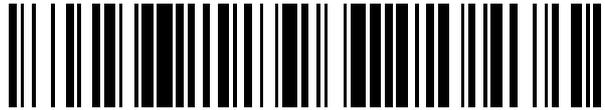


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 494 765**

51 Int. Cl.:

C07D 207/16 (2006.01)
C07D 211/60 (2006.01)
C07D 265/30 (2006.01)
C07D 277/06 (2006.01)
A61K 31/402 (2006.01)
A61K 31/426 (2006.01)
A61K 31/445 (2006.01)
A61K 31/5375 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.12.2006 E 06845504 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.06.2014 EP 1973875**

54 Título: **Compuestos y métodos para inhibir la interacción de proteínas BLC con compañeros de unión**

30 Prioridad:

16.12.2005 US 750987 P

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

16.09.2014

73 Titular/es:

**INFINITY DISCOVERY, INC. (100.0%)
780 MEMORIAL DRIVE
CAMBRIDGE, MA 02139, US**

72 Inventor/es:

**CASTRO, ALFREDO C.;
GROGAN, MICHAEL J.;
HOLSON, EDWARD B.;
HOPKINS, BRIAN T.;
KONEY, NII O.;
PELUSO, STEPHANE y
SNYDER, DANIEL A.**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 494 765 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

Compuestos y métodos para inhibir la interacción de proteínas BCL con compañeros de unión

5 Antecedentes de la invención

La presente invención se refiere generalmente a compuestos heterocíclicos útiles para tratar el cáncer.

10 La apoptosis, o muerte celular programada, es importante para el desarrollo embrionario/anatómico normal, la defensa del hospedador y la supresión de la oncogénesis. Se ha implicado una regulación defectuosa de la apoptosis con el cáncer y muchas otras patologías humanas que son el resultado de un desequilibrio entre los procesos de división celular y muerte celular. Un punto de control central de la apoptosis es la regulación de la liberación del citocromo C por parte de la mitocondria. La liberación del citocromo C se regula, en parte, por miembros de la familia de Bcl-2. La familia de proteínas de Bcl-2 incluye tanto moléculas anti-apoptóticas, tales como Bcl-2 y Bcl-XL, como moléculas pro-apoptóticas, como Bax, Bak, Bid y Bad. Bcl-2 contribuye a la progresión celular del cáncer previniendo la renovación celular normal causada por mecanismos fisiológicos de muerte celular. La sobreexpresión de Bcl-2 se ha observado en el 70 % de los cánceres de mama y muchas otras formas de cáncer.

20 Se ha mostrado que varias moléculas pequeñas inhiben la función de Bcl-2. Sin embargo, existe la necesidad de moléculas orgánicas pequeñas adicionales que se unan a Bcl-2 y bloqueen su función anti-apoptótica en cáncer y promuevan la muerte celular en tumores.

25 Pulley H y col. (Drugs of the Future, vol. 29, N° 4, abril de 2004, páginas 369-381) describen inhibidores de moléculas pequeñas de la proteína de Bcl-2.

Sumario de la invención

30 Un aspecto de la invención se refiere a compuestos heterocíclicos y sales farmacéuticamente aceptables de estos compuestos. De acuerdo con la presente invención, se proporciona un compuesto como se define por la reivindicación 1 adjunta a la misma. En algunos casos, el compuesto heterocíclico comprende un núcleo heterocíclico de cinco miembros que contiene nitrógeno, tal como una pirrolidina, oxazolidina, tiazolidina o imidazolidina. En otros casos, el compuesto heterocíclico comprende un núcleo heterocíclico de seis miembros que contiene nitrógeno, tal como una piperidina y morfolina. En algunos casos, el anillo heterocíclico de cinco o seis miembros puede estar sustituido con un grupo oxo o tioxo (por ejemplo, pirrolidona, oxazolidinona, imidazolidona, tiazolidona); un átomo de nitrógeno del anillo heterocíclico está unido a un grupo aralquilo sustituido; el grupo aralquilo sustituido es un grupo bencilo sustituido; el anillo heterocíclico está sustituido con un grupo hidroximetilo o un grupo hidroxietilo; el anillo heterocíclico está sustituido con un grupo hidroximetilo y un grupo hidroxietilo; y/o el anillo heterocíclico está sustituido con un grupo amida.

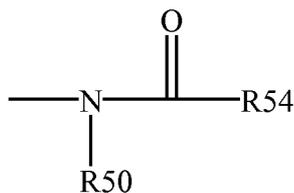
40 Otro aspecto de la invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más de los compuestos heterocíclicos de la invención, o sales de los mismos. Un aspecto adicional de la presente invención describe un método para usar los compuestos anteriores, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en solitario o en combinación con otros agentes para tratar cáncer. Específicamente, la invención describe un método terapéutico que comprende tratar una afección caracterizada por la proliferación patológica de células de mamíferos administrando una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención.

Descripción detallada de la invención Definiciones

50 Las definiciones de los términos usados en el presente documento tienen la intención de incorporar las definiciones del estado de la técnica actual para cada término en los campos químico y farmacéutico. Cuando sea apropiado, se proporciona ejemplificación. Las definiciones se aplican a los términos a medida que se usan a lo largo de toda esta memoria descriptiva, a menos que otra cosa las limite en casos específicos, ya sea individualmente o como parte de un grupo más grande.

55 Como se usa en este documento, la definición de cada expresión, por ejemplo, alquilo, m, n, etc., cuando se produce más de una vez en cualquier estructura, pretende ser independiente de su definición en cualquier parte en la misma estructura.

El término "acilamino" se refiere a un resto que puede representarse por la fórmula general:



en la que R50 es como se define a continuación, y R54 representa un hidrógeno, un alquilo, un alquenilo o $-(CH_2)_m-R61$, en la que m y R61 son como se definen a continuación.

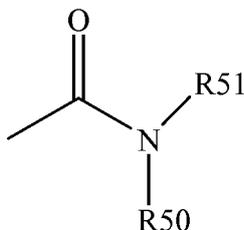
5 Las expresiones "alquenilo" y "alquinilo" se refieren a grupos alifáticos insaturados análogos en longitud y una posible sustitución para los alquilos que se han descrito anteriormente, pero que contienen al menos un doble o triple enlace respectivamente.

10 Las expresiones "alcoxilo" o "alcoxi" se refieren a un grupo alquilo, como se ha definido anteriormente, que tiene un radical oxígeno unido al mismo. Los grupos alcoxilo representativos incluyen metoxi, etoxi, propiloxi, terc-butoxi y similares.

15 El término "alquilo" se refiere al radical de grupos alifáticos saturados, incluyendo grupos alquilo de cadena lineal, grupos alquilo de cadena ramificada, grupos cicloalquilo (alíclicos), grupos cicloalquilo alquilo sustituidos y grupos alquilo cicloalquilo sustituidos. En ciertas realizaciones, un alquilo de cadena lineal o ramificada tiene 30 o menos átomos de carbono en su estructura (por ejemplo, C_1-C_{30} para la cadena lineal, C_3-C_{30} para la cadena ramificada), y en otras realizaciones 20 o menos. De forma análoga, en ciertas realizaciones, los cicloalquilo tienen de 3-10 átomos de carbono en su estructura anular, y en otras realizaciones tienen 5, 6 ó 7 carbonos en la estructura anular. En ciertas realizaciones los cicloalquilos, bicicloalquilos y policicloalquilos pueden estar sustituidos adicionalmente con uno o más sustituyentes alquilo.

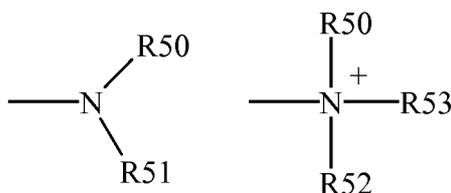
20 El término "alquiltio" se refiere a un grupo alquilo, como se ha definido anteriormente, que tiene un radical azufre unido al mismo. En ciertas realizaciones, el resto "alquiltio" se representa por uno de $-S$ -alquilo, $-S$ -alquenilo, $-S$ -alquinilo y $-S-(CH_2)_m-R61$, en la que m y R61 se definen a continuación. Los grupos alquiltio representativos incluyen metiltio, etiltio y similares.

El término "amido" se reconoce en la técnica como un carbonilo amino-sustituido e incluye un resto que puede representarse por la fórmula general:



30 en la que R50 y R51 son como se definen a continuación. Ciertas realizaciones de la amida en la presente invención no incluirán imidas que puedan ser inestables.

Las expresiones "amina" y "amino" se reconocen en la técnica y se refieren tanto a aminas no sustituidas como sustituidas, por ejemplo, un resto que puede representarse por las fórmulas generales:

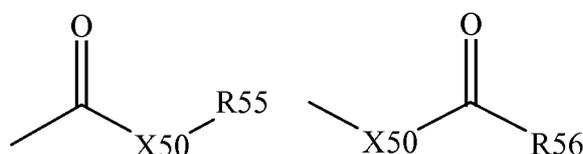


35 en las que cada uno de R50, R51 y R52 representa independientemente un hidrógeno, un alquilo, un alquenilo, $-(CH_2)_m-R61$, o R50 y R51, tomados junto con el átomo N al que están unidos completan un heterociclo que tiene de 4 a 8 átomos en la estructura anular; R61 representa un arilo, un cicloalquilo, un cicloalquenilo, un heterociclo o un policiclo; y m es cero o un número entero en el intervalo de 1 a 8. En otras realizaciones, cada uno de R50 y R51 (y opcionalmente R52) representa independientemente un hidrógeno, un alquilo, un alquenilo o $-(CH_2)_m-R61$. Por lo tanto, el término "alquilamina" incluye un grupo amina, como se ha definido anteriormente, que tiene un alquilo sustituido o sin sustituir unido al mismo, es decir, al menos uno de R50 y R51 es un grupo alquilo.

El término "aralquilo", como se usa en este documento, se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo arilo (por ejemplo, un grupo aromático o heteroaromático).

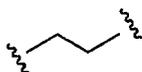
5 El término "arilo", como se usa en este documento, incluye grupos aromáticos de anillo único de 5, 6 y 7 miembros que pueden incluir de cero a cuatro heteroátomos, por ejemplo, benceno, antraceno, naftaleno, pireno, pirrol, furano, tiofeno, imidazol, oxazol, tiazol, triazol, pirazol, piridina, pirazina, piridazina y pirimidina, y similares. Los grupos arilo que tienen heteroátomos en la estructura anular también pueden denominarse como "heterociclos de arilo" o "heteroaromáticos". El anillo aromático puede estar sustituido en una o más posiciones del anillo con dichos sustituyentes como se ha descrito anteriormente, por ejemplo, halógeno, azida, alquilo, aralquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, hidroxilo, alcoxilo, amino, nitro, sulfhidrilo, imino, amido, fosfonato, fosfinato, carbonilo, carboxilo, sililo, éter, alquiltio, sulfonilo, sulfonamido, cetona, aldehído, éster, heterociclilo, restos aromáticos o heteroaromáticos, -CF₃, -CN o similares. El término "arilo" también incluye sistemas anulares policíclicos que tienen dos o más anillos cíclicos en los que dos o más carbonos son comunes a dos anillos adyacentes (los anillos son "anillos condensados"), en los que al menos uno de los anillos es aromático, por ejemplo, los otros anillos cíclicos pueden ser cicloalquilos, cicloalquenilos, cicloalquinilos, arilos y/o heterociclilos.

El término "carboxilo" incluye dichos restos como pueden representarse por las fórmulas generales:

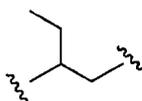


20 en las que X50 es un enlace o representa un oxígeno o un azufre, y cada uno de R55 y R56 representa independientemente un hidrógeno, un alquilo, un alquenilo, -(CH₂)_m-R61 o una sal farmacéuticamente aceptable, en la que m y R61 se han definido anteriormente.

25 Los términos "dirradical" o "bivalente", como se usan en el presente documento, se usan de forma intercambiable y se refieren a cualquiera de una serie de grupos divalentes de grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, alquilamino, alcoxilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heteroarilo y heteroaralquilo. Por ejemplo,

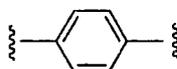


es un dirradical bivalente alquilo o alquilo;

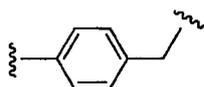


30

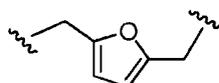
es también un dirradical bivalente alquilo o alquilo;



35 es un dirradical bivalente arilo o arilo;



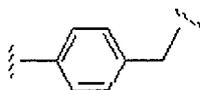
es un dirradical bivalente aralquilo o aralquilo; y



40

es un dirradical bivalente (alquil)heteroaralquilo o (alquil)heteroaralquilo. Los ejemplos típicos incluyen alquilenos de estructura general (CH₂)_x, en la que X es 1-6, y enlazadores alquenileno y alquinileno correspondientes que tienen 2-6 átomos de carbono y uno o más dobles o triples enlaces; grupos cicloalquilenos que tienen 3-8 miembros en el

anillo; y grupos aralquilo en los que una valencia abierta está en el anillo arilo y una está en la porción alquilo, tal como



5 y sus isómeros.

El término "haloalquilo", como se usa en este documento, se refiere a un grupo alquilo en el que cualquiera de 1 a todos los hidrógenos se han reemplazado por un haluro. Un "perhaloalquilo" es cuando todos los hidrógenos se han reemplazado por un haluro.

10 El término "heteroátomo", como se usa en este documento, se refiere a un átomo de cualquier elemento distinto de carbono o hidrógeno. Ejemplos de heteroátomos son boro, nitrógeno, oxígeno, fósforo azufre y selenio.

15 Las expresiones "heterociclilo" o "grupo heterocíclico" se refieren a estructuras anulares de 3 a 10 miembros, más preferiblemente anillos de 3 a 7 miembros, cuyas estructuras anulares incluyen de uno a cuatro heteroátomos. Los heterociclos también pueden ser policiclos. Los grupos heterociclilo incluyen, por ejemplo, tiofeno, tiantreno, furano, pirano, isobenzofurano, cromeno, xanteno, fenoxatiína, pirrol, imidazol, pirazol, isotiazol, isoxazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, indolizina, isoindol, indol, indazol, purina, quinolizina, isoquinolina, quinolina, ftalazina, naftiridina, quinoxalina, quinazolina, cinnolina, pteridina, carbazol, carbolina, fenantridina, acridina, pirimidina, fenantrolina, fenazina, fenarsazina, fenotiazina, furazano, fenoxazina, pirrolidina, oxolano, tiolano, oxazol, piperidina, piperazina, morfolina, lactonas, lactamas, tales como azetidionas y pirrolidinonas, sultamas, sultonas, y similares. El anillo heterocíclico puede estar sustituido en una o más posiciones con dichos sustituyentes como se ha descrito anteriormente, como por ejemplo, halógeno, alquilo, aralquilo, alqueno, alquinilo, cicloalquilo, hidroxilo, amino, nitro, sulfhidrilo, imino, amido, fosfonato, fosfinato, carbonilo, carboxilo, sililo, éter, alquiltio, sulfonilo, cetona, aldehído, éster, un heterociclilo, un resto aromático o heteroaromático, -CF₃, -CN o similares.

