, K₃Fe(CN)₆, K₂CO₃ and K₂SO₄; AIBN significa 2,2'-azobis(2-metilpropionitrilo); 9- BBN significa 9-borabicyclo[3, 3, 1]nonano; (DHQD)₂PHAL significa 1, 4-ftalazina diéter dietílico de hidroquinidina; DBU significa 1, 8-diazabicyclo[5, 4, 0]undec-7-eno; DIBAL significa hidruro de diisobutilaluminio; DIEA significa diisopropiltilamina, DMAP significa N, N-dimetilaminopiridina; DMF significa N, N-dimetilformamida; dmpe significa 1, 2-bis (dimetilfosfino) etano; DMSO significa dimetilsulfóxido; dppb significa 1, 4-bis (difenilfosfino) butano; dppe significa 1, 2-bis (difenilfosfino) etano; dppf significa 1, 1'-bis (difenilfosfino) ferroceno; dppm significa 1, 1-bis (difenilfosfino) metano; EDAC significa 1-(3-dimetilaminopropil) -3-etilcarbodiimida; Fmoc significa fluorenilmetoxicarbonilo; HATU significa hexafluorofosfato de O- (7-azabenzotriazol-1-il) -N, N,N',N'-tetrametiluronio; HMPA significa hexametilfosforamida; IPA significa alcohol isopropílico; LHMDMS significa bus(hexametilidisililamida) de litio; MP-BH₃ significa cianoborohidruro de trietilamonio metilpoliestireno macroporoso; LAH significa hidruro de litio aluminio; NCS significa N-clorosuccinimida; PyBOP significa hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitripirrolidinofosfonio; TDA-1 significa tris(2-(2-(2-metoxietoxi)etil)amina); TEA significa trietilamina; TFA significa ácido trifluoroacético; THF significa tetrahidrofurano; NCS significa N-clorosuccinimida; NMM significa N-metilmorfolina; NMP significa N-metilpirrolidina; PCh₃ significa triclorhexilfosfina; y PPh₃ significa trifenilfosfina.



Como se muestra en el ESQUEMA 1, los compuestos que tienen fórmula (1) se pueden convertir en compuestos que tienen fórmula (2) haciendo reaccionar el primero, ácido clorosulfónico, y amoníaco.

ESQUEMA 2



5 Los compuestos que tienen fórmula (2) se pueden convertir en compuestos que tienen fórmula (II) haciendo reaccionar el primero y los compuestos que tienen fórmula (3) y un agente de acoplamiento con o sin una base. Ejemplos de agentes de acoplamiento incluyen EDCI, CDI y PyBop. Ejemplos de bases incluyen TEA, DIEA, DMAP, y mezclas de los mismos.

10 Los compuestos que tienen fórmula (2) se pueden convertir en compuestos que tienen fórmula (II) haciendo reaccionar el primero y los compuestos que tienen fórmula Z^1 -COCl y la base..

Los siguientes ejemplos se presentan para proporcionar lo que se cree que es la descripción más útil y fácil de entender de los procedimientos y aspectos conceptuales de la presente invención.

15 EJEMPLO 1A

Se agitaron 3-(R)-((carbobenciloxi)amino)- γ -butirolactona, preparada como se describe en J. Am. Chem. Soc. 1986, 108, 4943-4952, (62 g) y morfolina (46 ml) en dioxano (1700 ml) a 65°C durante 24 horas, se enfriaron y se concentraron. El concentrado se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo al 10%/metanol.

20 EJEMPLO 1B

El EJEMPLO 1A (16,5 g), sulfuro de difenilo (14,5 g) y tributilfosfina (16,6 ml) en tolueno (250 ml) a 80°C se agitó durante 24 horas, se enfrió y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con 1:1 de acetato de etilo/hexanos.

EJEMPLO 1C

30 El EJEMPLO 1B (18 g) en 30% de HBr en ácido acético (250 ml) a 25°C se agitó durante 24 horas, se concentró y se vertió en HCl 1M y se extrajo con éter dietílico. El extracto se extrajo con HCl 1M y este extracto se enfrió hasta 0°C, se ajustó a un pH 12 con KOH y se extrajo con diclorometano. El extracto se lavó con salmuera y se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró.

35 EJEMPLO 1D

El EJEMPLO 1C (45,4 mg) en THF (500 ml) a 55°C se trató con BH_3 -THF 1M (650 mL) durante 2 horas, se agitó durante 24 horas, se enfrió hasta 0°C, se trató con metanol (80 ml), se vertió en metanol (500 ml) y se concentró. Una mezcla del concentrado en metanol (400 ml) se trató con metanol saturado con HCl (800 ml), se sometió a reflujo durante 24 horas, se enfrió, se concentró, se vertió en NaOH 2M y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con NaOH 1M y salmuera y se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo al 1%/metanol/acetato de etilo y 10% d metanol/10% de acetonitrilo/5% de TEA/75% de acetato de etilo.

45 EJEMPLO 1E

El hidrocloreto de metilviologen (1,17 g) en DMF (80 ml) a 25°C se saturó con yoduro de trifluorometilo, se trató con 2-fluorobencenotiol (9,7 ml) y TEA (20 ml), se agitó durante 24 horas, se diluyó con agua (240 ml) y se extrajo con éter dietílico. El extracto se lavó con NaOH 1M, cloruro amónico saturado y salmuera, y se concentró.

50

EJEMPLO 1F

5 El EJEMPLO 1E (17,346 g) en tetracloruro de carbono/acetronitrilo/agua a 1:1:2 (800 ml) a 25°C se trató con peryodato sódico (56,8 f) y cloruro de rutenio (III) hidrato (183 mg), se agitó durante 18 horas, se diluyó con diclorometano (100 ml) y se filtró a través de tierras diatomeas (Celite®). El filtrado se lavó con bicarbonato sódico saturado y se extrajo con diclorometano. El extracto se lavó con salmuera y se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El concentrado se filtró a través de gel de sílice.

EJEMPLO 1G

10 El EJEMPLO 1F (37,2 g) en ácido clorosulfónico (32,8 ml) a 120°C se agitó durante 18 horas, se enfrió hasta 25°C y se pipeteó en hielo triturado. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y el extracto se lavó con agua y salmuera, y se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró.

EJEMPLO 1H

15 El EJEMPLO 1G (23 g) en isopropanol (706 ml) a -78°C se trató con hidróxido amónico (98 ml) durante 1 hora, se agitó durante 1 hora, se inactivó con HCl 6M (353 ml), se calentó hasta 25°C y se concentró. El concentrado se mezcló con agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El concentrado se recristalizó en acetato de etilo/hexano.

EJEMPLO 1I

25 El EJEMPLO 1H (13,48 mg) y el EJEMPLO 1D (11, 56 g) en THF (218 ml) se trataron con DIEA (15,1 ml), se agitaron a 50°C durante 4 horas, se enfriaron, se trataron con bicarbonato sódico saturado y se extrajeron con acetato de etilo. El extracto se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El concentrado se recristalizó en hexanos/acetato de etilo.

EJEMPLO 1J

30 DMF (10 ml) y cloroformo (80 ml) a 3°C se trataron con PBr₃ (12 ml), se agitaron durante 20 minutos a 25°C, se trataron con 4,4-dimetilciclohexanona (7,15 g) en cloroformo (50 ml), se agitaron durante 18 horas, se vertieron sobre hielo, se neutralizaron con bicarbonato sódico y se extrajeron con éter dietílico. El extracto se lavó con salmuera y se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con 0-10% de acetato de etilo/hexanos.

35

EJEMPLO 1K

40 El EJEMPLO 1J (1,7 g) y éster etílico de ácido 4-piperazin-1-ilbenzoico (1,9 g) en metanol (30 ml) se trataron con cianoborohidruro sódico (0,6 g), se ajustó el pH a 5 con ácido acético, se agitaron durante 18 horas y se filtraron a través de tierras diatomeas (Celite®). El filtrado se concentró y el concentrado se sometió a cromatografía en gel de sílice con 10-30% de acetato de etilo/hexanos.

EJEMPLO 1L

45 El EJEMPLO 1K (1,1 g), ácido 4-clorofenilborónico (0,6 g), Na₂CO₃ 2M (2 ml) y PdCl₂(PPh₃)₂ (0,1 g) en 7:3:2 DME/agua/etanol (20 ml) se agitaron a 85°C durante 18 horas, se filtraron a través de tierras diatomeas (Celite®) y se concentraron. El concentrado se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con 10-30% de acetato de etilo/hexanos.

EJEMPLO 1M

50 El EJEMPLO 1L (4,59 g) y LiOH (1,25 g) en dioxano (75 ml) y agua (10 ml) se agitaron a 100°C durante 18 horas, se enfriaron hasta 25°C y se concentraron. El concentrado se disolvió en agua, se calentó hasta reflujo, se neutralizó con HCl 1M (28,5 ml), se enfrió hasta 25°C. se filtró y se concentró.

EJEMPLO 1N

55 El EJEMPLO 1M, (31,5 g), EJEMPLO 1I (39,93 G), EDACHC1 (20,60 g) Y DMAP (13,15 g) en diclorometano (500 ml) a 25°C se agitó durante 18 horas, se diluyó en diclorometano, se lavó con cloruro amónico saturado y salmuera y se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con 0-10% de metanol/diclorometano saturado con amoniaco. RMN de ¹H (300MHz, DMSO-d₆) δ 8,12 (d, 1H), 7,94 (dd, 1H), 7,71 (d, 2H), 7,38 (d, 2H), 7,30 (m, 4H), 7,18 (m, 1H), 7,12 (d, 2H), 6,98 (d, 1H), 6,85 (d, 3H), 4,07 (m, 1H), 3,53 (br, 4H), 3,28 (m, 12H), 2,44 (m, 8H), 1,99 (m, 3H), 1,80 (m, 1H), 1,44 (t, 2H), 0,97 (s, 6H).

60

EJEMPLO 2A

NaOH en polvo (31,2 g), TDA-1 (5 ml) y 2-fluorobencenotiol (33,6 ml) en benceno (400 mL) se saturó con clorodifluorometano, se agitó a 80°C durante 30 minutos y se filtró a través de tierras diatomeas (Celite®). El filtrado se lavó con NaHCO₃ saturado y la capa acuosa se extrajo con éter dietílico. Los extractos se combinaron y se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron.

EJEMPLO 2B

El EJEMPLO 2^a (46 g) en 1:1:2 CCl₄/CH₃CN/agua (1,2 l) a 25°C se trató con NaIO₄ (165,6 g) y RuCl₃·xH₂O (534 mg), se agitó durante 18 horas, se diluyó con diclorometano y se filtró a través de tierras diatomeas (Celite®). El filtrado se lavó con NaHCO₃ saturado y se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El concentrado se filtró a través de gel de sílice.-{-

EJEMPLO 2C

El EJEMPLO 2B (25 g) y NCS (17,55 g) en THF (700 ml) a -78 °C se trató con LHMDs (178,5 ml) durante 1 hora, se agitó durante 1 hora y se inactivó con cloruro amónico. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y el extracto se lavó con salmuera, y se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con 0-5% de acetato de etilo/hexanos.

EJEMPLO 2D

El EJEMPLO 2C (44 g) en ácido clorosulfónico (36,7 ml) a 120°C se agitó durante 18 horas, se enfrió hasta 25°C y se pipeteó en hielo triturado y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera y se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró.

EJEMPLO 2E

El EJEMPLO 2D (22 g) en isopropanol (700 ml) a -78 °C se trató con amoníaco acuoso (90 ml) durante 1 hora, se agitó durante otra hora, se inactivó con HCl 6M (300 ml), se calentó hasta 25°C y se concentró. El concentrado se mezcló con agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El concentrado se recristalizó en hexanos/acetato de etilo.

EJEMPLO 2F

El EJEMPLO 2E (2,89 mg) y el EJEMPLO 1D (2,39 g) en THF (20 ml) se trataron con diisopropiletilamina (3,2 ml) y se agitaron a 60°C durante 18 horas, se enfriaron, se trataron con bicarbonato sódico saturado y se extrajeron con acetato de etilo. El extracto se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con 1,5-5% de amoníaco 7M en metanol/diclorometano.

EJEMPLO 2G

NaH oleoso al 60% lavado con hexano (17 g) en diclorometano (300 ml) a -5°C se trató con éster metílico de ácido 4,4-dimetil-2-oxo-ciclohexanocarboxílico, se preparó con se describe en Tetrahedron (1992), 48 (21), 4459-64, (53.89 g), se agitó durante 30 minutos, se enfrió hasta -78°C, se trató con anhídrido trifluoromeranosulfónico, se calentó hasta 25°C, se agitó durante 18 horas, se lavó con salmuera y se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró.

EJEMPLO 2H

EJEMPLO 2G (86 g), ácido 4-clorofenilborónico (50 g), CsF (104 g) y tetrakis(triphfenilfosfina)paladio(0) (2,5 g) en 2:1 DME/metanol (600 ml) a 70°C se agitó durante 18 horas y se concentró. El concentrado se disolvió en éter dietílico y la solución se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El concentrado se sometió a través de gel de sílice con 20% de acetato de etilo/hexanos.

EJEMPLO 2I

El borohidruro de litio (18 g) se trató con el EJEMPLO 2H (76 g) en éter dietílico (400 ml) y metanol (23 ml), se agitó a reflujo durante 4 horas, se enfrió, se inactivó con HCl 1M, se diluyó con agua y se extrajo con éter dietílico. El extracto se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con 0-30% de acetato de etilo/hexanos.

EJEMPLO 2J

El EJEMPLO 2I (17,5 g) en diclorometano (100 ml) a 0°C se trató de forma simultánea con cloruro de metanosulfonilo (5,6 ml) y TEA (21 ml) se agitó durante 5 minutos, se trató con éster etílico de ácido 4-piperazin-1-ilbenzoico (17 g), se agitó a 25°C durante 18 horas, se lavó con cloruro amónico y se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El concentrado

se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con 10% de acetato de etilo/hexanos.

EJEMPLO 2K

5 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2J por el EJEMPLO 1L en el EJEMPLO M.

EJEMPLO 2L

10 El EJEMPLO 2K (16,9 g) y el EJEMPLO 2F (22 g) en diclorometano (200 ml) a 25°C se trató con EDAC-HCl (11,06 g) y DMAP (7,06 g), agitó durante 18 horas, se diluyó en diclorometano, se lavó con cloruro amónico saturado y salmuera y se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con 0-10% de metanol/diclorometano saturado con amoniaco.. RMN de ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ 8,07 (d, 1H), 7,90 (dd, 1H), 7,71 (d, 2H), 7,36 (m, 4H), 7,29 (m, 2H), 7,20 (m, 1H), 7,09 (d, 2H), 6,86 (d, 1H), 6,80 (d, 2H), 6,76 (d, 1H), 4,02 (m, 1H), 3,50 (m, 4H), 3,33 (m, 2H), 3,16 (m, 4H), 2,81 (s, 2H), 2,29 (m, 12H), 1,99 (s, 2H), 1,94 (m, 1H), 1,71 (m, 1H), 1,42 (t, 2H), 0,96 (s, 6H).

EJEMPLO 3A

20 Este ejemplo se preparó sustituyendo el 2-bromo-ciclohex-1-enocarbaldehído, preparado como se describe en Collect. Czech. Chem. Commun., 1961,26, 3059.) por el EJEMPLO 1J en el EJEMPLO 1K.

EJEMPLO 3B

25 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 3A por el EJEMPLO 1K en el EJEMPLO 1L.

EJEMPLO 3C

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 3B por el EJEMPLO 1L en el EJEMPLO M.

EJEMPLO 3D

35 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 3C y el EJEMPLO 2F por el EJEMPLO 1M y el EJEMPLO II, respectivamente, en el EJEMPLO 1N. RMN de ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ 8,11 (d, 1H), 7,92 (dd, 1H), 7,71 (d, 2H), 7,37 (d, 2H), 7,34 (m, 2H), 7,27 (t, 2H), 7,18 (t, 1H), 7,12 (d, 2H), 6,94 (d, 1H), 6,84 (m, 3H), 4,04 (m, 1H), 3,51 (br, 4H), 3,27 (br, 10H), 2,84 (br, 2H), 2,33 (br, 6H), 2,18 (br, 4H), 1,97 (m, 1H), 1,76 (m, 1H), 1,66 (s, 4H).

EJEMPLO 4A

40 Una solución de 3-(R)-((carbobenciloxi)amino)-γ-butirolactona (preparada de acuerdo con el procedimiento descrito en J. Am. Chem. Soc. 1986, 108, 4943-4952, 7,72 g, 32,8 mmol) en THF (100 ml) se saturó con dimetilamina gaseosa, se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y se concentró. El residuo se filtró a través de un tapón de gel de sílice, eluyendo con 50% de acetona en hexanos, para dar el producto deseado.

EJEMPLO 4B

45 Una solución del EJEMPLO 4^a (8,45 g, 30,14 mmol) en tolueno (15 ml) se trató con tributolfosfina (9,76 ml, 39,20 mmol) y difenildisulfuro (7,30 g, 39,20 mmol) y se calentó hasta 80°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0-50% de acetato de etilo en hexanos, dando el producto deseado.

EJEMPLO 4C

50 El EJEMPLO 4B (7,5 g) y cloruro de bis (ciclopentadienilo) de zirconio (IV) (10,31 g) en THF (100 ml) a 25 ° C se agitaron durante 20 minutos y se concentraron. El concentrado se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con 50% de acetato de etilo en hexano.

EJEMPLO 4D

60 El EJEMPLO 4C (2,87 g) y N-isopropilmetilamina (1,92 g) en 1,2-dicloroetano (50 ml) a 25 ° C se trataron con triacetoxiborohidruro de sodio (3 g), se agitaron durante 2 horas, se diluyeron con acetato de etilo, se lavaron con NaOH 2 M, agua y salmuera y se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El concentrado se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con 1%/metanol/diclorometano.

EJEMPLO 4E

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 4D por el EJEMPLO 1B en el EJEMPLO 1C.

5 EJEMPLO 4F

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 4E por el EJEMPLO 1D en el EJEMPLO 1I.

EJEMPLO 4G

10 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 4F por el EJEMPLO 1I en el EJEMPLO 1N.
 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,08 (s, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,71 (d, 2H), 7,37 (m, 4H), 7,28 (t, 2H), 7,20 (t, 1H), 7,12 (d, 2H), 6,89 (d, 1H), 6,78 (d, 2H), 6,70 (d, 1H), 4,01 (m, 1H), 3,13 (m, 6H), 2,75 (m, 2H), 2,28 (m, 6H), 2,04 (m, 4H), 1,99 (m, 2H), 1,43 (m, 2H), 1,12 (m, 10H), 0,97 (s, 6H).

15 EJEMPLO 5

Este ejemplo se preparó sustituyendo el ácido 4 (4-(2-(4-clorofenil) ciclo-1-enilmetil) piperazin-1-il) benzoico, preparado como se describe en la solicitud de patente de EE.UU. de propiedad común 10/988,338, y el EJEMPLO 4F por el EJEMPLO 1M y el EJEMPLO 1I, respectivamente, en el EJEMPLO IN. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,00 (m, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,71 (d, 2H), 7,36 (m, 4H), 7,30 (t, 2H), 7,20 (t, 1H), 7,09 (d, 2H), 6,90 (d, 1H), 6,78 (d, 2H), 6,65 (d, 1H), 4,00 (m, 2H), 3,13 (m, 4H), 2,78 (m, 2H), 2,55 (m, 2H), 2,40 (m, 4H), 2,31 (m, 4H), 2,00 (m, 3H), 1,79 (m, 4H), 1,58 (m, 4H), 1,51 (m, 2H), 1,12 (m, 6H).

25 EJEMPLO 6A

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 4B por el EJEMPLO 1B en el EJEMPLO 1C.

EJEMPLO 6B

30 El Ejemplo 6A (6,13 g) en THF (200 ml) a 25 ° C se trató con di-terc-butildicarbonato (7 g), se agitó durante 4 horas y se concentró. El concentrado se disolvió en acetato de etilo (500 ml), se lavó con NaOH 1 M, agua y salmuera y se secó (Na_2SO_4). Se filtró y se concentró. El concentrado en THF (200 ml) a 25 ° C se trató con NaOH 1 M (200 ml), se agitó durante 5 horas y se aisló. La capa de agua se extrajo con acetato de etilo, y los extractos de THF y acetato de etilo se combinaron, se lavaron con agua y salmuera y se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron.

EJEMPLO 6C

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 6B por el EJEMPLO 5B en el EJEMPLO 4C.

40 EJEMPLO 6D

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 6C y 2-oxa-5-azabicyclo [2.2.1] heptano, preparado como se describe en la solicitud de patente de EE.UU. de propiedad común n° de serie 10/988,338, por el ejemplo 4C y N-isopropilmetilamina en el Ejemplo 4D.