25 Como se usa en este documento, el término "nitro" significa -NO₂; el término "halógeno" designa -F, -Cl, -Br o -I; el término "sulfhidrilo" significa -SH; el término "hidroxilo" significa -OH; y el término "sulfonilo" significa -SO₂-.

30 El término "oxo" se refiere a un oxígeno carbonilo (=O).

Las expresiones "policiclilo" o "grupo policíclico" se refieren a dos o más anillos (por ejemplo, cicloalquilos, cicloalquenos, cicloalquinos, arilos y/o heterociclilos) en los que dos o más carbonos son comunes a dos anillos adyacentes, por ejemplo, los anillos son "anillos condensados". Los anillos que están unidos a través de átomos no adyacentes se denominan anillos "puenteados". Cada uno de los anillos del policiclo puede estar sustituido con dichos sustituyentes como se ha descrito anteriormente, como por ejemplo, halógeno, alquilo, aralquilo, alqueno, alquinilo, cicloalquilo, hidroxilo, amino, nitro, sulfhidrilo, imino, amido, fosfonato, fosfinato, carbonilo, carboxilo, sililo, éter, alquiltio, sulfonilo, cetona, aldehído, éster, un heterociclilo, un resto aromático o heteroaromático, -CF₃, -CN o similares.

40 La expresión "grupo protector" como se usa en este documento, se refiere a sustituyentes temporales que protegen un grupo funcional potencialmente reactivo de transformaciones químicas no deseadas. Ejemplos de dichos grupos protectores incluyen ésteres de ácidos carboxílicos, silil ésteres de alcoholes, y acetales y cetales de aldehídos y cetonas, respectivamente. El campo de la química del grupo protector se ha revisado (Greene, T.W.; Wuts, P.G.M. Protective Groups in Organic Synthesis, 2ª ed.; Wiley: Nueva York, 1991).

45 Las expresiones "triflilo", "tosilo", "mesilo" y "nonaflilo" se refieren a grupos trifluorometanosulfonilo, p-toluenosulfonilo, metanosulfonilo y nonafluorobutanosulfonilo, respectivamente. Las expresiones "triflato", "tosilato", "mesilato" y "nonaflato" se refieren a grupos funcionales de éster de trifluorometanosulfonato, éster de p-toluenosulfonato, éster de metanosulfonato y éster de nonafluorobutanosulfonato y moléculas que contienen dichos grupos, respectivamente.

El término "tioxo" se refiere a un azufre carbonilo (=S).

55 Las abreviaturas Me, Et, Ph, Tf, Nf, Ts, Ms representan metilo, etilo, fenilo, trifluorometanosulfonilo, nonafluorobutanosulfonilo, p-toluenosulfonilo y metanosulfonilo, respectivamente. Una lista más extensa de las abreviaturas utilizadas por los químicos orgánicos expertos en la técnica aparece en el primer número de cada volumen de *Journal of Organic Chemistry*; esta lista se presenta normalmente en una tabla titulada Standard List of Abbreviations.

60 Se entenderá que "sustitución" o "sustituido con" incluye la condición implícita de que tal sustitución sea de acuerdo con la valencia permitida del átomo sustituido y el sustituyente, y de que la sustitución de como resultado un

compuesto estable, por ejemplo, que no experimenta de forma espontánea una transformación, tal como por transposición, ciclación, eliminación, etc.

Ciertos compuestos pueden existir en formas geométricas o estereoisoméricas particulares. La presente invención contempla todos estos compuestos, incluyendo isómeros *cis* y *trans*, enantiómeros R y S, diastereómeros, isómeros (d), isómeros (l), las mezclas racémicas de los mismos, y otras mezclas de los mismos, ya que entran dentro del alcance de la invención. Pueden estar presentes átomos de carbono asimétricos adicionales en un sustituyente, tales como un grupo alquilo. Todos estos isómeros, así como las mezclas de los mismos, pretenden incluirse en esta invención.

Las expresiones "trastorno mediado por Bcl" y "trastorno mediado por células que expresan proteínas Bcl" se refieren a estados patológicos y de enfermedad en que una proteína Bcl desempeña un papel. Tales papeles pueden estar directamente relacionados con el estado patológico o pueden estar indirectamente relacionados con la afección. La característica común a esta clase de afecciones es que pueden mejorarse mediante la inhibición de la actividad de, la función de, o la asociación con proteínas Bcl.

Como se usa en el presente documento, los términos "Bcl" y "proteína Bcl" pretenden englobar una o más de las proteínas de la subfamilia de proteínas de Bcl-2 anti-apoptóticas Bcl-2, Bcl-w, Mcl-1, Bcl-XL, A1, Bfl1, Bcl-B, BOO/DIVA, y sus homólogos.

Síntesis de Compuestos Heterocíclicos

En algunos casos, los compuestos heterocíclicos de la presente invención son heterociclos de cinco miembros. Los heterociclos de cinco miembros pueden prepararse a partir de la reacción de trifosgeno, tiosfosgeno, cloruro de tionilo, cloruro de sulfonilo y similares, y alcoholes 1,2 amino, tioles 1,2 amino o 1,2 diaminas. En algunos casos, los heterociclos de cinco miembros de la presente invención pueden prepararse mediante la reacción de un alcohol 1,2 amino, un tiol 1,2 amino, o 1,2 diamina con un aldehído o cetona. En algunos casos, los heterociclos de la presente invención se pueden sintetizar a partir de ciclaciones de aminoácidos gama para proporcionar 2-pirridonas. En ciertos casos, los heterociclos de cinco miembros de la presente invención se pueden sintetizar usando una reacción de cicloadición [3+2] entre un anión aza alilo o iluro de azometina y un alqueno. El sustrato de iluro de azometina y alqueno puede contener grupos funcionales adecuados para la derivación química tras la síntesis de un núcleo de pirrolidina. En algunos casos, se añade un ácido de Lewis, por ejemplo, AgOAc, a la reacción. En ciertos casos, la mezcla de la reacción se somete a calor. En general, las reacciones en cuestión se realizan en un medio de reacción líquido, pero pueden realizarse en un soporte sólido. En algunos casos, los heterociclos se pueden sintetizar a partir de la cicloadición [3+2] de nitronas y alcoholes alílicos. Después, el alcohol 5-metilo en los cicloadductos resultantes puede hacerse reaccionar con cloruro de mesilo para dar una 5-metil-mesilato-isoxazolidina. Con la exposición a Sml, el enlace N-O de la isoxazolidina se reduce y la amina se cicla espontáneamente para formar una pirrolidina, como se describe en los ejemplos que se indican a continuación (véase también, U.S.S.N., 11/156364, presentada el 17 de junio de 2005, Publicación No. 20060025460. Comúnmente, la reducción del enlace N-O tiene lugar en un solvente prótico, tal como metanol.

En algunas realizaciones, los compuestos heterocíclicos de la presente invención son heterociclos de seis miembros. Estos compuestos se pueden hacer usando varios métodos en la técnica. Por ejemplo, los heterociclos se pueden sintetizar usando estrategias de anulación a partir de precursores acíclicos que contienen dos especies nucleófilas separadas por tres carbonos. Por ejemplo, se pueden ciclar 1,3 diaminas, alcoholes 1,3 amino, 1,3 dioles, 1,3 ditionas, 1,3 amino tioles, o alcoholes de 1,3 tioles usando cloruro de sulfonilo, fosgeno o tiosfosgeno para generar un anillo de 6 miembros. De manera similar, pueden hacerse anillos de seis miembros mediante reacciones de condensación intermolecular o intramolecular, o reacciones de cicloadición [4+2]. Además, existen varios heterociclos de seis miembros disponibles en el mercado y pueden ser modificados para producir los compuestos de la presente invención.

Después de la síntesis del núcleo heterocíclico, los compuestos heterocíclicos se pueden derivar usando diversas reacciones de funcionalización conocidas en la técnica. Los ejemplos representativos incluyen reacciones de acoplamiento de paladio con alquenaluros o aril haluros, oxidaciones, reducciones, reacciones con nucleófilos, reacciones con electrófilos, reacciones pericíclicas, instalación de grupos protectores, eliminación de grupos protectores, y similares.

Los compuestos heterocíclicos de la invención se unen a una o más proteínas Bcl y bloquean la función anti-apoptótica de Bcl en células cancerosas y tejido tumoral que expresan la proteína Bcl. En algunas modalidades, los compuestos de la invención inhiben selectivamente la actividad anti-apoptótica de solamente un miembro de la subfamilia Bcl-2 de las proteínas anti-apoptóticas. Los compuestos heterocíclicos de la invención se pueden usar para tratar a un paciente que padece una enfermedad relacionada con Bcl. En algunos casos, los compuestos heterocíclicos de la invención se usan para tratar un paciente que padece cáncer.

Análisis de la actividad biológica

Los siguientes ensayos celulares y de unión *in vitro* pueden emplearse para determinar la actividad y especificidad de compuestos de la presente invención para unirse a Bcl-2 e inhibir la función de Bcl-2 en una célula.

Ensayo de unión a Bcl-2

La unión a Bcl-2 y Bcl-xL puede determinarse empleando diversos métodos conocidos. Uno de dichos ensayos es un ensayo de unión *in vitro* sensible y cuantitativo empleando polarización de fluorescencia (FP) descrito por Wang, J. -L.; Zhang, Z -J.; Choksi, S.; Sjam. S.; Lu, Z.; Croce, C. M.; Alnemri, E. S.; Komgold, R.; Huang, Z. Cell permeable Bcl-2 binding peptides: a chemical approach to apoptosis induction in tumor cells. Cancer Res. 2000, 60, 1498-1502.

Ensayos basados en células

Se demostró la capacidad de los compuestos heterocíclicos de la presente invención para inhibir la viabilidad celular en células cancerosas con sobreexpresión de proteína Bcl-2. Cuando las células RL se exponen a compuestos heterocíclicos de la presente invención, los inhibidores muestran una destrucción de células dependiente de la dosis en el ensayo de citotoxicidad de Alamar blue con valores CI_{50} de aproximadamente 100 μ M a aproximadamente 1 μ M (veáanse los Ejemplos). Cuando las células Panc 1 se exponen a los compuestos heterocíclicos de la presente invención en combinación con camptotecina, los inhibidores muestran una eliminación de células sinérgica dependiente de la dosis en el ensayo de supervivencia celular en exclusión de yoduro de propidio con valores CI_{50} de aproximadamente 100 μ M a aproximadamente 1 μ M (veáanse los Ejemplos).

Los inhibidores de Bcl-2 han mostrado ser activos contra varias líneas celulares cancerosas como agente simple, incluyendo, pero sin limitación, cáncer de mama (documento US 2003/0119894, solicitudes PCT publicadas WO 02/097053 y WO 02/13833), linfomas (Nature (2005) 435, 677-681), cáncer microcítico de pulmón (Nature (2005) 435, 677-681), cáncer de cabeza y cuello (solicitud PCT publicada WO 02/097053), y leucemias (solicitud PCT publicada WO 02/13833).

Los inhibidores de Bcl-2 han mostrado ser activos contra varias líneas celulares cancerosas en combinación con otros agentes anticancerosos y radiación, incluyendo, pero sin limitación, cáncer de mama (con docetaxel, solicitud PCT publicada WO 02/097053), cáncer de próstata (con docetaxel, solicitud PCT publicada WO 02/097053), cáncer de cabeza y cuello (con docetaxel, solicitud PCT publicada WO 02/097053), y cáncer de pulmón no microcítico (con paclitaxel, Nature (2005) 435, 677-681). Además de los productos quimioterapéuticos de combinación anteriormente mencionados, las moléculas pequeñas inhibitoras de proteínas Bcl-2 muestran sinergia con otros agentes anticáncer, incluyendo, pero sin limitación etopósido, doxorubicina, cisplatino, paclitaxel, y radiación (Nature (2005) 435, 677-681).

Métodos de terapia y tratamiento

La presente invención además proporciona métodos para tratar y reducir la gravedad del cáncer así como otros trastornos o afecciones mediadas por Bcl.

Los cánceres o enfermedades neoplásicas y trastornos relacionados que pueden tratarse mediante la administración de compuestos o composiciones de la presente invención, incluyen, pero sin limitación los listados a continuación (para una revisión de dichos trastornos, véase Fishman et al., 1985, Medicine, 2ª Ed., J. B. Lippincott Co., Philadelphia): Leucemia (incluyendo leucemia aguda, leucemia linfocítica aguda, leucemia mielocítica aguda, mieloblástica, promielocítica, mielomonocítica, monocítica, eritroleucemia, leucemia crónica, leucemia mielocítica (granulocítica) crónica, leucemia linfocítica crónica); Policitemia vera; Linfoma (incluyendo enfermedad de Hodgkin y enfermedad no de Hodgkin); Mieloma múltiple; Macroglobulinemia de Waldenstrom; Enfermedad de la cadena pesada; y tumores sólidos (incluyendo fibrosarcoma, mixosarcoma, liposarcoma, condrosarcoma, sarcoma osteogénico, cordoma, angiosarcoma, linfangiosarcoma, linfangioendoteliosarcoma, sinovioma, mesotelioma, tumor de Ewing, leiomiomasarcoma, rabdomiosarcoma, carcinoma de colon, cáncer pancreático, cáncer de mama, cáncer ovárico, cáncer de próstata, carcinoma de células escamosas, carcinoma de células basales, adenocarcinoma, carcinoma de glándulas sudoríparas, carcinoma de glándulas sebáceas, carcinoma papilar, adenocarcinomas papilares, cistadenocarcinoma, carcinoma medular, carcinoma broncogénico, carcinoma de células renales, hepatoma, carcinoma del conducto biliar, coriocarcinoma, seminoma, carcinoma embrionario, tumor de Wilms, cáncer de cuello del útero, cáncer uterino, tumor testicular, carcinoma de pulmón, carcinoma microcítico de pulmón, carcinoma de vejiga, carcinoma epitelial, glioma, astrocitoma, meduloblastoma, craneofaringioma, ependimoma, pinealoma, hemangioblastoma, neuroma acústico, oligodendroglioma, meningioma, melanoma, neuroblastoma y retinoblastoma).