EJEMPLO 6E

50 El Ejemplo 6D (7,86 g) en diclorometano (200 ml) a 25 ° C se trató con HCl 2M (7 g) en éter dietílico (200 ml), se agitó durante 18 horas y se concentró.

EJEMPLO 6F

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 6E por el EJEMPLO 1D en el EJEMPLO 2F.

55 EJEMPLO 6G

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 6F y EL Ejemplo 3C para el Ejemplo 1I y el Ejemplo 1M en el Ejemplo IN. RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,07 (s, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,70 (d, 2H), 7,37 (m, 4H), 7,30 (t, 2H), 7,21 (t, 1H), 7,12 (d, 2H), 6,84 (d, 1H), 6,79 (d, 2H), 4,21 (m, 1H), 4,09 (m, 1H), 4,01 (m, 2H), 3,82 (m, 2H), 3,46 (m, 1H), 3,18 (m, 6H), 2,86 (m, 4H), 2,75 (m, 4H), 2,28 (m, 2H), 2,18 (m, 4H), 1,88 (m, 4H), 1,66 (m, 4H).

EJEMPLO 7

65 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 3C por el Ejemplo 1M en el Ejemplo IN. RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,09 (d, 1H), 7,92 (dd, 1H), 7,71 (d, 2H), 7,31 (m 7H), 7,18 (tt, 1H), 7,12 (dt, 2H), 6,92 (d, 1H), 6,82 (m, 3H),

4,04 (m, 1H), 3,51 (m, 4H), 3,26 (m, 10H), 2,82 (m, 2H), 2,30 (m, 10H), 1,94 (m, 1H), 1,72 (m, 5H).

EJEMPLO 8A

5 Una solución de ácido 3 (9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-4-fenilsulfanilbutírico, preparado como se describe en la solicitud de patente de EE.UU. de propiedad común n° de serie 10/988,338 y HATU en DMF se trató con 7-aza-biciclo [2.2.1] heptano (preparado como se describe en Org. Lett., 2001, 3, 1371-1374; ; y N-metilmorfolina, se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con 1,5% de HCl, NaHCO₃ acuoso, H₂O y salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró para dar el producto deseado.

10

EJEMPLO 8B

15 Una solución del EJEMPLO 8^a en THF se trató con dietilamina, se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con CH₂Cl₂ (saturado con NH₃), seguido de acetato de etilo, para dar el producto deseado.

EJEMPLO 8C:

20 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 8B por el EJEMPLO 1C en el EJEMPLO 1D.

EJEMPLO 8D:

25 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 8C por el EJEMPLO 1D en el EJEMPLO 1L.

EJEMPLO 8E

30 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 8D y el EJEMPLO 3C por el EJEMPLO 1I y el EJEMPLO 1M, respectivamente, en el EJEMPLO 1N. RMN de ¹H (300MHz, DMSO-d₆) δ 9,19 (m, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,71 (d, 2H), 7,31 (m 6H), 7,20 (tt, 1H), 7,12 (dt, 2H), 6,89 (d, 1H), 6,76 (d, 2H), 6,65 (d, 1H), 4,03 (m, 2H), 3,31 (m, 4H), 3,12 (m, 4H), 2,90 (br, 2H), 2,76 (m 2H), 1,96 (m, 21H).

EJEMPLO 9A

35 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 6E por el EJEMPLO 1D en el EJEMPLO 1I.

EJEMPLO 9B

40 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 9A y el EJEMPLO 3C por el EJEMPLO 1I y el EJEMPLO 1M, respectivamente, en el EJEMPLO 1N. RMN de ¹H (300MHz, DMSO-d₆) δ 8,08 (d, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,71 (d, 2H), 7,32 (m 7H), 7,20 (tt, 1H), 7,12 (dt, 2H), 6,87 (d, 1H), 6,78 (d, 3H), 4,40 (m, 1H), 4,03 (m, 2H), 3,83 (m, 2H), 3,54 (m, 2H), 3,26 (m, 2H), 3,14 (m, 4H), 2,80 (br, 2H), 2,78 (m, 4H), 1,97 (m, 14H).

EJEMPLO 10

45 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 9A por el Ejemplo 1I en el Ejemplo 1N. RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,09 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,71 (d, 2H), 7,33 (m 7H), 7,20 (tt, 1H), 7,12 (dt, 2H), 6,90 (d, 1H), 6,79 (d, 3H), 4,44 (m, 1H), 4,03 (m, 1H), 3,84 (m, 1H), 3,57 (m, 1H), 3,02 (m, 13H), 2,25 (m, 6H), 1,99 (m, 6H), 1,43 (t, 2H), 0,97 (s, 6H).

EJEMPLO 11

50 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 6F por el Ejemplo 1I en el Ejemplo 1N. RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,07 (d, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,70 (d, 2H), 7,33 (m 7H), 7,20 (tt, 1H), 7,12 (dt, 2H), 6,81 (m, 4H), 4,41 (m, 1H), 4,06 (m, 1H), 3,83 (m, 1H), 3,47 (m, 1H), 3,02 (m, 13H), 2,25 (m, 6H), 1,99 (m, 6H), 1,43 (t, 2H), 0,97 (s, 6H).

55

EJEMPLO 12

60 Este ejemplo se preparó sustituyendo el ácido 4 (4-(2-(4-clorofenil) ciclohept-1-enilmetil) piperazin-1-il) benzoico, preparado como se describe en la solicitud de patente de EE.UU. de propiedad común 10/988,338, y el EJEMPLO 9A por el EJEMPLO 1M y el EJEMPLO 1I, respectivamente, en el EJEMPLO 1N. RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,09 (d, 1H), 7,95 (dd, 1H), 7,71 (d, 2H), 7,32 (m 7H), 7,19 (tt, 1H), 7,09 (dt, 2H), 6,90 (d, 1H), 6,79 (d, 3H), 4,45 (m, 1H), 4,03 (m, 2H), 3,85 (m, 2H), 3,55 (m, 2H), 3,04 (m, 8H), 2,34 (m, 8H), 1,85 (m, 7H), 1,54 (m, 5H).

EJEMPLO 13

Este ejemplo se preparó sustituyendo el ácido 4 (4-(2-(4-clorofenil) ciclohept-1-enilmetil) piperazin-1-il) benzoico, preparado como se describe en la solicitud de patente de EE.UU. de propiedad común 10/988,338, y el EJEMPLO 6F por el EJEMPLO 1M y el EJEMPLO 1I, respectivamente, en el EJEMPLO 1N. RMN de ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,07 (d, 1H), 7,93 (dd, 1H), 7,71 (d, 2H), 7,32 (m 7H), 7,20 (tt, 1H), 7,09 (dt, 2H), 6,87 (d, 1H), 6,79 (d, 3H), 4,45 (m, 1H), 4,02 (m, 2H), 3,84 (m, 2H), 3,56 (m, 2H), 3,07 (m, 8H), 2,33 (m, 8H), 1,85 (m, 7H), 1,54 (m, 5H).

EJEMPLO 14

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2K y el EJEMPLO 4F por el EJEMPLO 1M y el EJEMPLO 1I, respectivamente, en el EJEMPLO 1N. RMN de ^1H (300MHz, DMSO-d_6) δ 8,07 (d, 1H), 7,96 (dd, 1H), 7,71 (d, 2H), 7,33 (m 7H), 7,20 (tt, 1H), 7,09 (dt, 2H), 6,87 (d, 1H), 6,77 (d, 2H), 6,72 (d, 1H), 4,00 (m, 1H), 3,28 (m, 4H), 3,12 (m, 4H), 2,79 (m, 2H), 2,48 (m, 2H), 2,23 (m, 8H), 2,02 (m, 4H), 1,42 (t, 2H), 1,08 (m, 6H), 0,96 (s, 6H).

EJEMPLO 15A

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 6C y 1,4-oxacepano por el EJEMPLO 4C y N-isopropil-N-metilamina en el EJEMPLO 4D.

EJEMPLO 15B

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 15A por el EJEMPLO 6D en el EJEMPLO 6E.

EJEMPLO 15C

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 15B por el EJEMPLO 1D en el EJEMPLO 1L.

EJEMPLO 15D

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 15C por el EJEMPLO 3C en el EJEMPLO 1I y el EJEMPLO 1M, respectivamente, en el EJEMPLO 1N. RMN de ^1H (400MHz, CDCl_3) δ 8,32 (s, 1H), 8,01 (br, 1H), 7,67 (d, 2H), 7,34 (t, 4H), 7,24 (m, 3H), 6,99 (m, 3H), 6,67 (br, 3H), 3,97 (br, 1H), 3,88 (s, 2H), 3,79 (s, 2H), 3,73-3,23 (br m, 12H), 3,14 (m, 6H), 2,29 (s, 6H), 2,08 (m, 2H), 1,74 (s, 4H).

EJEMPLO 16A

Este ejemplo se preparó sustituyendo azepano por N-isopropil-n-metilamina en el EJEMPLO 4D.

EJEMPLO 16B

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 16A por el EJEMPLO 4D en el EJEMPLO 4E.

EJEMPLO 16C

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 16A por el EJEMPLO 1D en el EJEMPLO 1L.

EJEMPLO 16D

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 16C por el EJEMPLO 3C en el EJEMPLO 1I y el EJEMPLO 1M, respectivamente, en el EJEMPLO 1N. RMN de ^1H (400MHz, CDCl_3) δ 8,33 (s, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,67 (d, 2H), 7,34 (t, 4H), 7,23 (m, 3H), 6,98 (m, 3H), 6,67 (m, 3H), 3,99 (m, 1H), 3,82-3,19 (br m, 10H), 3,12 (s, 4H), 2,86 (m, 2H), 2,55 (br, 2H), 2,29 (s, 4H), 2,06 (m, 1H), 1,93 (m, 3H), 1,74 (s, 8H), 1,60 (m, 2H).

EJEMPLO 17A

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

EJEMPLO 17B

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 17B por el EJEMPLO 1D en el EJEMPLO 1L.

EJEMPLO 17C

Este ejemplo se preparó sustituyendo el ácido 4-(4-(2-(4-clorofenil)ciclohept-1-enilmetil)piperazin-1-il)benzoico preparado como se ha descrito en la solicitud de patente de EE.UU. de propiedad común n° de serie 10/988,338, y el

EJEMPLO 17B por el EJEMPLO 1M y el EJEMPLO 1I, respectivamente, en el EJEMPLO 1N. RMN de ^1H (400MHz, DMSO- d_6) δ 9,58 (brs, 1H), 9,46 (brs, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,00 (dd, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,41 (d, 2H), 7,29 (d, 2H), 7,24 (m, 2H), 7,13 (m, 4H), 6,96 (m, 3H), 4,12 (m, 1H), 3,87 (m, 1H), 3,63 (m, 1H), 3,38 (m, 4H), 3,15 (m, 4H), 3,02 (m, 2H), 2,74 (s, 6H), 2,46 (m, 4H), 2,09 (m, 2H), 1,81 (m, 2H), 1,57 (m, 4H).

5

EJEMPLO 18A

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2E y el EJEMPLO 17B por el EJEMPLO 1H y el EJEMPLO 1D, en el EJEMPLO 1L.

10

EJEMPLO 18B

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 18A y el EJEMPLO 3C por el EJEMPLO 1I y el EJEMPLO 1M, respectivamente, en el EJEMPLO 1N. RMN de ^1H (400MHz, DMSO- d_6) δ 9,60 (brs, 1H), 9,47 (brs, 1H), 8,18 (d, 1H), 7,99 (dd, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,41 (d, 2H), 7,30 (d, 2H), 7,24 (m, 2H), 7,15 (m, 3H), 7,12 (d, 1H), 6,96 (m, 3H), 6,92 (d, 1H), 4,10 (m, 1H), 3,91 (m, 2H), 3,60 (m, 2H), 3,37 (m, 4H), 3,15 (m, 2H), 3,02 (m, 1H), 2,74 (s, 6H), 2,25 (d, 4H), 2,08 (m, 2H), 1,71 (m, 4H).

15

EJEMPLO 19

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2F y el EJEMPLO 1I por el EJEMPLO 1N. RMN de ^1H (400MHz, DMSO- d_6) δ 8,11 (d, 1H), 7,93 (dd, 1H), 7,71 (d, 2H), 7,36 (m, 4H), 7,27 (m, 2H), 7,18 (m, 1H), 7,12 (d, 2H), 6,97 (d, 1H), 6,85 (m, 3H), 4,05 (m, 1H), 3,53 (m, 4H), 3,23 (m, 1H), 2,83 (m, 1H), 2,34 (m, 8H), 2,22 (m, 2H), 1,99 (m, 2H), 1,96 (m, 1H), 1,77 (m, 1H), 1,44 (t, 2H), 0,97 (s, 6H).

25

EJEMPLO 20

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 17B por el EJEMPLO 1I por el EJEMPLO 1N. RMN de ^1H (400MHz, DMSO- d_6) δ 9,46 (brs, 1H), 8,18 (d, 1H), 7,99 (dd, 1H), 7,76 (d, 2H), 7,40 (d, 2H), 7,29 (d, 2H), 7,23 (t, 2H), 7,14 (s, 4H), 6,95 (m, 3H), 4,11 (m, 1H), 3,88 (m, 2H), 3,58 (m, 4H), 3,08 (m, 4H), 2,73 (s, 6H), 2,27 (m, 2H), 2,08 (m, 2H), 2,02 (s, 2H), 1,47 (t, 2H), 1,00 (s, 6H).

30

EJEMPLO 21

Este ejemplo se preparó sustituyendo ácido 4-(4-(4-(4-clorofenil)-5,6-dihidro-2H-piran-3-ilmetil)piperazin-1-il)benzoico preparado como se ha descrito en la solicitud de patente de EE.UU. de propiedad común n° de serie 10/988,338, por el EJEMPLO 1M en el EJEMPLO 1N. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,27 (d, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,89 (d, 2H), 7,59 (d, 2H), 7,48 (m, 4H), 7,37 (m, 3H), 7,13 (m, 1H), 7,01 (m, 3H), 4,35 (s, 2H), 4,24 (m, 1H), 3,97 (m, 2H), 3,68 (m, 4H), 3,36 (m, 6H), 3,07 (m, 3H), 2,68 (s, 2H), 2,59 (m, 4H), 2,14 (m, 2H), 1,93 (m, 2H).

40

EJEMPLO 22A

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 4E por el EJEMPLO 2E en el EJEMPLO 2F.

45

EJEMPLO 22

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2K y el EJEMPLO 22^a por el EJEMPLO 1M y el EJEMPLO 1I, respectivamente, en el EJEMPLO 1N. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,21 (brs, 1H), 8,17 (m, 1H), 8,00 (dd, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,42 (m, 2H), 7,31 (m, 2H), 7,24 (m, 2H), 7,14 (m, 4H), 6,97 (m, 3H), 4,11 (m, 1H), 3,90 (m, 1H), 3,12 (m, 6H), 2,84 (m, 3H), 2,63 (m, 3H), 2,25 (m, 2H), 2,07 (m, 4H), 1,49 (t, 2H), 1,16 (m, 6H), 0,97 (s, 6H).

50

EJEMPLO 23

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 22A por el EJEMPLO 1I por el EJEMPLO 1N. RMN de ^1H (400MHz, DMSO- d_6) δ 9,21 (brs, 1H), 8,18 (m, 1H), 7,99 (dd, 1H), 7,78 (d, 2H), 7,40 (d, 2H), 7,30 (d, 2H), 7,24 (m, 2H), 7,15 (m, 4H), 6,97 (m, 3H), 4,11 (m, 1H), 3,89 (m, 1H), 3,13 (m, 6H), 2,84 (m, 2H), 2,63 (m, 3H), 2,28 (m, 2H); 2,07 (m, 4H), 1,48 (t, 2H), 1,17 (m, 6H), 1,00 (s, 6H).

55

EJEMPLO 24

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2K por el EJEMPLO 1M en el EJEMPLO 1N. RMN de ^1H (400MHz, DMSO- d_6) δ 12,14 (brs, 1H), 9,89 (brs, 1H), 9,52 (s, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,00 (dd, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,41 (d, 2H), 7,30 (d, 2H), 7,24 (t, 2H), 7,14 (m, 4H), 6,96 (m, 3H), 4,12 (m, 1H), 3,93 (m, 3H), 3,63 (m, 4H), 2,93 (m, 10H), 2,24 (m, 2H), 2,09 (m, 4H), 1,48 (t, 2H), 0,97 (s, 6H).

60

65

EJEMPLO 25

5 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2K y el EJEMPLO 6F por el EJEMPLO 1M y el EJEMPLPO II, respectivamente, en el EJEMPLO IN. RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9,58 (brs, 1H), 9,39 (brs, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,99 (dd, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,41 (d, 2H), 7,30 (d, 2H), 7,24 (t, 2H), 7,14 (m, 4H), 6,97 (m, 3H), 4,63 (d, 1H), 4,43 (d, 1H), 4,13 (m, 1H), 3,92 (m, 2H), 3,69 (m, 2H), 3,52 (m, 2H), 3,01 (m, 6H), 2,25 (m, 2H), 2,04 (m, 6H), 1,49 (m, 2H), 0,98 (s, 6H).

EJEMPLO 26

10 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 17B y el EJEMPLO 3C por el EJEMPLO 1I y el EJEMPLPO IM, respectivamente, en el EJEMPLO IN. RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9,49 (brs, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,95 (dd, 1H), 7,71 (d, 2H), 7,36 (m, 4H), 7,30 (t, 2H), 7,20 (t, 1H), 7,12 (d, 2H), 6,84 (m, 2H), 6,78 (d, 2H), 3,98 (m, 1H), 3,28 (m, 2H), 3,12 (brs, 4H), 2,81 (brs, 1H), 2,77 (s, 1H), 2,46 (s, 6H), 2,28 (s, 4H), 2,19 (m, 4H), 2,00 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 1,65 (m, 4H).

EJEMPLO 27A

20 Este ejemplo se preparó sustituyendo pirrolidona por N-isopropiletilamina en el EJEMPLO 4D.

EJEMPLO 27B

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 27A por el EJEMPLO 4D en el EJEMPLO 4E.

EJEMPLO 27C

25 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 27B por el EJEMPLO 1D en el EJEMPLO 1L.

EJEMPLO 27D

30 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 27Cy el EJEMPLO 3C por el EJEMPLO 1I y el EJEMPLPO IM, respectivamente, en el EJEMPLO IN. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,08 (d, 1H), 7,96 (dd, 1H), 7,71 (d, 2H), 7,36 (m, 4H), 7,30 (t, 2H), 7,20 (t, 1H), 7,12 (d, 2H), 6,87 (m, 1H), 6,77 (d, 2H), 6,72 (d, 1H), 4,00 (m, 1H), 3,26 (m, 2H), 3,12 (brs, 4H), 2,97 (m, 6H), 2,76 (s, 1H), 2,28 (brs, 4H), 2,19 (m, 4H), 2,05 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 1,82 (brs, 4H), 1,65 (m, 4H).

EJEMPLO 28

40 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 2K y Ejemplo 17B por el Ejemplo 1M y el Ejemplo 1I, respectivamente, en el Ejemplo IN. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9,59 (s ancho, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,94 (dd, 1H), 7,70 (d, 2H), 7,36 (m, 4H), 7,30 (t, 2H), 7,21 (tt, 1H), 7,09 (d, 2H), 6,83 (d, 1H), 6,78 (d, 3H), 3,97 (m, 1H), 3,28 (m, 2H), 3,13 (s ancho, 4H), 2,90 (s ancho, 2H), 2,79 (s, 2H), 2,55 (s, 6H), 2,28 (s ancho, 4H), 2,20 (m, 2H), 1,99 (s, 2H), 1,90 (m, 2H), 1,42 (t, 2H), 0,96 (s, 6H).

EJEMPLO 29

50 Este ejemplo se preparó sustituyendo el ácido 4-(4-(2-(4-clorofenil)ciclo-1-enilmetil)piperazin-1-il)benzoico preparado como se ha descrito en la solicitud de patente de EE.UU. de propiedad común n° de serie 10/988,338, y el EJEMPLO 27C por el EJEMPLO 1M y el EJEMPLO 1I, respectivamente, en el EJEMPLO 1N. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,60 (brs, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,94 (dd, 1H), 7,71 (d, 2H), 7,36 (m, 4H), 7,30 (t, 2H), 7,20 (t, 1H), 7,09 (d, 2H), 6,83 (d, 1H), 6,77 (d, 3H), 3,99 (m, 1H), 3,26 (m, 2H), 3,12 (brs, 4H), 2,80 (m, 5H), 2,76 (s, 2H), 2,40 (m, 4H), 2,31 (brs, 4H), 1,99 (m, 1H), 1,89 (m, 1H), 1,77 (brs, 6H), 1,58 (m, 2H), 1,51 (m, 2H).