En una realización preferida, los compuestos de la presente invención se emplean para tratar cánceres que incluyen, pero sin limitación, linfomas (preferentemente linfoma folicular, linfoma difuso de linfocitos B grandes, linfoma de células del manto, o leucemia linfocítica crónica), cáncer de próstata (más preferentemente insensible a hormonas), cáncer de mama (preferentemente positivo para receptor de estrógenos), neuroblastoma, colorrectal, endometrial,

ovárico, pulmón (preferentemente microcítico), carcinoma hepatocelular, mieloma múltiple, cáncer de cabeza y cuello o testicular (preferentemente de células germinales).

Tratamiento de cáncer en combinación con quimioterapia o radioterapia

Uno o más compuestos de la presente invención también pueden usarse para tratar o prevenir el cáncer o enfermedad neoplásica en combinación con uno o más agentes quimioterapéuticos anti-cancerosos incluyendo, pero sin limitación, metotrexato, taxol, mercaptopurina, tioguanina, hidroxurea, citarabina, ciclofosfamida, ifosfamida, nitrosoureas, cisplatino, carboplatino, mitomicina, dacarbazina, procarbina, etopósidos, prednisolona, dexametasona, citarabina, camptotecinas, bleomicina, doxorubicina, idarrubicina, daunorubicina, dactinomicina, plicamicina, mitoxantrona, asparaginasa, vinblastina, vincristina, vinorelbina, paclitaxel, docetaxel, 5-FU, epipodofilotoxina, camptotecina, 17-AAG o ciclofosfamida. En una realización preferida, se usan uno o más compuestos de la presente invención para tratar o prevenir el cáncer o enfermedad neoplásica en combinación con uno o más agentes quimioterapéuticos u otros anticancerosos incluyendo, pero sin limitación a los mostrados a continuación.

Radiación, por ejemplo, radiación γ ; Mostazas de nitrógeno (incluyendo Ciclofosfamida, Ifosfamida, Trofosfamida, Clorambucil, Estramustina y Melfalán); Nitrosoureas (incluyendo Carmustina (BCNU) y Lomustina (CCNU)); Alquilosulfonatos (incluyendo Busulfán y Treosulfán); Triazenos, tales como Dacarbazina; Compuestos que contienen platino (incluyendo Cisplatino, Carboplatino y Oxaplatino); Alcaloides de plantas (incluyendo Vincristina, Vinblastina, Vindesina, Vinorelbina, Paclitaxel y Docetaxol); Inhibidores de la ADN Topoisomerasa (incluyendo Etopósido, Tenipósido, Topotecán, 9-aminocamptotecina, campto irinotecán y crisnato); antimetabolitos de mitomicina C; Anti-folatos (incluyendo metotrexato, Trimetrexato, Ácido micofenólico, Tiazofurina, Ribavirina, EICAR, Hidroxurea, Deferoxamina); Análogos de pirimidina (incluyendo 5-fluorouracilo, Floxuridina, Doxifluridina, Ratitrexed, Capecitabina, Citarabina (ara C), Arabinósido de citosina y Fludarabina); Análogos de purina (incluyendo Mercaptopurina y Tioguanina); Terapias hormonales; Antagonistas de receptores (incluyendo Tamoxifén, Raloxifeno, Megestrol, Goserlin, Acetato de leuprolida, Flutamida y Bicalutamida); Retinoides/Deltoides (incluyendo EB 1089, CB 1093, KH 1060, Vertoporfina (BPD-MA), Ftalocianina, Fotosensibilizador Pc4, Desmetoxi-hipocrelina A (2BA-2-DMHA), Interferón α , Interferón γ , Factor de necrosis tumoral); y otros (incluyendo Lovastatina, Ion de 1-metil-4-fenilpiridinio, Estaurosporina, Actinomicina D, Dactinomicina, Bleomicina A2, Bleomicina B2, Peplomycin, Daunorubicina, Doxorubicina (adriamicina), Idarrubicina, Epirubicina, Pirarrubicina, Zorubicina, Mitoxantrona, Verapamilo, Tapsigargina, Avastina, Erbitux, Rituxan, Prednisolona, Imatinib, Talidomida, Lenalidomida, Bortezomib, Gemcitabina, Erlotinib, Gefinitib, Sorafenib y Sutinib).

El agente quimioterapéutico y/o radioterapia pueden administrarse de acuerdo con los protocolos terapéuticos bien conocidos en la técnica. Será evidente para los expertos en la técnica que la administración del agente quimioterapéutico y/o la radioterapia pueden variarse dependiendo de la enfermedad que se esté tratando y los efectos conocidos del agente quimioterapéutico y/o radioterapia en esa enfermedad. También, de acuerdo con el conocimiento del clínico experto, los protocolos terapéuticos (por ejemplo, cantidades de dosificación y tiempos de administración) pueden variarse a la vista de los efectos de los agentes terapéuticos administrados que se observen (es decir, agente antineoplásico o radiación) sobre el paciente, y a la vista de las respuestas de la enfermedad observadas frente a los agentes terapéuticos administrados.

Los compuestos heterocíclicos de la invención pueden administrarse a un paciente en forma de una composición farmacéutica. La composición farmacéutica comprende uno o más de los compuestos heterocíclicos de la invención y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. En ciertos casos, la composición farmacéutica comprende uno o más compuestos heterocíclicos de la invención, uno o más agentes quimioterapéuticos, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

En general, no es necesario que los compuestos de la presente invención y el agente quimioterapéutico se administren en la misma composición farmacéutica, y pueden, debido a características físicas y químicas distintas, tener que ser administrados por rutas distintas. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención pueden administrarse por vía intravenosa para generar y mantener buenos niveles sanguíneos, mientras que el agente quimioterapéutico puede administrarse por vía oral. La determinación del modo de administración y la conveniencia de la administración, cuando sea posible, en la misma composición farmacéutica, están dentro del conocimiento del clínico experto. La administración inicial puede efectuarse de acuerdo con los protocolos establecidos conocidos en la técnica, y a continuación, basándose en los efectos observados, la dosificación, modos de administración y tiempos de administración pueden modificarse por parte del clínico experto.

La elección particular de agente quimioterapéutico o radiación dependerá del diagnóstico de los médicos tratantes y su criterio acerca del estado del paciente y el protocolo apropiado de tratamiento.

Pueden administrarse de manera concurrente un compuesto de la presente invención, y agente quimioterapéutico y/o radiación (por ejemplo, de manera simultánea, esencialmente simultánea o dentro del mismo protocolo de tratamiento) o de manera secuencial, dependiendo de la naturaleza de la enfermedad proliferativa, el estado del

paciente, y la elección real de agente quimioterapéutico y/o radiación a administrar en conjunto (es decir, en un único protocolo de tratamiento) con un compuesto de la presente invención.

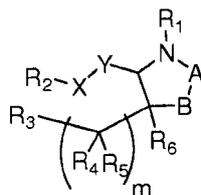
5 Si un compuesto de la presente invención, y el agente quimioterapéutico y/o radiación no se administran simultáneamente o de manera esencialmente simultánea, el orden óptimo de administración del compuesto de la presente invención, y el agente quimioterapéutico y/o radiación, pueden ser diferentes para distintos tumores. Por tanto, en determinadas situaciones el compuesto de la presente invención puede administrarse primero seguido de la administración del agente quimioterapéutico y/o radiación; y en otras situaciones el agente quimioterapéutico y/o radiación pueden administrarse primero seguido de la administración de un compuesto de la presente invención.

10 Esta administración alterna puede repetirse durante un solo protocolo de tratamiento. La determinación del orden de administración, y el número de repeticiones de administración de cada agente terapéutico durante un protocolo de tratamiento, depende del conocimiento del médico experto después de la evaluación de la enfermedad que se esté tratando y del estado del paciente. Por ejemplo, el agente quimioterapéutico y/o radiación pueden administrarse primero, en especial si es un agente citotóxico, y después continuar el tratamiento con la administración de un compuesto de la presente invención seguido, cuando se determine como ventajoso, de la administración del agente quimioterapéutico y/o radiación, y así sucesivamente hasta completar el protocolo de tratamiento.

Por tanto, de acuerdo con su experiencia y conocimientos, el médico practicante puede modificar cada protocolo para la administración de un componente (agente terapéutico, es decir, compuesto de la presente invención, agente quimioterapéutico o radiación) del tratamiento de acuerdo con las necesidades individuales del paciente, a medida que avanza el tratamiento.

Compuestos de la invención

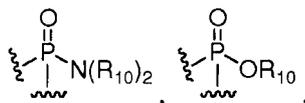
25 Un aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto representado por la fórmula 1:



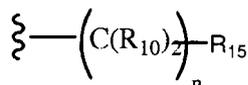
1

o una forma insaturada del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en la que

30 Y es -C(R₁₀)₂-, -(C=O)-, -(C=S)- o -C(=NR₁₀)-;
 X es -N(R₁₀)- o un enlace;
 m es 0, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6;
 A es -S(O)-, -S(O)₂-,



35 o -C(A₁)(A₂)-;
 cada uno de A₁ y A₂ es independientemente H, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, cicloalquilo, aralquilo, heterociclilo, heteroarilo, heteroaralquilo, -C(O)N(R₁₀)₂, -C(O)R₁₀, -CO₂R₁₀, -S(O)₂N(R₁₀)₂, -S(O)R₁₀, -S(O)₂OR₁₀, -S(O)₂R₁₀; o tiene la fórmula 1a:



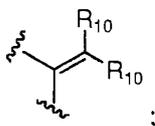
1a

40 en la que independientemente para cada aparición de 1a;

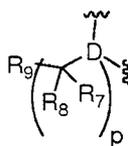
n es 1, 2, 3, 4, 5 ó 6;
 R₁₅ es arilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclilo, heteroarilo, -OR₁₀, -SR₁₀, -N(R₁₀)₂, -N(R₁₀)CO₂R₁₀, -N(R₁₀)C(O)N(R₁₀)₂, -CO₂R₁₀, o -C(O)N(R₁₀)₂; o es un anillo policíclico que contiene 8-14 átomos de carbono, de los que uno, dos o tres átomos en el anillo son independientemente S, O o N;

45

o A₁ y A₂ tomados juntos forman =O o =S; o A₁ y A₂ tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un heterociclilo de 5 a 8 miembros, del que uno o dos átomos en el anillo son independientemente S, O o N; B es O, S, -(C=O)-, -(C=S)- o,



5 o tiene la fórmula **1b**:

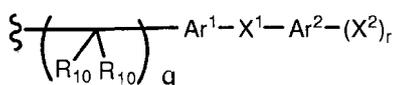


1b

en la que

10 D es N o CR₁₀;
 p es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5;
 cada uno de R₇ y R₈ es independientemente en cada aparición H, alquilo, alquenilo, alquinilo, aralkilo, arilo, cicloalquilo, heterociclilo, cicloalquenilo o heteroarilo; o R₇ y R₈ tomados juntos forman un anillo de 3-8 miembros; o R₇ y R₈ tomados juntos forman un anillo de 4-8 miembros;
 15 R₉ es H, heterociclilo, heteroarilo, -OR₁₀, -SR₁₀, -N(R₁₀)₂, -N(R₁₀)CO₂R₁₀, -N(R₁₀)C(O)N(R₁₀)₂, -CO₂R₁₀, -OCO₂R₁₀, -OC(O)N(R₁₀)₂, -C(O)N(R₁₀)₂, haluro, nitrilo, nitro o aciltio;

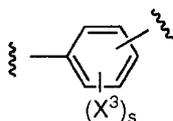
R₁ tiene la fórmula **1c**:



1c

20 en la que

25 q es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5;
 r es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5;
 Ar¹ es un arilo monocíclico o bicíclico con 6-14 átomos en el anillo; o un heteroarilo monocíclico o bicíclico con 5-14 átomos en el anillo, de los que uno, dos o tres átomos en el anillo son independientemente S, O o N; o Ar¹ se representa por la fórmula **1d**:



1d

30 en la que
 s es 0, 1, 2, 3 ó 4;
 cada uno de X² y X³ es independientemente en cada aparición H, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, cicloalquilo, heterociclilo, aralkilo, heteroarilo, heteroaralkilo, hidroxilo, aciloxi, nitrilo, nitro, haluro, OR₁₁, -C(O)N(R₁₀)(R₁₁), -C(O)R₁₁, -CO₂R₁₁, -S(O)₂N(R₁₀)(R₁₁), SR₁₁, -S(O)R₁₁, -S(O)₂OR₁₁, -S(O)₂R₁₁, -C(-NR₁₀)N(R₁₀)(R₁₁), o -C(=NR₁₀)(R₁₁); o tiene la fórmula **1a**;
 35 Ar² es un arilo monocíclico o bicíclico con 6-14 átomos en el anillo; o un heteroarilo monocíclico o bicíclico con 5-14 átomos en el anillo, de los que uno, dos o tres átomos en el anillo son independientemente S, O o N;
 X¹ es un enlace, -C(R₁₀)₂-, -S-, -(NR₁₀)- o -O-;

40 R₂ es H, un alquilo o alquenilo ramificado o sin ramificar, cicloalquilo, heterociclilo o bicicloalquilo; o tiene la fórmula **1a**:

R₃ es H, heterociclilo, heteroarilo, -OR₁₀, -SR₁₀, -N(R₁₀)₂, -N(R₁₀)CO₂R₁₀, -N(R₁₀)C(O)N(R₁₀)₂, -CO₂R₁₀, -OCO₂R₁₀, -OC(O)N(R₁₀)₂, -C(O)N(R₁₀)₂, haluro, nitrilo, nitro o aciltilio;

cada uno de R₄, R₅ y R₁₀ independientemente en cada aparición es H, alquilo, alquenilo, alquinilo, aralquilo, arilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, bicicloalquilo, heterociclilo o heteroarilo; o tiene la fórmula **1a**; o cualquiera dos casos de R₁₀ tomados juntos forman un anillo de 3-8 miembros;

o R₄ y R₅ tomados juntos forman un anillo de 3-8 miembros;

R₆ es H o alquilo;

R₁₁ es independientemente en cada aparición H, alquilo, alquenilo, alquinilo, aralquilo, arilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, bicicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo o -[C(R₁₂)(R₁₃)]-R₁₄;