EJEMPLO 30A

55 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2E y el EJEMPLO 27B por el EJEMPLO 1H y el EJEMPLO 1D, en el EJEMPLO 1L.

EJEMPLO 30B

60 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 30A por el Ejemplo 1I y Ejemplo 1D en el Ejemplo IN. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,57 (brs, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,93 (dd, 1H), 7,70 (d, 2H), 7,36 (m, 4H), 7,30 (t, 2H), 7,21 (t, 1H), 7,12 (d, 2H), 6,81 (d, 1H), 6,77 (d, 3H), 3,99 (m, 1H), 3,26 (m, 2H), 3,12 (s ancho, 4H), 2,80 (m, 5H), 2,76 (s, 2H), 2,27 (m, 4H), 2,22 (m, 2H), 1,99 (m, 3H), 1,88 (m, 1H), 1,77 (s ancho, 4H), 1,43 (t, 2H), 0,97 (s, 6H).

65

EJEMPLO 31

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 2K y Ejemplo 30A por el Ejemplo 1M y el Ejemplo 1I, respectivamente, en el Ejemplo IN. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,52 (brs, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,92 (dd, 1H), 7,70 (d, 2H), 7,36 (m, 4H), 7,30 (t, 2H), 7,21 (t, 1H), 7,08 (d, 2H), 6,81 (d, 1H), 6,77 (d, 3H), 3,99 (m, 1H), 3,26 (m, 2H), 3,12 (s ancho, 4H), 2,76 (s, 2H), 2,75 (m, 5H), 2,26 (m, 4H), 2,20 (m, 2H), 1,99 (m, 3H), 1,86 (m, 1H), 1,76 (s ancho, 4H), 1,42 (t, 2H), 0,96 (s, 6H).

EJEMPLO 32

Este ejemplo se preparó sustituyendo el ácido 4-(4-(2-(4-clorofenil)ciclohept-1-enilmetil)piperazin-1-il)benzoico preparado como se ha descrito en la solicitud de patente de EE.UU. de propiedad común n° de serie 10/988,338, y el EJEMPLO 30A por el EJEMPLO 1M y el EJEMPLO 1I, respectivamente, en el EJEMPLO 1N. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,50 (brs, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,94 (dd, 1H), 7,71 (d, 2H), 7,36 (m, 4H), 7,30 (t, 2H), 7,20 (t, 1H), 7,09 (d, 2H), 6,83 (d, 1H), 6,77 (d, 3H), 3,99 (m, 1H), 3,26 (m, 2H), 3,12 (brs, 4H), 2,80 (m, 5H), 2,76 (s, 2H), 2,40 (m, 4H), 2,31 (brs, 4H), 1,98 (m, 1H), 1,87 (m, 1H), 1,76 (brs, 6H), 1,58 (m, 2H), 1,51 (m, 2H).

EJEMPLO 33

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 4F y Ejemplo 3C por el Ejemplo 1I y Ejemplo 1M, respectivamente, en el Ejemplo IN. RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9,03 (s, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,71 (d, 2H), 7,39-7,34 (m, 4H), 7,30 (t, 2H), 7,20 (tt, 1H), 7,13 (dt, 2H), 6,88 (m, 1H), 6,78 (d, 2H), 6,70 (m, 1H), 3,99 (m, 1H), 3,37-3,26 (m, 4H), 3,12 (s, 4H), 2,76 (s, 2H), 2,68-2,53 (m, 2H), 2,34-2,13 (m, 10H), 2,10-1,95 (m, 2H), 1,66 (s, 4H), 1,13 (m, 6H).

EJEMPLO 34

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2K y el EJEMPLO 27C por el EJEMPLO 1M y el EJEMPLO II, respectivamente, en el EJEMPLO 1N. RMN de ^1H (300MHz, DMSO- d_6) δ 9,53 (s, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,97 (dd, 1H), 7,71 (d, 2H), 7,40-7,34 (m, 4H), 7,30 (t, 2H), 7,20 (tt, 1H), 7,09 (d, 2H), 6,89 (d, 1H), 6,78 (d, 2H), 6,71 (d, 1H), 4,01 (m, 1H), 3,38-3,27 (m, 4H), 3,20-2,84 (m, 10H), 2,79 (s, 2H), 2,27 (s, 4H), 2,20 (t, 2H), 2,03 (m, 2H), 1,85 (m, 4H), 1,42 (t, 2H), 0,96 (s, 6H).

EJEMPLO 35

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 3C y el EJEMPLO 30A por el EJEMPLO 1M y el EJEMPLPO II, respectivamente, en el EJEMPLO IN. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,06 (d, 1H), 7,93 (dd, 1H), 7,71 (d, 2H), 7,36 (m, 4H), 7,30 (m, 2H), 7,21 (m, 1H), 7,12 (d, 2H), 6,81 (d, 1H), 6,77 (d, 3H), 3,97 (m, 1H), 3,26 (m, 4H), 3,12 (s, 4H), 2,78 (m, 6H), 2,27 (s, 4H), 2,18 (m, 4H), 1,99 (m, 1H), 1,87 (m, 1H), 1,76 (s, 4H), 1,66 (s, 4H).

EJEMPLO 36

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 2K y Ejemplo 9A por el Ejemplo 1M y el Ejemplo 1I, respectivamente, en el Ejemplo IN. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,09 (d, 1H), 7,97 (dd, 1H), 7,71 (d, 2H), 7,33 (m, 6H), 7,21 (m, 1H), 7,08 (d, 2H), 6,87 (m, 1H), 6,78 (m, 3H), 3,99 (m, 1H), 3,14 (m, 4H), 2,95 (m, 1H), 2,80 (m, 3H), 2,58 (s, 6H), 2,28 (m, 4H), 2,20 (m, 2H), 1,99 (m, 4H), 1,42 (t, 2H), 0,96 (s, 6H).

EJEMPLO 37

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 2K y Ejemplo 17B por el Ejemplo 1M y el Ejemplo 1I, respectivamente, en el Ejemplo IN. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,09 (d, 1H), 7,97 (dd, 1H), 7,71 (d, 2H), 7,33 (m, 6H), 7,21 (m, 1H), 7,08 (d, 2H), 6,87 (m, 1H), 6,78 (m, 3H), 3,99 (m, 1H), 3,14 (m, 4H), 2,95 (m, 1H), 2,80 (m, 3H), 2,58 (s, 6H), 2,28 (m, 4H), 2,20 (m, 2H), 1,99 (m, 4H), 1,42 (t, 2H), 0,96 (s, 6H).

EJEMPLO 38

Este ejemplo se preparó sustituyendo el ácido 4 (4-(1,1'-bifenil-2-ilmetil) -1-piperazinil) benzoico, preparado como se describe en la solicitud de patente de EE.UU. de propiedad común n° de serie 10/988,338, por el Ejemplo 1M en el EJEMPLO 17B por el EJEMPLO 1I, respectivamente, en el Ejemplo IN. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,19 (d, 1H), 7,99 (dd, 1H), 7,76 (d, 3H), 7,52 (d, 4H), 7,40 (d, 2H), 7,35 (m, 1H), 7,30 (d, 2H), 7,24 (t, 2H), 7,16 (t, 2H), 6,96 (m, 3H), 4,25 (br, 2H), 4,12 (m, 1H), 3,37 (m, 2H), 3,14 (m, 1H), 3,10 (br, 8H), 2,74 (s, 6H), 2,10 (m, 2H).

EJEMPLO 39

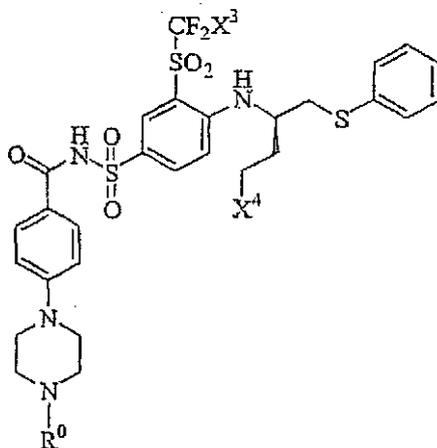
Este ejemplo se preparó sustituyendo el ácido 4 (4-(1,1'-bifenil-2-ilmetil) -1-piperazinil) benzoico, preparado como se describe en la solicitud de patente de EE.UU. de propiedad común n° de serie 10/988,338, por el Ejemplo 1M en el

Ejemplo IN. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) Δ 8,19 (d, 1H), 8,00 (dd, 1H), 7,76 (d, 2H), 7,52 (m, 5H), 7,14 (m, 8H), 6,96 (m, 3H), 4,29 (m, 2H) , 4,14 (m, 2H), 4,02 (m, 1H), 3,10 (m, 8H), 2,13 (m, 2H).

5 Con estos ejemplos se pretende ilustrar la invención y no limitarla. Para un experto en la técnica será obvio que las variaciones y modificaciones se pretende que estén dentro del alcance de la invención, siempre que se definan en las reivindicaciones.

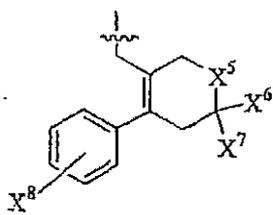
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la fórmula (II):

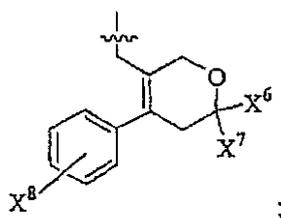


(II),

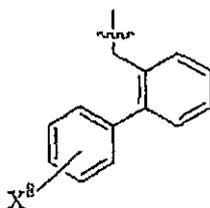
- 5 o una sal terapéuticamente aceptable del mismo, donde X^3 es Cl o F;
 X^4 es azepan-1-ilo, morfolin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, $N(CH_3)_2$, $N(CH_3)(CH(CH_3)_2)$, 7-azabicyclo[2.2.1]heptan-1-il o 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]hept-5-ilo, y R^0 es



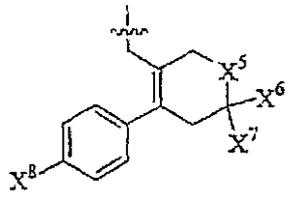
- 10 donde X^5 es CH_2 , $C(CH_3)_2$ o CH_2CH_2 ;
 X^6 y X^7 son ambos hidrógeno o son ambos metilo; y
 X^8 es F, Cl, Br o I; o
 X^4 es azepan-1-ilo, morfolin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, $N(CH_3)(CH(CH_3)_2)$ o 7-azabicyclo[2.2.1]heptan-1-ilo, y R^0 es



o
 X^4 es $N(CH_3)_2$ o morfolin-1-ilo y R^0 es



- 15 2. Un compuesto de la reivindicación 1 o una sal terapéuticamente aceptable del mismo, donde X^3 es Cl o F;
 X^4 es azepan-1-ilo, morfolin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, $N(CH_3)_2$, $N(CH_3)(CH(CH_3)_2)$, 7-azabicyclo[2.2.1]heptan-1-il o 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]hept-5-ilo, y R^0 es



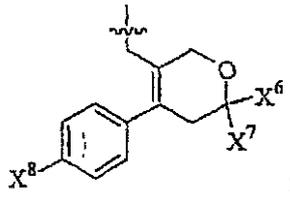
donde

X^5 es CH_2 , $C(CH_3)_2$ o CH_2CH_2 ;

X^6 y X^7 son ambos hidrógeno o son ambos metilo; y

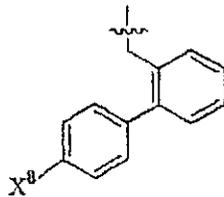
5 X^8 es F, Cl, Br o I; o

X^4 es azepan-1-ilo, morfolin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, $N(CH_3)(CH(CH_3)_2)$ o 7-azabicyclo[2.2.1]heptan-1-ilo, y R^0 es



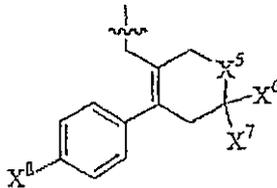
o

X^4 es $N(CH_3)_2$ o morfolin-1-ilo y R^0 es



10

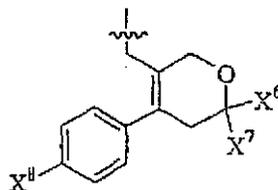
3. Un compuesto de la reivindicación 1 o una sal terapéuticamente aceptable del mismo, donde X^3 es C o F; X^4 es azepan-1-ilo, morfolin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, $N(CH_3)_2$, $N(CH_3)(CH(CH_3)_2)$, 7-azabicyclo[2.2.1]heptan-1-ilo o 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]hept-5-ilo, y R^0 es



15

Donde X^5 es CH_2 , $C(CH_3)_2$ o CH_2CH_2 , y X^6 y X^7 son ambos hidrógeno o son ambos metilo; y X^8 es F, Cl, Br o I.

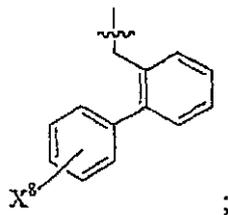
4. Un compuesto de la reivindicación 1 o una sal terapéuticamente aceptable del mismo, donde X^3 es Cl o F; X^4 es azepan-1-ilo, morfolin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, $N(CH_3)(CH(CH_3)_2)$ o 7-azabicyclo[2.2.1]heptan-1-ilo, R^0 es



20

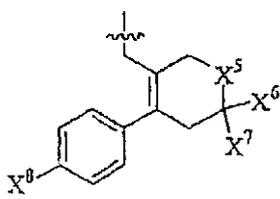
donde X^6 y X^7 son ambos hidrógeno o son ambos metilo; y X^8 es F, Cl, Br o I.

5. Un compuesto de la reivindicación 1 o una sal terapéuticamente aceptable del mismo, donde X^3 es Cl o F; X^4 es $N(CH_3)_2$ o morfolin-1-ilo; R^0 es



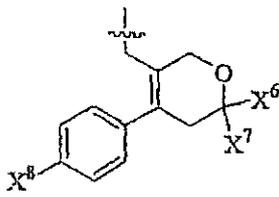
5 y
 X^8 es F, Cl, Br o I.

6. Un compuesto de la reivindicación 1 o una sal terapéuticamente aceptable del mismo, donde X^3 es Cl o F; X^4 es o morfolin-1-ilo; R^0 es



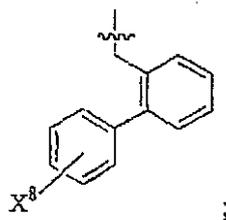
10 Donde X^5 es $C(CH_3)_2$; X^6 y X^7 son ambos metilo; y X^8 es Cl.

7. Un compuesto de la reivindicación 1 o una sal terapéuticamente aceptable del mismo, donde X^3 es Cl o F; X^4 es azepan-1-ilo, morfolin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, $N(CH_3)(CH(CH_3)_2)$ o 7-azabicyclo[2.2.1]heptan-1-ilo, R^0 es



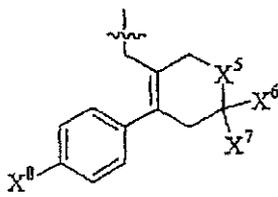
15 donde X^6 y X^7 son ambos hidrógeno o son ambos metilo; y X^8 es F, Cl, Br o I.

8. Un compuesto de la reivindicación 1 o una sal terapéuticamente aceptable del mismo, donde X^3 es Cl o F; X^4 es $N(CH_3)_2$ o morfolin-1-ilo; R^0 es



20 y
 X^8 es F, Cl, Br o I.

9. Un compuesto de la reivindicación 1 o una sal terapéuticamente aceptable del mismo, donde X^3 es Cl o F; X^4 es o morfolin-1-ilo; R^0 es



25 donde X^5 es $C(CH_3)_2$; X^6 y X^7 son ambos metilo; y X^8 es Cl.

10. Una composición que comprende un excipiente y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la reivindicación 1.

5 11. Uso de un compuesto de la reivindicación 1 para la fabricación de un medicamento para tratar el cáncer de vejiga, cáncer cerebral, cáncer de mama, cáncer de médula ósea, cáncer cervical, leucemia linfocítica crónica, cáncer colorrectal, cáncer de esófago, cáncer hepatocelular, leucemia linfoblástica, linfoma folicular, neoplasias malignas linfoides de origen en linfocitos T o en linfocitos B, melanoma, leucemia mielógena, mieloma, cáncer oral, cáncer de ovarios, cáncer pulmonar macrocítico, cáncer de próstata, cáncer pulmonar microcítico y cáncer de bazo en un
10 paciente administrando al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho compuesto.