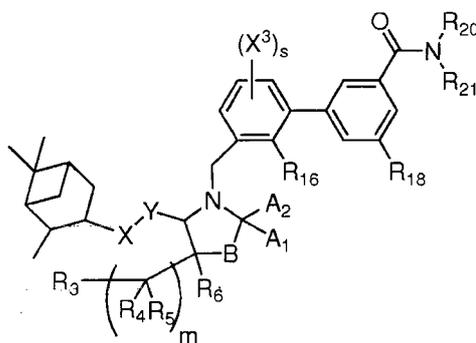
en la que

t es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5;

cada uno de R₁₂ y R₁₃ es independientemente en cada aparición H, alquilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroaralquilo; y

R₁₄ es independientemente en cada aparición H, alquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilalquilo, alcoxi, amino, amido o carboxilo;

con la condición de que el compuesto tenga la fórmula 4



4

en la que

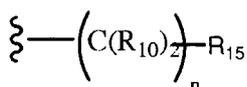
Y es -C(R₁₀)₂-, -(C=O)- o -(C=S)-;

X es -N(R₁₀)-;

m es 0, 1, 2, 3 ó 4;

s es 0, 1, 2, 3;

cada uno de A₁ y A₂ es independientemente H, alquilo, arilo, cicloalquilo, aralquilo, heterociclilo, heteroarilo, heteroaralquilo, -C(O)N(R₁₀)₂, -C(O)R₁₀, -CO₂R₁₀, -S(O)₂N(R₁₀)₂, -S(O)R₁₀, -S(O)₂OR₁₀, o -S(O)₂R₁₀; o tiene la fórmula 4a:



4a

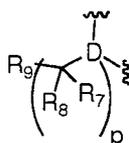
en la que independientemente para cada aparición de 4a;

n es 1, 2, 3, 4, 5 ó 6; y

R₁₅ es arilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclilo, heteroarilo, -OR₁₀, -SR₁₀, -N(R₁₀)₂, -N(R₁₀)CO₂R₁₀, -N(R₁₀)C(O)N(R₁₀)₂, -CO₂R₁₀, o -C(O)N(R₁₀)₂; o es un anillo policíclico que contiene 8-14 átomos de carbono, de los que uno, dos o tres átomos en el anillo son independientemente S, O o N;

o A₁ y A₂ tomados juntos forman =O o =S;

B es O, S, -(C=O)- o -(C=S)-; o tiene la fórmula 4b:



4b

en la que

D es N o CR₁₀;

p es 0, 1, 2, 3;

cada uno de R₇ y R₈ es independientemente en cada aparición H, alquilo, alqueno, alquino, aralquilo, arilo, cicloalquilo, heterociclilo, cicloalqueno o heteroarilo; o R₇ y R₈ tomados juntos forman un anillo de 3-8 miembros; o R₇ y R₈ tomados juntos forman un anillo de 4-8 miembros;

R₉ es H, heterociclilo, heteroarilo, -OR₁₀, -SR₁₀, -N(R₁₀)₂, -N(R₁₀)CO₂R₁₀, -N(R₁₀)C(O)N(R₁₀)₂, -CO₂R₁₀, -OCO₂R₁₀, -OC(O)N(R₁₀)₂, -C(O)N(R₁₀)₂, haluro, nitrilo, nitro o acilto;

R₆ es H o alquilo;

cada uno de R₁₂ y R₁₃ es independientemente en cada aparición H, alquilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroaralquilo;

R₁₄ es independientemente en cada aparición H, alquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilalquilo, alcoxi, amino, amido o carboxilo;

R₁₆ es H, alquilo, alqueno u OR₁₁; tiene la fórmula 4a;

cada uno de X³ independientemente en cada aparición es H o haluro;

R₁₈ es alquilo, alqueno, haluro, nitro o amino;

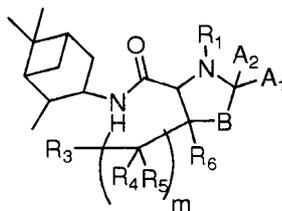
cada uno de R₂₀ y R₂₁ es independientemente H, alquilo, aralquilo, heteroaralquilo, alcoxi, o -[C(R₂₂)(R₂₃)]_t-R₂₄;

t es independientemente en cada aparición 1, 2, 3, 4 ó 5;

cada uno de R₂₂ y R₂₃ es independientemente en cada aparición H, alquilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroaralquilo; y

R₂₄ es independientemente en cada aparición H, alquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilalquilo, alcoxi, amino, amido o carboxilo.

El compuesto de fórmula 15:

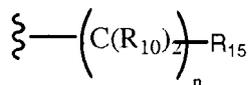


15

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

en la que m representa independientemente en cada aparición 0, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6;

cada uno de A₁ y A₂ es independientemente en cada aparición H, alquilo, alqueno, alquino, arilo, cicloalquilo, aralquilo, heterociclilo, heteroarilo, heteroaralquilo, -C(O)N(R₁₀)₂, -C(O)R₁₀, -CO₂R₁₀, -S(O)₂N(R₁₀)₂, -S(O)R₁₀, -S(O)₂OR₁₀, -S(O)₂R₁₀; o tiene la fórmula 14a:



14a

en la que independientemente para cada aparición de 14a;

n es 1, 2, 3, 4, 5 ó 6; y

R₁₅ es arilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclilo, heteroarilo, -OR₁₀, -SR₁₀, -N(R₁₀)₂, -N(R₁₀)CO₂R₁₀, -N(R₁₀)C(O)N(R₁₀)₂, -CO₂R₁₀, o -C(O)N(R₁₀)₂; o es un anillo policíclico que contiene 8-14 átomos de carbono, de los que uno, dos o tres átomos en el anillo son independientemente S, O o N;

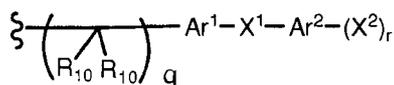
o A₁ y A₂ tomados juntos forman =O o =S; o A₁ y A₂ tomados junto con el carbono al que están unidos forman un heterociclilo de 5 a 8 miembros, del que uno o dos átomos en el anillo son independientemente S, O o N;

B es -(C(R)₂X)-, -(XC(R)₂)- o -(C(R)₂)₂-;

X independientemente en cada aparición es S, -(NR₁₀)- o -O-;

R independientemente en cada aparición es H, alquilo, alqueno, alquino, arilo, cicloalquilo, aralquilo, heterociclilo, heteroarilo o heteroaralquilo; o tiene la fórmula 14b;

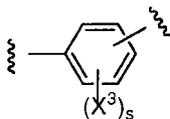
R₁ tiene la fórmula 14b:



14b

en la que

- 5 q es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5;
 r es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5;
 Ar¹ es un arilo monocíclico o bicíclico con 6-14 átomos en el anillo; o un heteroarilo monocíclico o bicíclico con 5-14 átomos en el anillo, de los que uno, dos o tres átomos en el anillo son independientemente S, O o N; o Ar¹ se representa por la fórmula 14c:



14c

10

en la que

- 15 s es 0, 1, 2, 3 ó 4;
 cada uno de X² y X³ es independientemente en cada aparición H, alquilo, alqueno, alquino, arilo, cicloalquilo, heterociclilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, hidroxilo, aciloxi, nitrilo, nitro, haluro, -OR₁₁, -C(O)N(R₁₀)(R₁₁), -C(O)R₁₁, -CO₂R₁₁, -S(O)₂N(R₁₀)(R₁₁), -SR₁₁, -S(O)R₁₁, -S(O)₂OR₁₁, -S(O)₂R₁₁, -C(=NR₁₀)N(R₁₀)(R₁₁), o -C(=NR₁₀)(R₁₁); o tiene la fórmula 14a;
 Ar² representan independientemente en cada aparición arilo monocíclico o bicíclico con 6-14 átomos en el anillo; o un heteroarilo monocíclico o bicíclico con 5-14 átomos en el anillo, de los que uno, dos o tres átomos en el anillo son independientemente S, O o N;
 X¹ es un enlace, -(C(R₁₀)₂)-, -S-, -(NR₁₀)- o -O-;

20

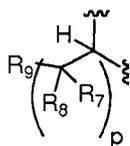
R₂ es H, un alquilo o alqueno ramificado o sin ramificar, cicloalquilo, heterociclilo o bicicloalquilo; o tiene la fórmula 14a:

- 25 R₃ es H, heterociclilo, heteroarilo, -OR₁₀, -SR₁₀, -N(R₁₀)₂, -N(R₁₀)CO₂R₁₀, -N(R₁₀)C(O)N(R₁₀)₂, -CO₂R₁₀, -OCO₂R₁₀, -OC(O)N(R₁₀)₂, -C(O)N(R₁₀)₂, haluro, nitrilo, nitro o acitio;
 cada uno de R₄, R₅ y R₁₀ es independientemente en cada aparición H, alquilo, alqueno, alquino, aralquilo, arilo, cicloalquilo, cicloalqueno, bicicloalquilo, heterociclilo o heteroarilo; o tiene la fórmula 14a; o cualquiera dos casos de R₁₀ tomados juntos forman un anillo de 3-8 miembros; o R₄ y R₅ tomados juntos forman un anillo de 3-8 miembros;
 R₆ es H o alquilo;
 R₁₁ independientemente en cada aparición es H, alquilo, alqueno, alquino, aralquilo, arilo, cicloalquilo, cicloalqueno, bicicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo o -[C(R₁₂)(R₁₃)]-R₁₄; en la que
 35 t es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5;
 cada uno de R₁₂ y R₁₃ es independientemente en cada aparición H, alquilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroaralquilo; y R₁₄ es independientemente en cada aparición H, alquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilalquilo, alcoxi, amino, amido o carboxilo.

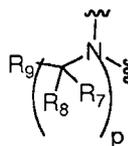
30

35

40 Los compuestos que se han descrito anteriormente, en los que Y es -(C=O)- y X es -NH-; o B tiene la fórmula 6a o 6b:



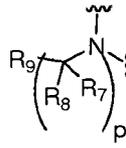
6a



6b

en la que

- 45 p es 0, 1 ó 2;
 cada uno de R₇ y R₈ independientemente en cada aparición es H o alquilo; y R₉ es H, -OR₁₀, -N(R₁₀)₂, -N(R₁₀)CO₂R₁₀, -N(R₁₀)C(O)N(R₁₀)₂, -OCO₂R₁₀ o -OC(O)N(R₁₀)₂; B es S. Los compuestos que se han definido anteriormente, en los que A₁ y A₂ tomados juntos forman =O y B tiene la fórmula 8:



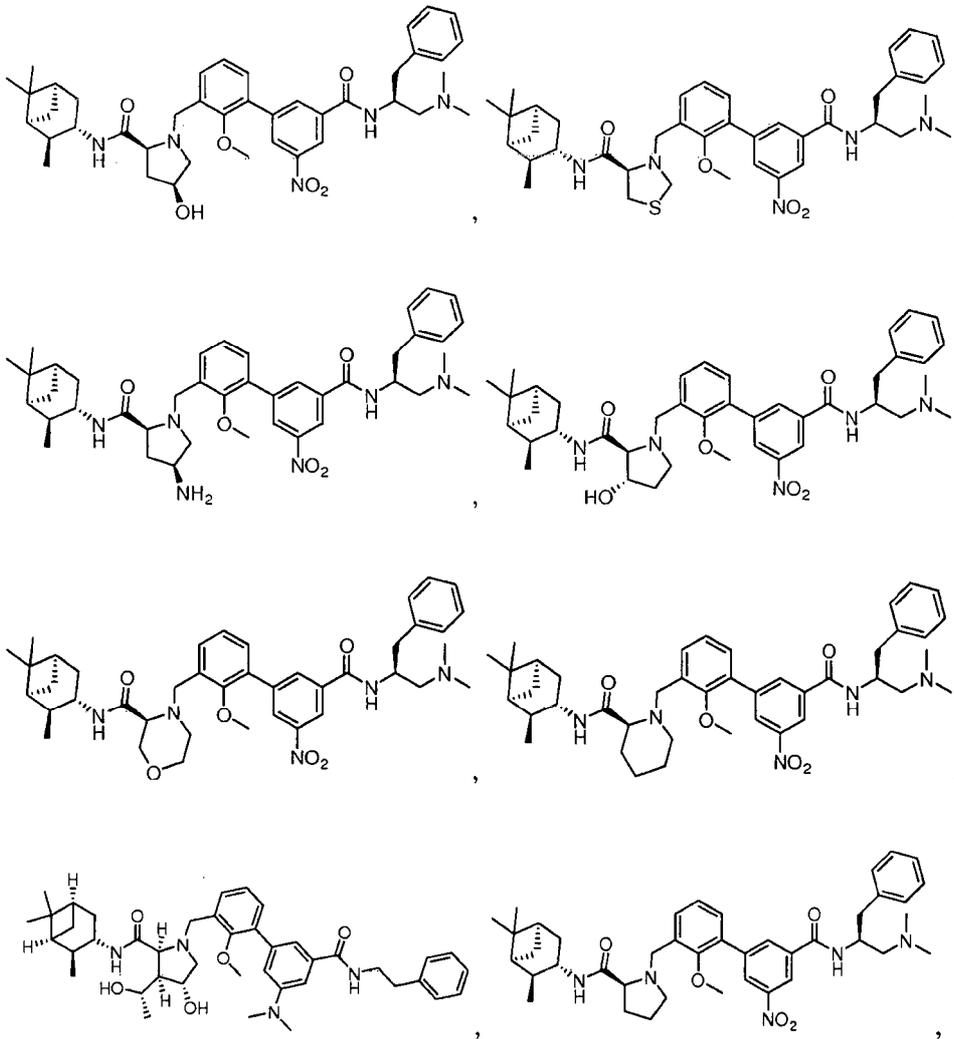
8

en la que

- 5 p es 0, 1 ó 2;
 cada uno de R₇ y R₈ independientemente en cada aparición es H o alquilo; y R₉ es H, -OR₁₀, -N(R₁₀)₂, -N(R₁₀)CO₂R₁₀, -N(R₁₀)C(O)N(R₁₀)₂, -OCO₂R₁₀ o -OC(O)N(R₁₀)₂.

El compuesto que se ha definido anteriormente en el que cada uno de A₁ y A₂ es H.

- 10 Los compuestos específicos incluyen los mostrados a continuación:



Procedimientos de la Invención

Un aspecto de la presente invención se refiere un método de tratamiento de un trastorno mediado por Bcl, que comprende la etapa de: administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula **1**, **10** ó **14**, o una sal del mismo como se ha descrito anteriormente. En otro aspecto, la presente invención se refiere a un procedimiento de tratamiento de un trastorno mediado por Bcl, que comprende la etapa de: administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente quimioterapéutico en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula **1**, **10** ó **14**, o una sal del mismo como se ha descrito anteriormente.

En determinadas realizaciones de cualquier aspecto, el trastorno mediado por Bcl es cáncer o enfermedad neoplásica. El cáncer o enfermedad neoplásica puede seleccionarse entre el grupo que consiste en leucemia aguda, eritroleucemia, leucemia crónica, leucemia mielocítica (granulocítica) crónica, leucemia linfocítica crónica, policitemia Vera, enfermedad de Hodgkin, enfermedad no Hodgkin; mieloma múltiple, macroglobulinemia de Waldenstrom, enfermedad de la cadena pesada, fibrosarcoma, mixosarcoma, liposarcoma, condrosarcoma, sarcoma osteogénico, cordoma, angiosarcoma, endoteliosarcoma, linfangiosarcoma, linfangioendoteliosarcoma, sinovioma, mesotelioma, tumor de Ewing, leiomiomasarcoma, rabdomiosarcoma, carcinoma de colon, cáncer pancreático, cáncer de mama, cáncer ovárico, cáncer de próstata, carcinoma de células escamosas, carcinoma de células basales, adenocarcinoma, carcinoma de las glándulas sudoríparas, carcinoma de las glándulas sebáceas, carcinoma papilar, adenocarcinomas papilares, estadenocarcinoma, carcinoma medular, carcinoma broncogénico, carcinoma de células renales, hepatoma, carcinoma del conducto biliar, coriocarcinoma, seminoma, carcinoma embrionario, tumor de Wilms, cáncer de cuello uterino, cáncer uterino, tumor testicular, carcinoma de pulmón, carcinoma microcítico de pulmón, carcinoma de vejiga, carcinoma epitelial, glioma, astrocitoma, meduloblastoma, craneofaringioma, ependimoma, pinealoma, hemangioblastoma, neuroma acústico, oligodendroglioma, meningioma, melanoma, neuroblastoma, retinoblastoma, y cáncer endometrial.

El cáncer también puede ser linfoma folicular, linfoma difuso de linfocitos B grandes, linfoma de células del manto, leucemia linfocítica crónica, cáncer de próstata, cáncer de mama, neuroblastoma, colorrectal, endometrial, ovárico, cáncer de pulmón, carcinoma hepatocelular, mieloma múltiple, cáncer de cabeza y cuello o testicular.

En ciertas realizaciones el cáncer sobreexpresa una proteína Bcl y/o es dependiente de una proteína Bel para su crecimiento y supervivencia. La proteína Bcl puede ser, por ejemplo, Bcl-2 y/o Bcl-xL. En otras realizaciones, el cáncer muestra una translocación cromosómica t(14;18).

El compuesto puede administrarse por vía parenteral, intramuscular, intravenosa, subcutánea, oral, pulmonar, intratecal, tópica o intranasal. En ciertas realizaciones el compuesto se administra de manera sistémica. En ciertas realizaciones, el paciente es un mamífero, preferiblemente un primate, más preferiblemente un ser humano

Composiciones farmacéuticas

En otro aspecto, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticamente aceptables que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más de los compuestos descritos anteriormente, formulados de manera conjunta con uno o más transportadores farmacéuticamente aceptables (aditivos) y/o diluyentes. Como se describe en detalle a continuación, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden formularse especialmente para administración en forma sólida o líquida, incluyendo aquellas adaptadas para las siguientes: (1) administración oral, por ejemplo, brebajes (soluciones o suspensiones acuosas o no acuosas), comprimidos, por ejemplo, aquellos dirigidos para absorción bucal, sublingual, y sistémica, bolos, polvos, gránulos, pastas para aplicación en la lengua; (2) administración parenteral, por ejemplo, por inyección subcutánea, intramuscular, intravenosa o epidural como, por ejemplo, una solución o suspensión estéril, o formulación de liberación prolongada; (3) aplicación tópica, por ejemplo, como una crema, ungüento, o un parche o pulverización de liberación controlada aplicado en la piel; (4) por vía intravaginal o intrarrectal, por ejemplo, como un pesario, crema o espuma; (5) por vía sublingual; (6) por vía ocular; (7) por vía transdérmica; (8) por vía nasal; (9) por vía pulmonar; o (10) por vía intratecal.

Las formulaciones de la presente invención incluyen aquellas adecuadas para administración oral, nasal, tópica (incluyendo bucal y sublingual), rectal, vaginal y/o parenteral. Las formulaciones pueden presentarse de manera conveniente en forma de dosis unitarias y pueden prepararse por cualquiera de los métodos conocidos en la técnica de farmacia. La cantidad de principio activo que puede combinarse con un material transportador para producir una forma de dosificación individual variará dependiendo del hospedador a tratar y del modo de administración particular. La cantidad de principio activo que puede combinarse con un material transportador para producir una forma de dosificación sencilla será generalmente aquella cantidad del compuesto que produzca un efecto terapéutico. Generalmente, de un cien por cien, esta cantidad variará desde aproximadamente un 0,1 por ciento a aproximadamente un noventa y nueve por ciento de principio activo, preferentemente de aproximadamente un 5 por ciento a aproximadamente un 70 por ciento, más preferentemente de aproximadamente un 10 por ciento a aproximadamente un 30 por ciento.

Las formulaciones de la invención adecuadas para administración oral pueden estar en forma de cápsulas, obleas, píldoras, comprimidos, pastillas para chupar, polvos, gránulos, o como una solución o una suspensión en un líquido acuoso o no acuoso, o como una emulsión líquida de aceite en agua o de agua en aceite, o como un elixir o jarabe, o como pastillas y/o como enjuagues bucales y similares, conteniendo cada uno una cantidad predeterminada de un compuesto de la presente invención como principio activo.

En las formas de dosificación sólidas de la invención para administración oral (cápsulas, comprimidos, píldoras, grageas, polvos, gránulos, trociscos y similares), el principio activo se mezcla con uno o más transportadores farmacéuticamente aceptables, tales como citrato de sodio o fosfato dicálcico, y/o cualquiera de los siguientes: (1) cargas o extensores, tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol, y/o ácido silícico; (2) aglutinantes, tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y/o goma arábiga; (3) humectantes, tales como glicerol; (4) agentes disgregantes, tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de patata o tapioca, ácido alginico, ciertos silicatos, y carbonato de sodio; (5) agentes retardantes de la disolución, tales como parafina; (6) aceleradores de la absorción, tales como compuestos de amonio cuaternario y tensioactivos, tales como poloxámero y lauril sulfato de sodio; (7) agentes hidratantes, tales como, por ejemplo, alcohol cetílico, monoestearato de glicerol, y tensioactivos no iónicos; (8) absorbentes, tales como caolín y arcilla de bentonita; (9) lubricantes, tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, lauril sulfato de sodio, estearato de cinc, estearato de sodio, ácido esteárico, y mezclas de los mismos; (10) agentes colorantes; y (11) agentes de liberación controlada como crospovidona o etilcelulosa. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, las composiciones farmacéuticas también pueden comprender agentes de tamponamiento.

Los comprimidos, y otras formas de dosificación sólidas de las composiciones farmacéuticas de la presente invención, como grageas, cápsulas, píldoras y gránulos, pueden opcionalmente marcarse o prepararse con recubrimientos y cubiertas, tales como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de formulaciones farmacéuticas. También pueden formularse para proporcionar una liberación lenta o controlada del principio activo en ellas empleando, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa en diversas proporciones para proporcionar el perfil de liberación deseado, otras matrices poliméricas, liposomas y/o microesferas. Pueden formularse para liberación rápida, por ejemplo, liofilizadas. También pueden esterilizarse mediante, por ejemplo, filtración a través de un filtro que retiene las bacterias, o incorporando agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles que pueden disolverse en agua estéril, o algún otro medio inyectable estéril inmediatamente antes de su uso. Estas composiciones también pueden contener de manera opcional agentes opacificantes y pueden ser de una composición tal que liberen el o los principios activos única, o preferentemente, en una determinada parte del tracto gastrointestinal, opcionalmente, de manera retardada. Los ejemplos de composiciones integrantes que pueden emplearse incluyen sustancias poliméricas y ceras. El principio activo también puede estar en forma microencapsulada, en caso de que sea apropiado, con uno o más de los excipientes anteriormente descritos.

Las formas de dosificación líquidas para administración oral de los compuestos de la invención incluyen emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además del principio activo, las formas de dosificación líquidas pueden contener diluyentes inertes empleados habitualmente en la técnica, tales como, por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y emulsionantes, tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, aceites (en concreto, aceites de algodón, cacahuete, maíz, germen, oliva, ricino y sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofúrilico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitán, y mezclas de los mismos.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención adecuadas para administración parenteral comprenden uno o más compuestos de la invención en combinación con una o más soluciones estériles isotónicas acuosas o no acuosas, dispersiones, suspensiones o emulsiones farmacéuticamente aceptables, o polvos estériles que pueden reconstituirse en soluciones o dispersiones inyectables estériles justo antes de su uso, que pueden contener azúcares, alcoholes, antioxidantes, tampones, bacteriostáticos, solutos que hagan a la formulación isotónica con la sangre del receptor pretendido, o agentes espesantes o de suspensión.

Estas composiciones también pueden contener adyuvantes tales como conservantes, agentes hidratantes, agentes emulsionantes y dispersantes. Se puede asegurar el evitar la acción de microorganismos en los compuestos sujeto mediante la inclusión de diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabeno, clorbutanol, fenol, ácido sórbico, y similares. También puede ser deseable incluir agentes isotónicos, como azúcares, cloruro de sodio, y similares en las composiciones. Además, se puede lograr la absorción prolongada de la forma farmacéutica inyectable mediante la inclusión de agentes que retrasen la absorción como monoestearato de aluminio y gelatina.

En algunos casos, para prolongar el efecto de un fármaco, es deseable frenar la absorción del fármaco mediante inyección subcutánea o intramuscular. Esto se puede lograr mediante el uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo que tenga poca solubilidad en agua. La tasa de absorción del medicamento entonces depende de su tasa de disolución que, a su vez, puede depender del tamaño del cristal y la forma cristalina. Como alternativa, la absorción retardada de una forma farmacológica administrada por vía parenteral se logra disolviendo o suspendiendo el medicamento en un vehículo oleoso.

Se elaboran formas de depósito inyectable formando matrices microencapsuladas de los compuestos sujeto en polímeros biodegradables tales como polilactida-poliglicólido. Dependiendo de la relación de fármaco a polímero, y de la naturaleza del polímero particular empleado, la tasa de liberación del fármaco puede controlarse. Los ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). Las formulaciones inyectables en depósitos también se preparan atrapando el medicamento en liposomas o microemulsiones que son compatibles con los tejidos del cuerpo.

Las formas de dosificación para la administración tópica o transdérmica de un compuesto de esta invención incluyen polvos, pulverizaciones, ungüentos, pastas, cremas, lociones, geles, soluciones, parches e inhalantes. El compuesto activo puede mezclarse en condiciones estériles con un transportador farmacéuticamente aceptable, y con cualquier conservante, tampón o propulsor que puedan ser necesarios. Los ungüentos, pastas, cremas y geles pueden contener, además de un compuesto activo de esta invención, excipientes, tales como grasas animales y vegetales, aceites, ceras, parafinas, almidón, tragacanto, derivados de la celulosa, polietilenglicoles, siliconas, bentonitas, ácido silícico, talco y óxido de cinc, o mezclas de los mismos.

Los polvos y aerosoles pueden contener, además de un compuesto de esta invención, excipientes tales como lactosa, talco, ácido silícico, hidróxido de aluminio, silicatos de calcio y polvo de poliamida, o mezclas de estas sustancias. Los aerosoles pueden contener de manera adicional propulsores habituales, como clorofluorohidrocarburos e hidrocarburos volátiles no sustituidos, tales como butano y propano.

Los parches transdérmicos tienen la ventaja añadida de proporcionar un suministro controlado de un compuesto de la presente invención al cuerpo. Dichas formas de dosificación pueden elaborarse disolviendo o dispersando el compuesto en el medio adecuado. También pueden emplearse potenciadores de la absorción para aumentar el flujo de compuesto a través de la piel. La tasa de dicho flujo puede controlarse bien proporcionando una membrana de control de la tasa o dispersando el compuesto en una matriz de polímero o gel.

Las formulaciones de las composiciones farmacéuticas de la invención para administración rectal o vaginal pueden presentarse como un supositorio, que puede prepararse mezclando uno o más compuestos de la invención con uno o más excipientes adecuados no irritantes o portadores que comprenden, por ejemplo, manteca de cacao, polietilenglicol, una cera para supositorios o un salicilato, y que sea sólido a temperatura ambiente, pero líquido a temperatura corporal y que por tanto se derretirá en el recto o cavidad vaginal y liberará el compuesto activo.

Las formulaciones oftálmicas, ungüentos oculares, polvos, soluciones y similares, también se contemplan dentro del alcance de esta invención.

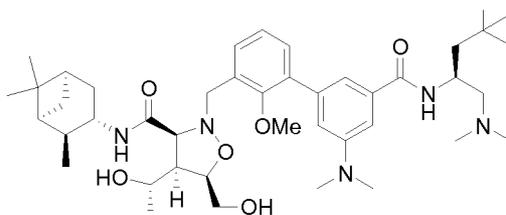
Cuando los compuestos de la presente invención se administran como compuestos farmacéuticos, a seres humanos y animales, se pueden dar solos o como composiciones farmacéuticas que contienen, por ejemplo, del 0,1 al 99 % (más preferentemente del 10 al 30 %) de principio activo en combinación con un transportador farmacéuticamente aceptable.

Independientemente de la ruta de administración seleccionada, los compuestos de la presente invención, que pueden usarse en una forma hidratada adecuada, y/o las composiciones farmacéuticas de la presente invención, se formulan en formas de dosificación farmacéuticamente aceptables mediante métodos convencionales conocidos para los expertos en la técnica.

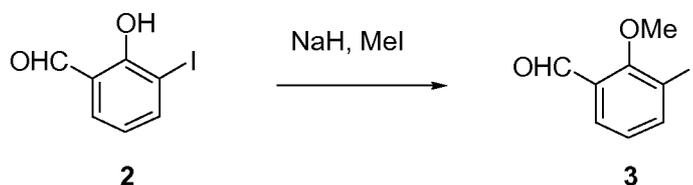
Ejemplificación

Ahora, la invención que se describe en general, será más fácilmente comprensible por referencia a los siguientes ejemplos, que se incluyen simplemente con fines de ilustración de ciertos aspectos y realizaciones de la presente invención, y no pretenden limitar la invención.