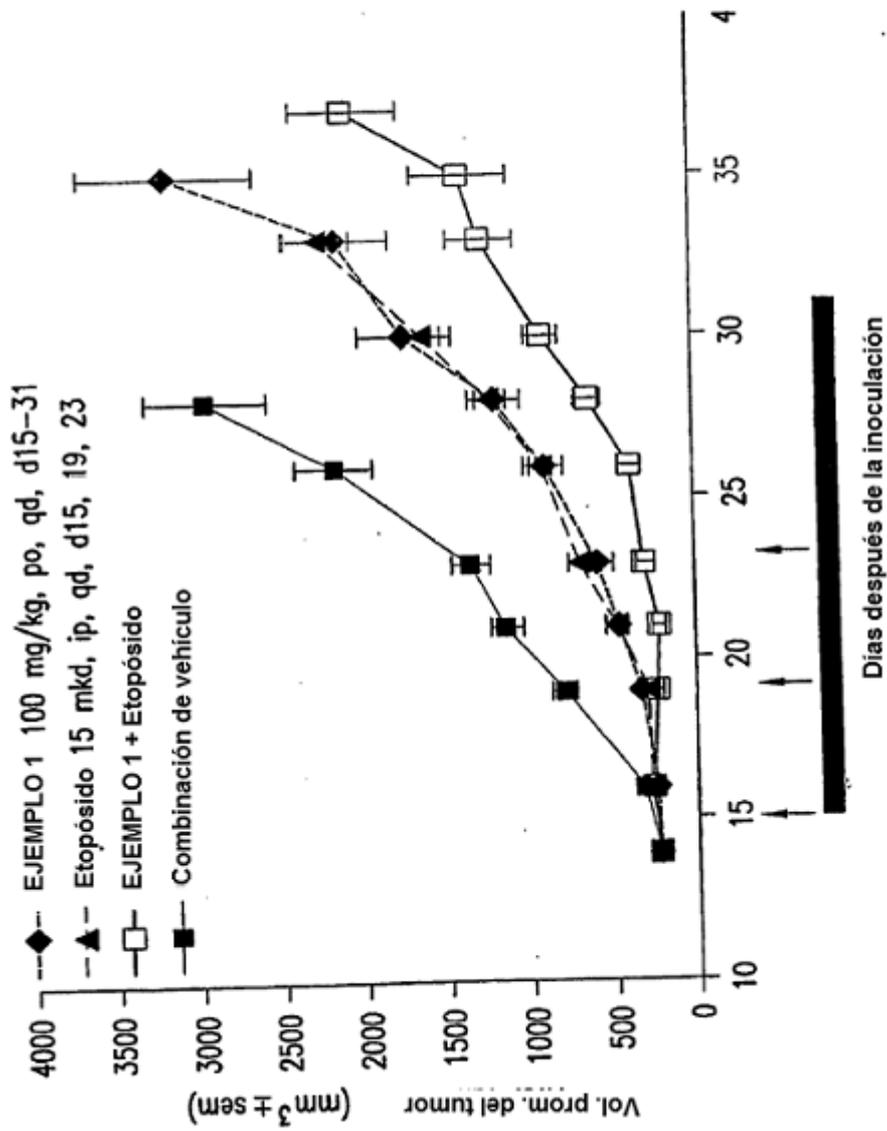


FIG.1

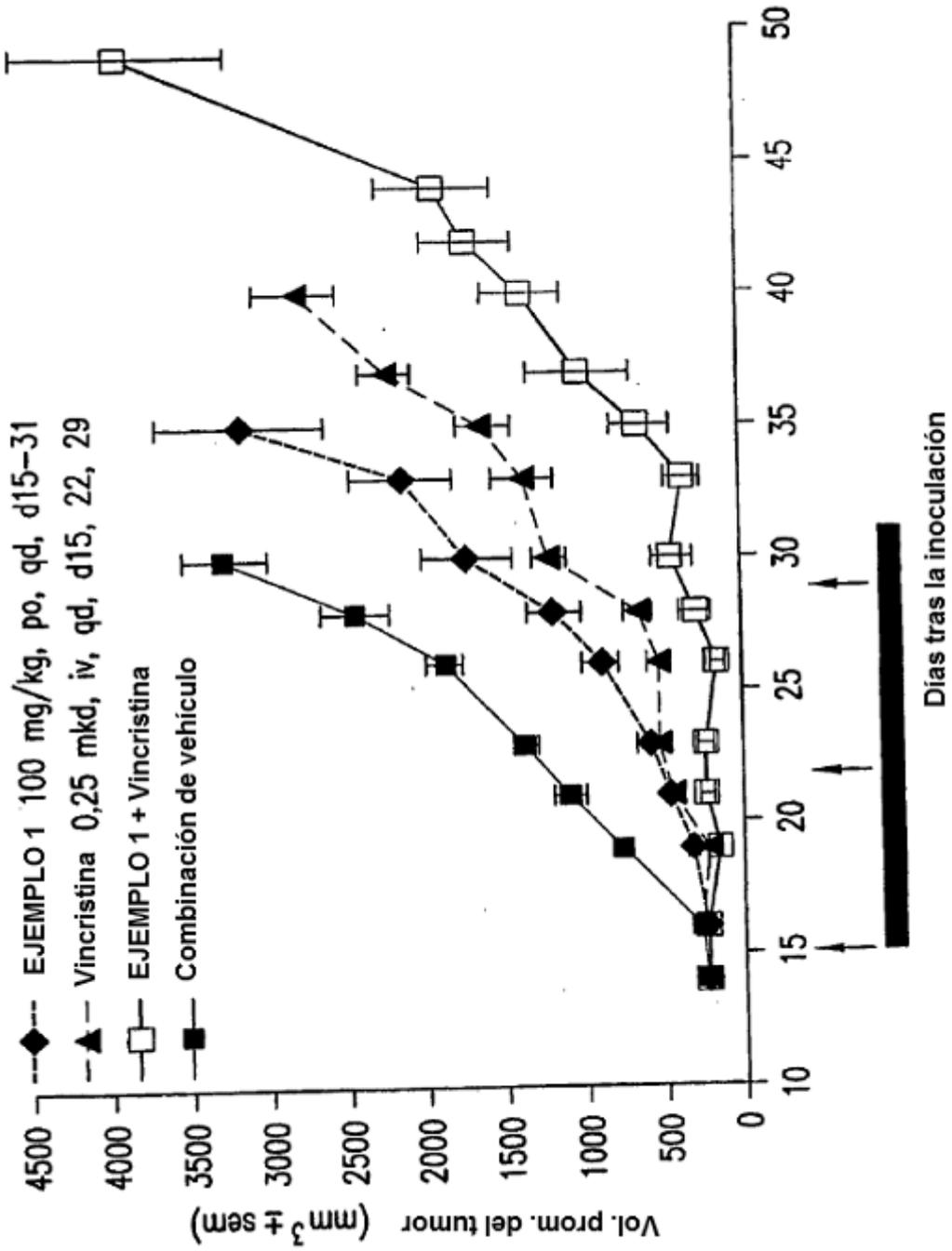
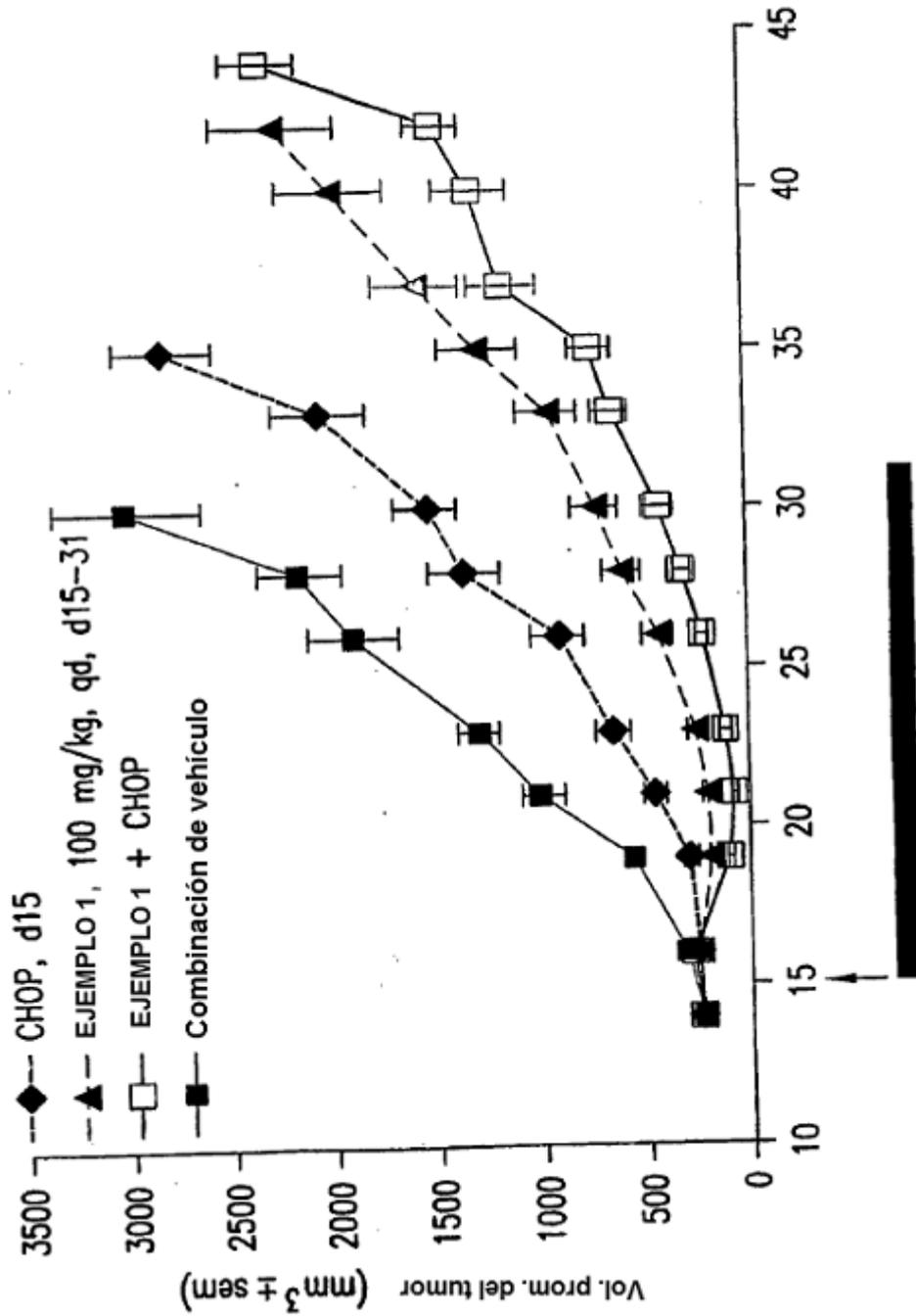