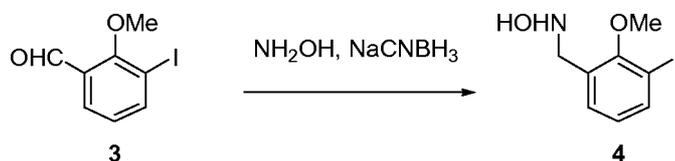
Ejemplo 1



1

Parte A

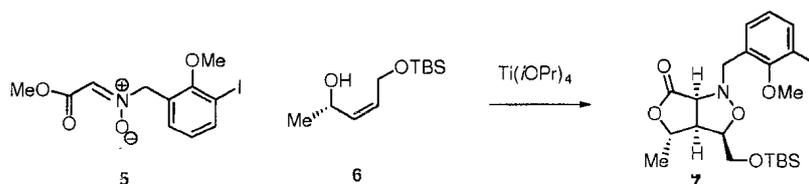
5 A una solución de fenol **2** (750 mg, 3 mmol, 1 equiv.) en DMF (5 ml) a 0 °C se le añadió NaH (130 mg, 3,6 mmol, 1,2 equiv.) seguido de MeI (280 μ l, 4,5 mmol, 1,5 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 24 h y después se inactivó con agua. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con agua (dos veces) y después con salmuera. La solución se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para proporcionar 795 mg (100 %) del producto en bruto **3**.

10 **Parte B**

15 El aldehído **3** (795 mg, 3,03 mmol, 1 equiv.) y clorhidrato de hidroxilamina (253 mg, 3,64 mmol, 1,2 equiv.) se disolvieron en THF/MeOH (3:2, 10 ml). Se añadió agua (2 ml) y el pH se ajustó a 9 con KOH 6,0 N. La mezcla de reacción se agitó a ta durante una noche. Después de 16 h, se añadió cianoborohidruro sódico (381 mg, 6,07 mmol, 2 equiv.) seguido de un cristal de naranja de metilo. El pH se ajustó a 2 y el color rojo rubí resultante se mantuvo durante la duración de la reacción mediante la adición frecuente de HCl 1 N. Después de agitar durante 2 h, se añadió otra porción de cianoborohidruro sódico (381 mg). Después de agitar durante un total de 16 h, el pH de la mezcla de reacción se llevó a 7 y se añadió DCM. La mezcla se lavó con agua (tres veces) y salmuera y después se secó sobre MgSO₄. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 50 % en hexanos, después EtOAc al 100 %) para proporcionar 706 mg (83 %) de hidroxilamina **4**.

25 **Parte C**

30 Una solución de hidroxilamina **4** (705 mg, 2,53 mmol, 1 equiv.) y glioxilato de metilo (445 mg, 5,05 mmol, 2 equiv.) en benceno (15 ml) se calentó a reflujo con un purgador Dean Stark durante una noche. El exceso de disolvente se retiró a presión reducida y la nitrona resultante **5** se recogió en bruto en la siguiente etapa.

Parte D

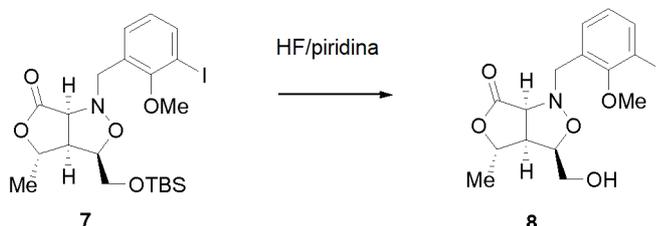
35 La nitrona **5** (882 mg, 2,53 mmol, 1 equiv.), alcohol alílico **6** (U.S.N.N., N^o de serie: 11/156364, presentado el 17 de junio de 2005) (820 mg, 3,79 mmol, 1,5 equiv.) y Ti(iOPr)₄ (1,12 ml, 3,79 mmol, 1,5 equiv.) se disolvieron en tolueno (5 ml) y calentaron en el microondas a 120 °C durante 10 min. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (15 ml) y se añadió 3-(dimetilamino)-1,2-propanodiol (500 μ l). Después de agitar durante 2 h, se añadió EtOAc y la mezcla se lavó con agua (tres veces) y después con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró sobre Celite y se concentró. El

40

residuo en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (5:1 de hexanos/EtOAc) para proporcionar 575 mg (43 %) de la lactona **7**.

Parte E

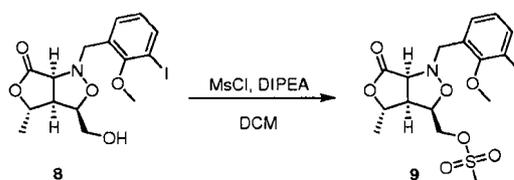
5



A una solución de **7** (225 mg, 0,042 mmol, 1 equiv.) en THF (6 ml) se le añadieron piridina (2 ml) y HF/piridina (2 ml). La mezcla se agitó a ta durante 4 h y después se añadió TMSOMe (8 ml). El disolvente se retiró a presión reducida y el producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc) para proporcionar 128 mg (72 %) de **8** en forma de una espuma de color blanco.

10

Parte F



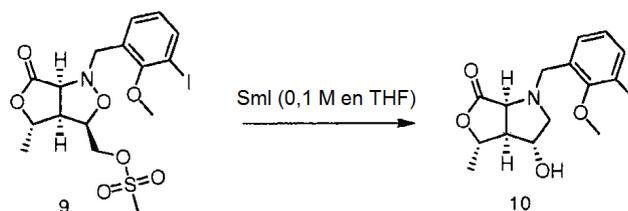
15

A una solución a 0 °C de la lactona **8** (0,94 g, 2,2 mmol, 1 equiv.) en DCM (22 ml) se le añadió trietilamina (0,68 ml, 4,9 mmol, 2,2 equiv.) seguido de la adición gota a gota de cloruro de metanosulfonilo (0,38 ml, 4,9 mmol, 2,2 equiv.). La mezcla de reacción se dejó calentar a ta durante 12 h, después de lo cual el análisis por TLC y LC/MS confirmó el consumo completo de alcohol. Después, la mezcla se vertió en DCM (100 ml) y una solución saturada de bicarbonato sódico (25 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM (3 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida de gradiente (100 g de SiO₂, EtOAc al 30-70 %/Hex) para proporcionar **9** (1,04 g, 2,1 mmol, 94 %).

20

Parte G

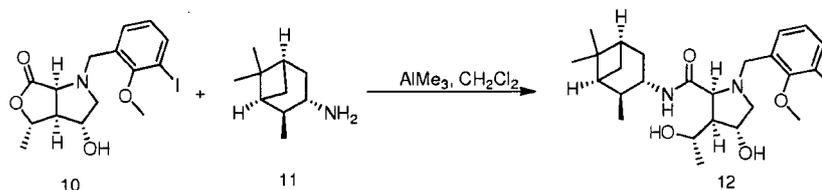
25



Al mesilato puro **9** (450 mg, 0,91 mmol) a ta se le añadió yoduro de samario (27 ml de una solución 0,1 M de THF, 2,7 mmol). Después de agitar a ta durante 1 h, la reacción se interrumpió con una solución al 5 % de cloruro de amonio (10 ml) que dio como resultado un cambio de color inmediato de la mezcla de reacción de color azul oscuro a amarillo. Después, la mezcla de reacción se filtró a través de una capa de celite y el filtrado se diluyó con agua (100 ml) y EtOAc (100 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida de gradiente (75 g de SiO₂, EtOAc al 30-80 %/Hex) para proporcionar **10** (190 mg, 2,1 mmol, rendimiento del 52 %).

30

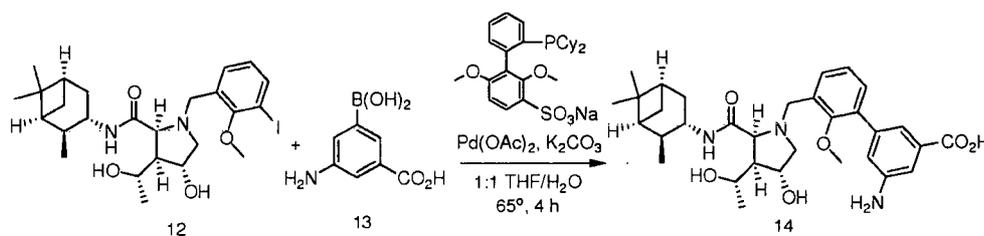
35

Parte H

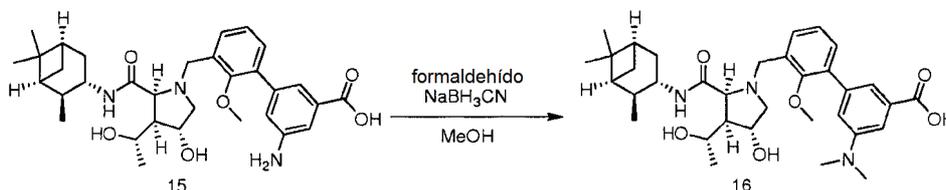
- 5 A una solución a ta de (+)-isopinocanfeylamina **11** (0,25 ml, 1,5 mmol) en DCM (2 ml) se le añadió AlMe_3 (0,71 ml de una solución 2 M en hexano, 1,4 mmol). Después de agitar durante 10 min, se añadió una solución de la lactona **10** (190 mg, 0,47 mmol) en DCM (3 ml) y la mezcla se agitó a ta. Después de agitar durante 16 h, la reacción se interrumpió con una solución acuosa saturada de sal de Rochelle (5 ml) y se agitó vigorosamente a 23 °C durante 2 h hasta que apareció una mezcla bifásica transparente. La capa acuosa se separó y se extrajo con DCM (2 x 25 ml).
- 10 Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida de gradiente (50 g de SiO_2 , MeOH al 2-5 %/DCM) para proporcionar 201 mg (77 %) de **12** en forma de un aceite de color amarillo.

Parte I

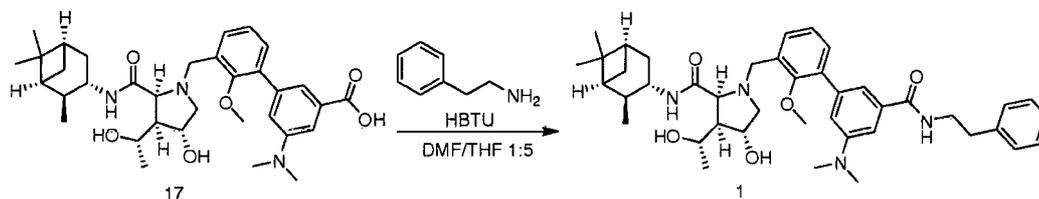
15



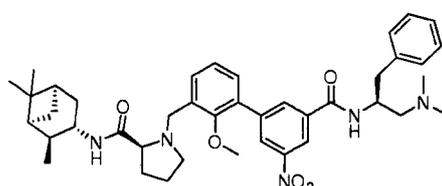
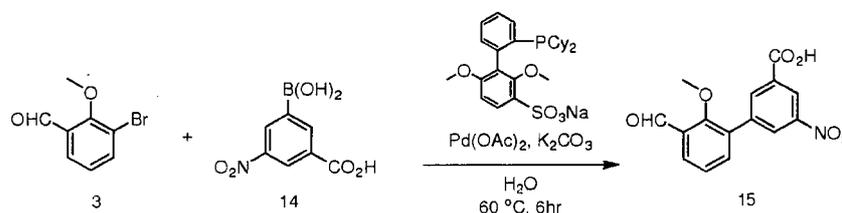
- 20 A una solución desgasificada (Ar) de la pirrolidina **12** (190 mg, 0,34 mmol) en una mezcla de THF/ H_2O (1:1, 4 ml) se le añadieron ácido borónico **13** (120 mg, 0,68 mmol), acetato de paladio (12 mg, 0,05 mmol), carbonato potásico (190 mg, 1,4 mmol) y finalmente un ligando de fosfina (Anderson, K. W.; y col., *Angew. Chemie* 2005, 44, 2922) (54 mg, 0,1 mmol). La reacción se calentó a 65 °C. Después de 4 h a 65 °C, la mezcla de reacción se dejó enfriar a 23 °C durante el transcurso de una hora, se diluyó con DCM y se filtró a través de una capa de arena y celite. Después, el filtrado se extrajo usando DCM (50 ml) de una solución de pH 4 en agua (20 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo con DCM (2 x 20 ml), los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (15 ml), se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.
- 25

Parte J

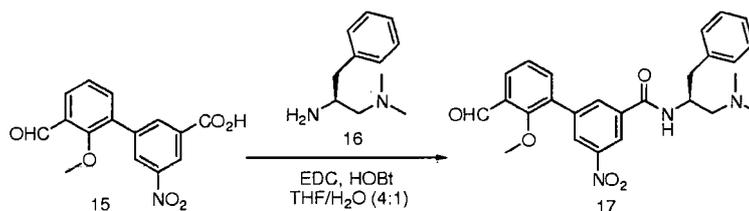
- 30 A una solución de pirrolidina en bruto **15** (190 mg, 0,34 mmol) en MeOH (4 ml) se le añadió en una única porción formaldehído (41 μl de una solución acuosa al 37 %, 1,37 mmol) seguido de cianoborohidruro sódico (43 mg, 0,68 mmol). Después de agitar durante 12 h a 23 °C, la solución de reacción se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida de gradiente (75 g de SiO_2 , MeOH al 2-10 %/DCM) para proporcionar 130 mg (64 % durante 2 etapas) de **16** en forma de un sólido de color blanco.
- 35

Parte K

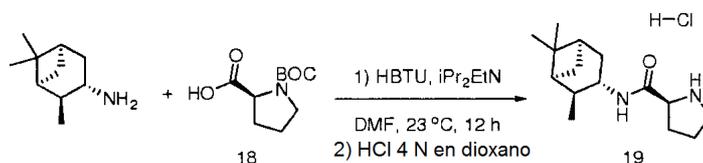
5 A una solución de pirrolidina **17** (11 mg, 0,02 mmol) en THF/DMF (4:1, 1 ml) se le añadió HBTU (10 mg, 0,04 mmol) seguido de la adición de fenetilamina (5 μ l, 0,04 mmol). Después de agitar a 23 °C durante 1 h, la mezcla de reacción se diluyó con metanol (0,5 ml) y se purificó directamente sobre una HPLC prep. de fase inversa, usando un gradiente acuoso de bicarbonato de amonio 40 mM/acetronitrilo como eluyente para producir 5 mg (40 %) de **1**. MS (ESI(+)) m/z 697,3, (M+H)⁺.

10 Ejemplo 2**13**Parte A

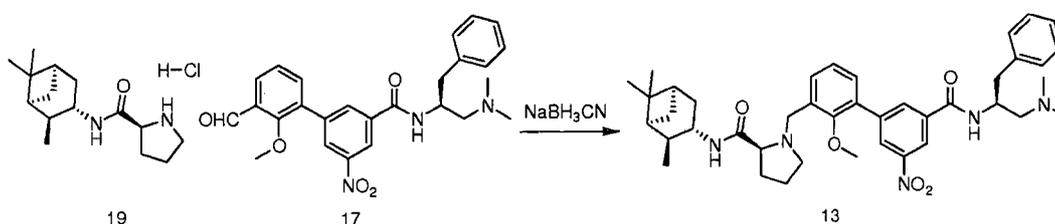
15 En una atmósfera de argón, se suspendieron bromuro de arilo **3** (2,32 mmol), ácido borónico **14** (2,8 mmol), ligando de fosfina (0,1 mmol), acetato de paladio (0,5 mmol) y carbonato potásico (9,3 mmol) en agua desgasificada y se calentó con agitación a 60 °C durante 8 h (K. W. Anderson y S. L. Buchwald, Ang. Chem. Int. Ed., 2005, 44, 2). La mezcla se vertió en DCM (40 ml) y agua (20 ml), y el pH de la capa acuosa se ajustó a 3 con HCl 2 N. Las capas se mezclaron y se separaron, y la capa acuosa se extrajo con DCM (20 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con NaCl acuoso saturado, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron para dar un aceite de color amarillo claro. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (HOAc al 0,5 %/acetato de etilo al 20-40 %/hexanos) produjo un sólido de color amarillo pálido (rendimiento del 33 %).

25 Parte B

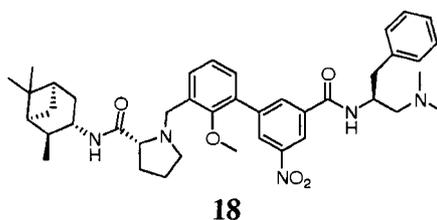
30 El ácido bifenilo **15** (0,76 mmol) y la (S)-diamina **16** (1,1 mmol) se disolvieron en THF/agua (10 ml, 4:1) y se trataron con HOBT (0,9 mmol) y EDC-HCl (0,9 mmol). Después de agitar 12 h a 23 °C, la mezcla se vertió en acetato de etilo (30 ml) y agua (15 ml). La capa orgánica se lavó con NaHCO₃ al 5 %, NaCl acuoso saturado y después se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (NH₄OH al 0,5 %/MeOH al 2-8 %/DCM) para dar un aceite de color amarillo pálido (rendimiento del 65 %).

Parte C

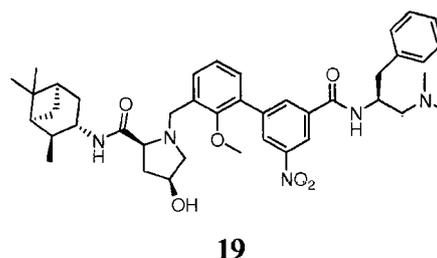
- 5 Se disuelven la Boc-L-prolina **18** (0,46 mmol) y (+)-isopinocanfamina (0,46 mmol) con diisopropiletilamina en DMF (2 ml) y DCM (1 ml) y se trataron con HBTU (0,46 mmol). La mezcla se agita a 23 °C durante 12 h y después se vierte en éter (40 ml) y agua (20 ml). La capa orgánica se lava con más cantidad de agua (20 ml), NaHCO₃ al 5 %, HCl 1 N, NaCl acuoso saturado y después se seca sobre MgSO₄. El aceite producido a partir de la concentración se restablece en éter (5 ml) y se agita con HCl en dioxano (4 N, 5 ml) durante 4 h. La solución se concentra al vacío y se seca para producir un sólido de color blanco (rendimiento del 80 %).

Parte D

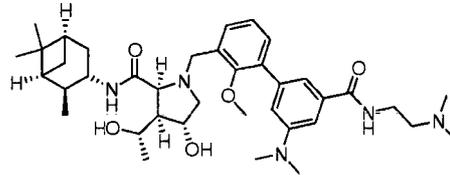
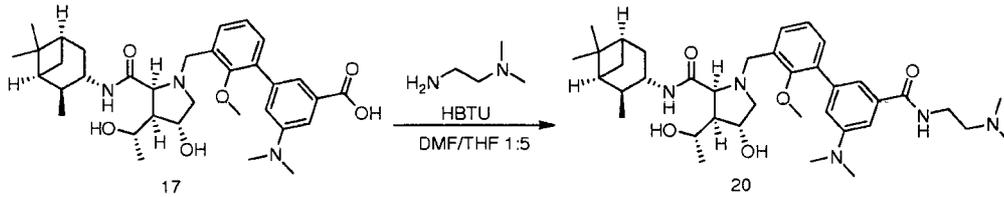
- 15 La amina **19** (0,16 mmol) y el aldehído **17** (0,54 mmol) se disolvieron en metanol (1,2 ml) y se trataron con ácido acético (0,05 ml) y cianoborohidruro sódico (0,16 mmol). Después de agitar durante 12 h, el producto se purificó usando HPLC de fase inversa (MeCN/NH₄HCO₃ al 0,1 % en agua) y se liofilizó para dar un sólido de color blanco (6,2 mg). MS (ESI(+)) *m/z* 696,4 (M+H)⁺.

20 Ejemplo 3

El compuesto **18** se sintetizó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 2, usando Boc-D-prolina en lugar de Boc-L-prolina. MS (ESI(+)) *m/z* 696,4 (M+H)⁺.

25 Ejemplo 4

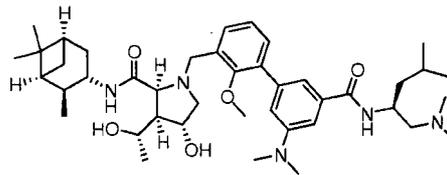
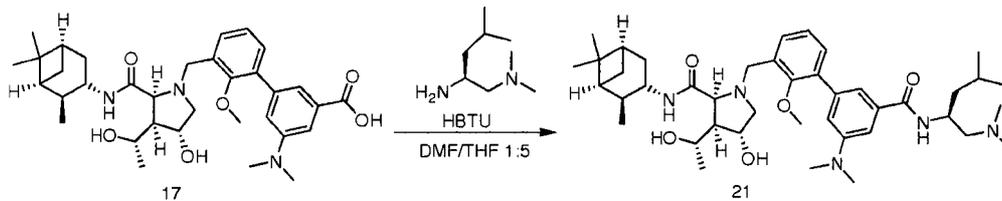
El compuesto **19** se sintetizó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 2, usando hidroxio-Boc-L-prolina en lugar de Boc-L-prolina.

Ejemplo 5**20**

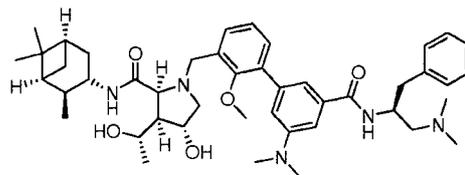
- 5 El compuesto 20 se sintetizó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 1, usando N,N-dimetilamino etil amina en lugar de fenetilamina. Rendimiento total del 70 %. MS de partida (ESI(+)) m/z 664,16 (M+H)⁺, Fragmento iónico principal m/z 332,56 (M+2H/2)⁺.

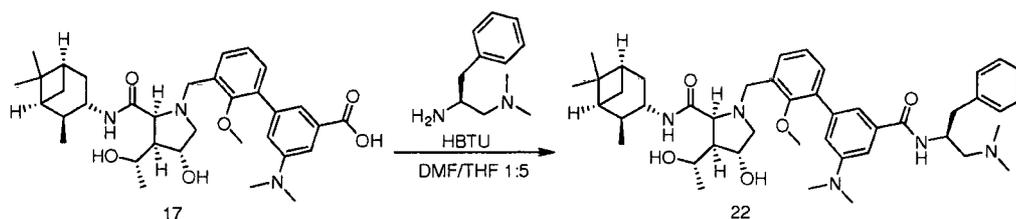
Ejemplo 6

10

**21**

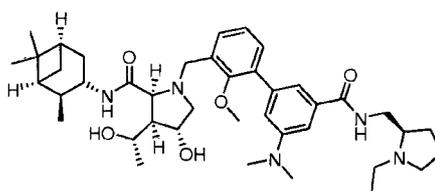
- 15 El compuesto 21 se sintetizó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 1, usando (S)-N,N'-4-trimetilpentano-1,2-diamina en lugar de fenetilamina. Rendimiento total del 70 %. MS de partida (ESI(+)) m/z 720,25 (M+H)⁺, fragmento iónico principal m/z 360,52 (M+2H/2)⁺.

Ejemplo 7**22**

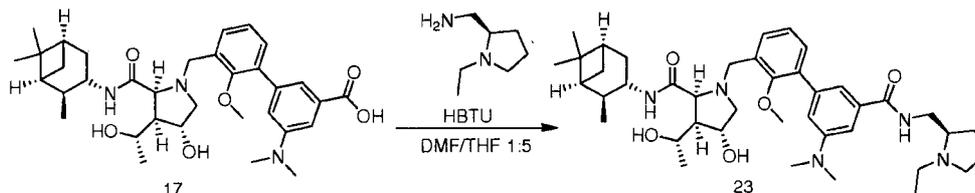


El compuesto 22 se sintetizó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 1, usando (S)-N,N'-dimetil-3-fenilpropano-1,2- en lugar de fenetilamina. Rendimiento total del 70 %. MS de partida (ESI(+)) m/z 754,23 (M+H)⁺, fragmento iónico principal m/z 377,59 (M+2H)²⁺.

5

Ejemplo 8

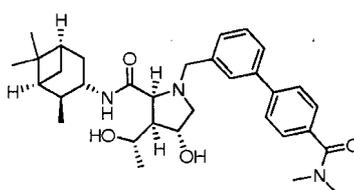
23



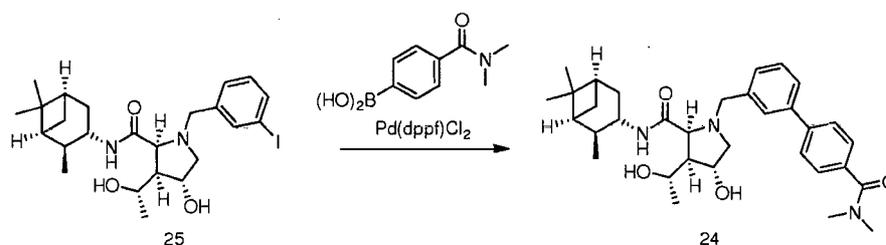
El compuesto 22 se sintetizó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 1, usando 1-etil-(S)-2-pirrolidinometanamina en lugar de fenetilamina. Rendimiento total del 70 %. MS de partida (ESI(+)) m/z 704,3 (M+H)⁺, fragmento iónico principal m/z 352,65 (M+2H)²⁺.

Ejemplo 9

15



24

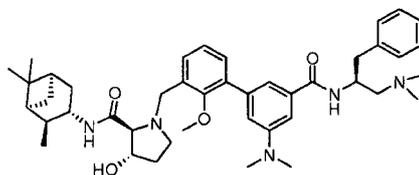


En una atmósfera de argón, el compuesto 25 (sintetizado de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 1, compuesto 12) (100 mg), ácido 4-(dimetilaminocarbonil)fenilborónico (71 mg), Cs₂CO₃ (120 mg), KOAc (20 mg) y Pd(dppf)Cl₂ (10 mg) se suspendieron en DMSO (6 ml) y se calentaron a 60 °C durante 3 h. A la mezcla de reacción se le añadió más cantidad de Pd(dppf)Cl₂ (5 mg) después de 2,5 h. Después, la mezcla de reacción se enfrió a ta, se diluyó con DCM (25 ml) y después se extrajo con una solución acuosa de NaS₂CNMe₂ (8 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo con DCM (3 x 25 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (25 ml) y salmuera (25 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. El material en bruto se

20

purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice para producir el producto deseado.

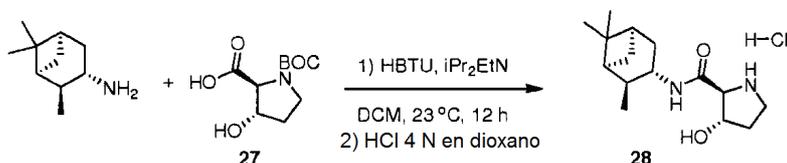
Ejemplo 10



26

5

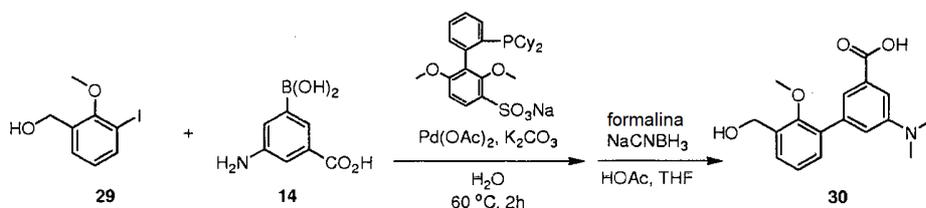
Parte A



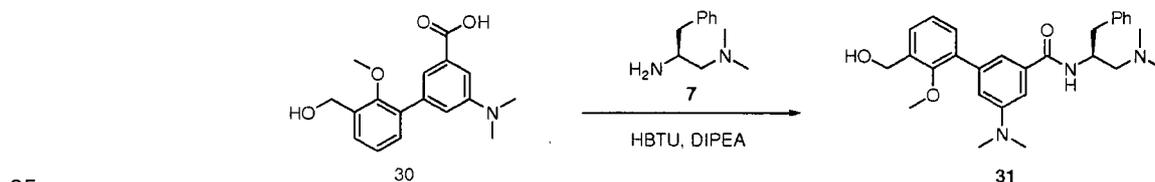
10 Se disolvieron Boc-L-3-trans-hidroxirolina **27** (250 mg, 1,08 mmol, 1,0 equiv.) y (+)-isopinocanfilamina (166 mg, 1,08 mmol, 1,0 equiv.) con diisopropiletilamina (280 mg, 2,16 mmol, 2,0 equiv.) en DCM (5 ml) y se trataron con HBTU (492,0 mg, 1,3 mmol, 1,2 equiv.). La mezcla se agitó a ta durante 12 h y después se vertió en éter dietílico (40 ml) y agua (20 ml). La capa orgánica se lavó secuencialmente con más cantidad de agua (20 ml), bicarbonato sódico al 5 %, ácido clorhídrico 1 M, cloruro sódico acuoso saturado y después se secó sobre sulfato sódico. El aceite producido a partir de la concentración se restableció en éter dietílico (5 ml) y se agitó con ácido clorhídrico en dioxano (4 M, 5 ml) durante 4 h. La solución se concentró al vacío y se secó para producir **3** en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento del 80 %.