FIG.2



Días tras la inoculación

FIG. 3

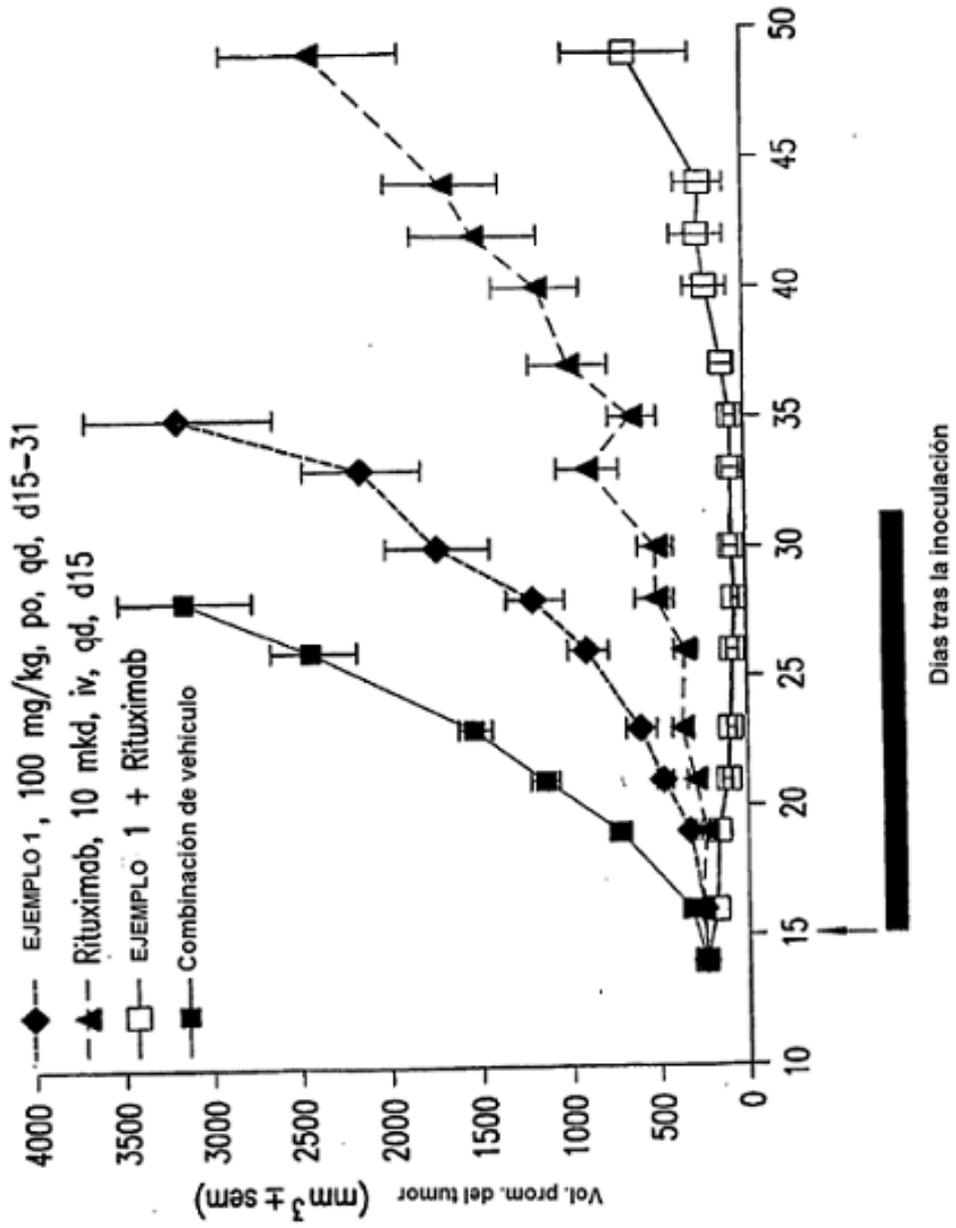


FIG. 4

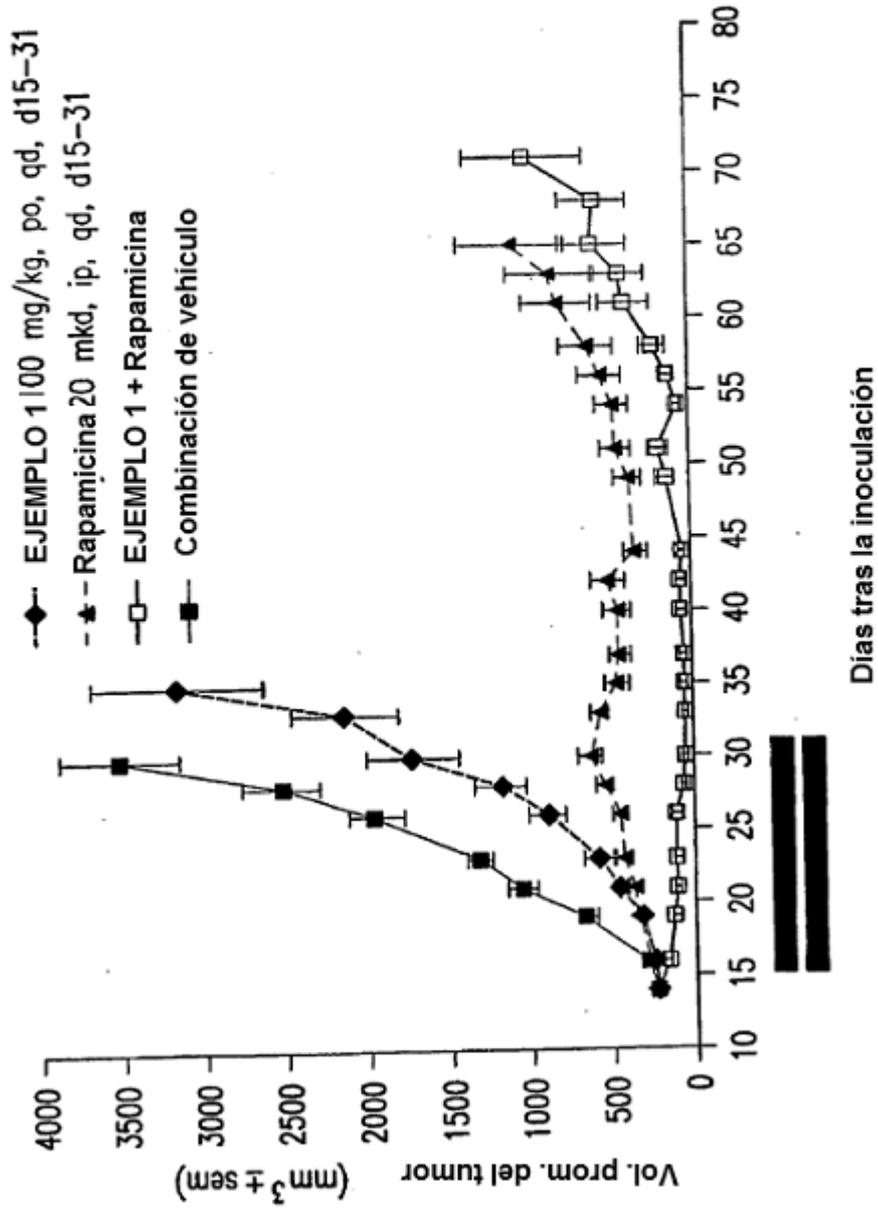
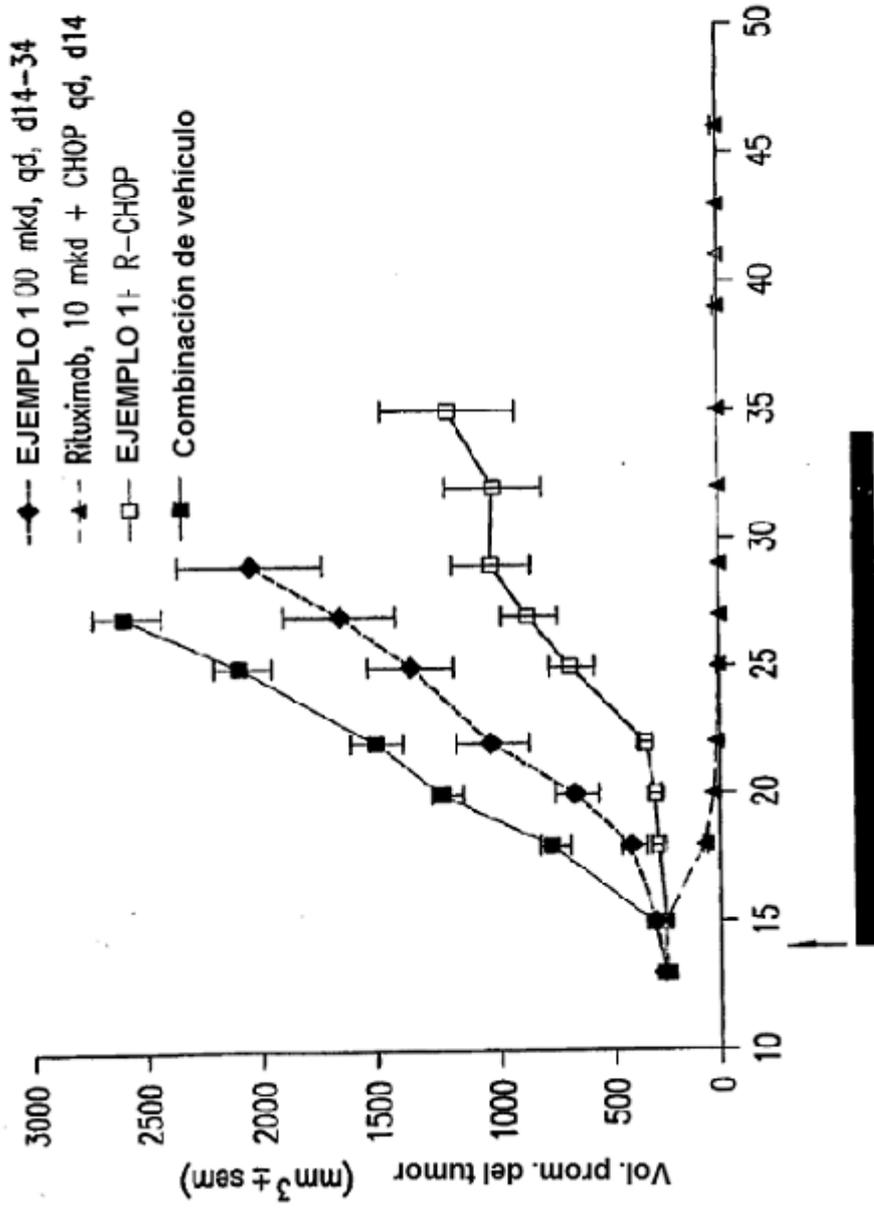


FIG.5



Días tras la inoculación

FIG.6

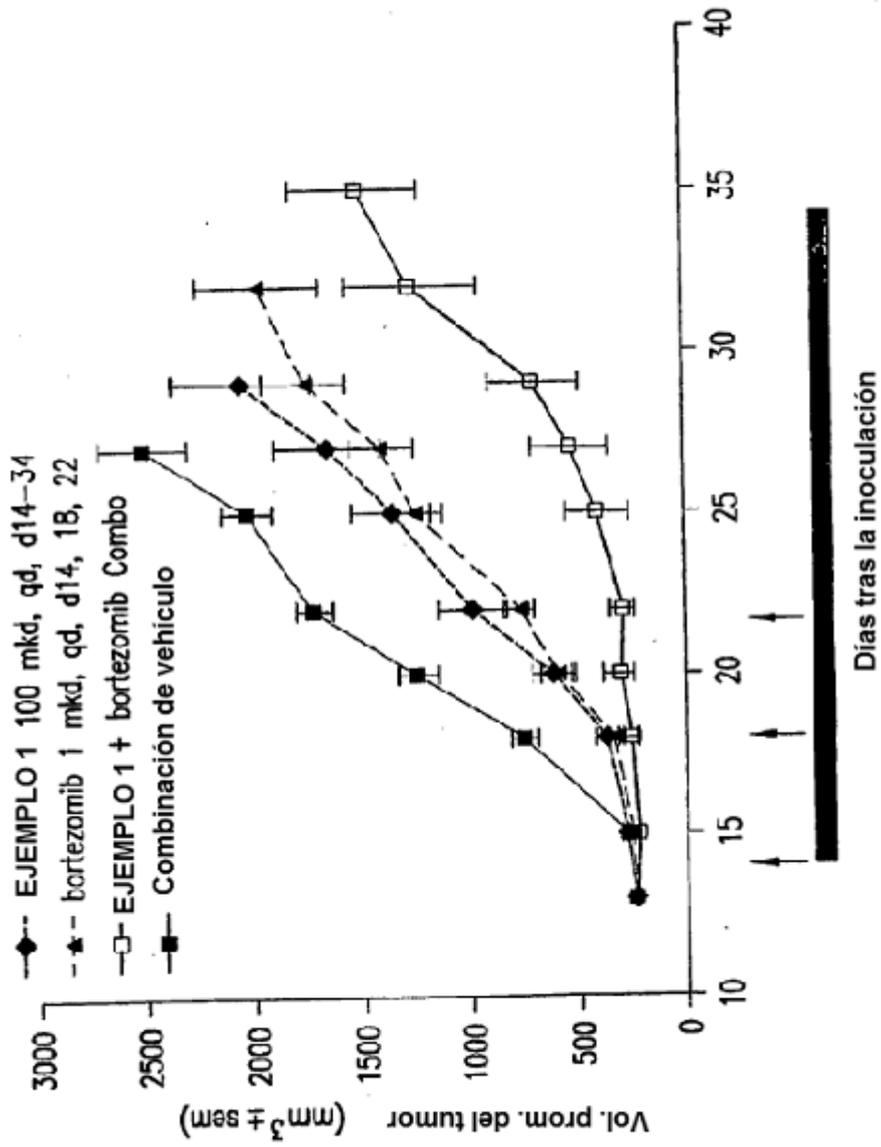


FIG.7