Parte B

20

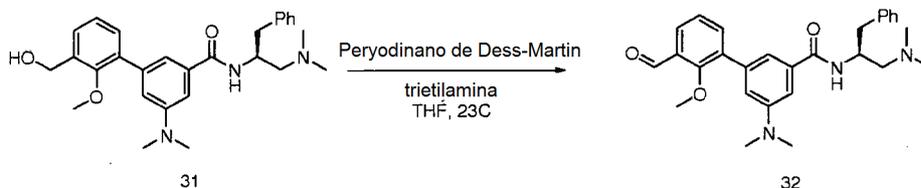


25 A una solución desgasificada del yoduro **29** (1,0 g, 3,8 mmol, 1,0 equiv.) y el ácido borónico **5** (1,37 g, 7,6 mmol, 2,0 equiv.) en una mezcla de THF/agua (1:5, 18 ml) se le añadieron acetato de paladio (22 mg, 0,09 mmol, 0,025 equiv.), carbonato potásico (2,1 g, 15 mmol, 4 equiv.) y finalmente un ligando de S-Phos sulfatado (100 mg, 0,19 mmol, 0,050 equiv.) (Anderson, K. W.; y col., Angew. Chemie 2005, 44, 2922). En una atmósfera de argón, la mezcla transparente se calentó a 65 °C durante 2 h con agitación vigorosa. La mezcla de reacción se dejó enfriar a ta y después se diluyó con THF (3 ml) y ácido acético (3 ml). A esta mezcla en agitación se le añadió una solución de formalina (2,4 ml, 30 mmol, 8,0 equiv.) y cianoborohidruro sódico (710,0 mg, 11 mmol, 3,0 equiv.). Después de agitar durante 15 min, la mezcla se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo dos veces con EtOAc (2 x 75 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con cloruro sódico acuoso saturado (30 ml) y se secaron sobre sulfato sódico. La concentración al vacío proporcionó un aceite de color amarillo pálido de **30** que se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.



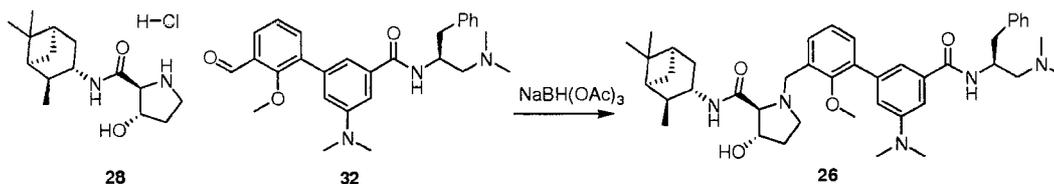
35

El aceite de color amarillo **30** de la etapa previa (3,8 mmol, 1,0 equiv.) con la diamina **7** (810 mg, 4,5 mmol, 1,2 equiv.) y diisopropiletilamina (2,0 ml, 11 mmol, 3,0 equiv.) se disolvió en DCM (10 ml), se trató con HBTU (1,7 g, 4,5 mmol, 1,2 equiv.) y se agitó a ta durante 2 h. La solución transparente se mezcló con bicarbonato sódico acuoso al 5 % (50 ml) y se extrajo dos veces con DCM (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (25 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. La mezcla en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hidróxido de amonio al 0,5 %/metanol al 3-10 %/DCM) para proporcionar una espuma de color blanco de **31** (610 mg, 35 % en tres etapas). MS (ESI(+)) 462,4 m/z (M+H)⁺.



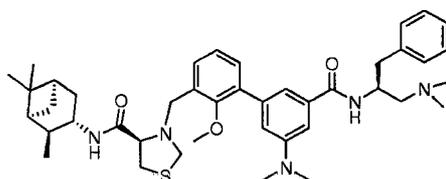
A una solución en DCM (4 ml) de alcohol **31** (165 mg, 0,35 mmol, 1,0 equiv.) se le añadió trietilamina (0,3 ml, 2,1 mmol, 6,0 equiv.) seguido de peryodiano de Dess-Martin (212 mg, 0,5 mmol, 1,4 equiv.). La reacción se agitó durante 1,5 h a ta y después se diluyó con DCM (30 ml). La mezcla orgánica se lavó secuencialmente con tiosulfato sódico acuoso al 5 %, agua y salmuera (25 ml cada vez) y se secó sobre sulfato sódico. La concentración al vacío produjo un aceite de color ámbar claro de **32** usado directamente en la siguiente etapa. MS (ESI(+)) 460,4 m/z (M+H)⁺.

Parte C

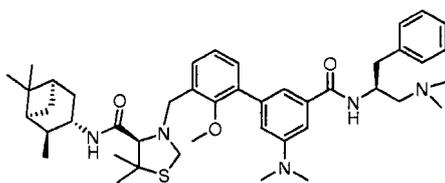


El clorhidrato de amina **28** (60,0 mg, 0,2 mmol, 3,0 equiv.) y el aldehído **32** (30,0 mg, 0,065 mmol, 1,0 equiv.) se disolvieron en metanol (1,2 ml) y se trataron con trietilamina (20,0 mg, 0,2 ml, 3,0 equiv.) y triacetoxiborohidruro sódico (55,0 mg, 0,26 mmol, 4,0 equiv.). Después de agitar durante 12 h, el producto se purificó usando HPLC de fase inversa (MeCN/ácido fórmico al 0,1 % en agua) y se concentró por liofilización para dar **26** en forma de un polvo de color blanco (4,0 mg). MS (ESI(+)) 710,7 m/z (M+H)⁺.

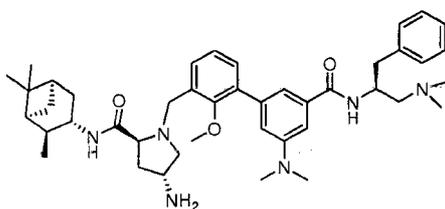
Ejemplo 11



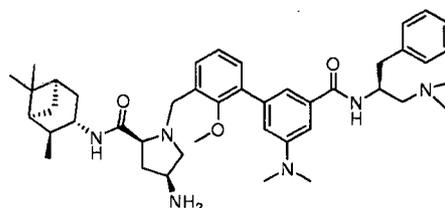
El compuesto **33** se sintetizó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 10, usando Boc-L-4-tiaprolinea en lugar de Boc-L-3-trans-hidroxiprolina. MS (ESI(+)) m/z 712,5 (M+H)⁺.

Ejemplo 12**34**

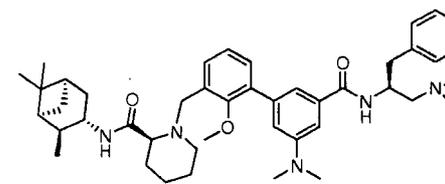
5 El compuesto **34** se sintetizó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 10, usando Boc-L-3-dimetil-4-tiaprolinea en lugar de Boc-L-3-trans-hidroxi-prolinea. MS (ESI(+)) m/z 740,5 (M+H)+.

Ejemplo 13**35**

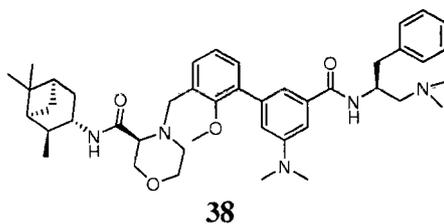
10 El compuesto **35** se sintetizó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 10, usando Boc-L-4-trans-Fmoc-aminoprolinea en lugar de Boc-L-3-trans-hidroxi-prolinea. Antes de la purificación final, el grupo Fmoc se retiró por tratamiento con piperidina al 15 % en metanol. Esta solución en metanol se sometió directamente a HPLC de fase inversa. MS (ESI(+)) m/z 708,5 (M+H)+.

Ejemplo 14**36**

20 El compuesto **36** se sintetizó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 10, usando Boc-L-4-cis-Fmoc-aminoprolinea en lugar de Boc-L-3-trans-hidroxi-prolinea. Antes de la purificación final, el grupo Fmoc se retiró por tratamiento con piperidina al 15 % en metanol. Esta solución en metanol se sometió directamente a HPLC de fase inversa. MS (ESI(+)) m/z 708,5 (M+H)+.

Ejemplo 15**37**

25 El compuesto **37** se sintetizó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 10, usando ácido Boc-L-pipecólico en lugar de Boc-L-3-trans-hidroxi-prolinea. MS (ESI(+)) m/z 708,5 (M+H)+.

Ejemplo 16

- 5 El compuesto **38** se sintetizó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 1, usando ácido Boc-S-2-morfolinacarboxílico en lugar de Boc-L-3-trans-hidroxirolina. MS (ESI(+)) m/z 710,5 (M+H)⁺.

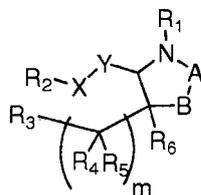
Ejemplo 17

- 10 Los datos del análisis de afinidad de unión a Bcl-2 se presentan a continuación para diversos compuestos de la invención. Obsérvese que "*****" indica que el K_i es $<0,1 \mu\text{M}$; "****" indica que el K_i es 0,1-0,3 μM ; "***" indica que el K_i es 0,3-50 μM ; y "**" indica que el K_i es $>50 \mu\text{M}$.

Compuesto	Bcl K_i
1	****
13	*
18	**
23	****
24	*
26	****
33	****
34	****
35	****
36	****
37	*
38	**

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la fórmula 1:

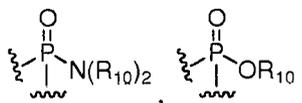


1

5 o una forma insaturada del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en la que

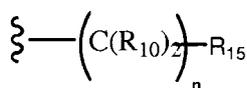
Y es $-C(R_{10})_2-$, $-(C=O)-$, $-(C=S)-$ o $-C(=NR_{10})-$;
 X es $-N(R_{10})-$, o un enlace;
 m es 0, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6;
 A es $-S(O)-$, $-S(O)_2-$,

10



o $-C(A_1)(A_2)-$;
 cada uno de A_1 y A_2 es independientemente H, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, cicloalquilo, aralquilo, heterociclilo, heteroarilo, heteroaralquilo, $-C(O)N(R_{10})_2$, $-C(O)R_{10}$, $-CO_2R_{10}$, $-S(O)_2N(R_{10})_2$, $-S(O)R_{10}$, $-S(O)_2OR_{10}$, $-S(O)_2R_{10}$; o tiene la fórmula 1a:

15



1a

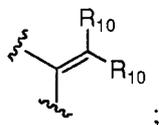
en la que independientemente para cada aparición de 1a;

20

n es 1, 2, 3, 4, 5 ó 6;
 R_{15} es arilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclilo, heteroarilo, $-OR_{10}$, $-SR_{10}$, $-N(R_{10})_2$, $-N(R_{10})CO_2R_{10}$, $-N(R_{10})C(O)N(R_{10})_2$, $-CO_2R_{10}$ o $-C(O)N(R_{10})_2$; o es un anillo policíclico que contiene 8-14 átomos de carbono, de los que uno, dos o tres átomos en el anillo son independientemente S, O o N;

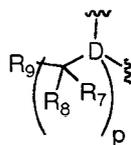
25

o A_1 y A_2 tomados juntos forman $=O$ o $=S$; o A_1 y A_2 tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un heterociclilo de 5 a 8 miembros, del que uno o dos átomos en el anillo son independientemente S, O o N;
 B es O, S, $-(C=O)-$, $-(C=S)-$ o,



30

o tiene la fórmula 1b:



1b

en la que

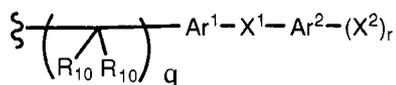
D es N o CR_{10} ;

p es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5;

cada uno de R₇ y R₈ es independientemente en cada aparición H, alquilo, alqueniilo, alquinilo, aralquilo, arilo, cicloalquilo, heterociclilo, cicloalqueniilo o heteroarilo; o R₇ y R₈ tomados juntos forman un anillo de 3-8 miembros; o R₇ y R₈ tomados juntos forman un anillo de 4-8 miembros;

5 R₉ es H, heterociclilo, heteroarilo, -OR₁₀, -SR₁₀, -N(R₁₀)₂, -N(R₁₀)CO₂R₁₀, -N(R₁₀)C(O)N(R₁₀)₂ -CO₂R₁₀, -OCO₂R₁₀, -OC(O)N(R₁₀)₂ -C(O)N(R₁₀)₂, haluro, nitrilo, nitro o aciltilio;

R₁ tiene la fórmula **1c**:



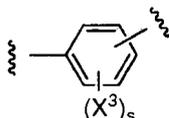
1c

10 en la que

q es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5;

r es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5;

15 Ar¹ es un arilo monocíclico o bicíclico con 6-14 átomos en el anillo; o un heteroarilo monocíclico o bicíclico con 5-14 átomos en el anillo, de los que uno, dos o tres átomos en el anillo son independientemente S, O o N; o Ar¹ se representa por la fórmula **1d**:



1d

en la que

20 s es 0, 1, 2, 3 ó 4;

cada uno de X² y X³ es independientemente en cada aparición H, alquilo, alqueniilo, alquinilo, arilo, cicloalquilo, heterociclilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, hidroxilo, aciloxi, nitrilo, nitro, haluro, OR₁₁, -C(O)N(R₁₀)(R₁₁), -C(O)R₁₁, -CO₂R₁₁, -S(O)₂N(R₁₀)(R₁₁), SR₁₁, -S(O)R₁₁, -S(O)₂OR₁₁, -S(O)₂R₁₁, -C(=NR₁₀)N(R₁₀)(R₁₁) o -C(=NR₁₀)(R₁₁); o tiene la fórmula **1a**;

25 Ar² es un arilo monocíclico o bicíclico con 6-14 átomos en el anillo; o un heteroarilo monocíclico o bicíclico con 5-14 átomos en el anillo, de los que uno, dos o tres átomos en el anillo son independientemente S, O o N; X¹ es un enlace, -C(R₁₀)₂-, -S-, -(NR₁₁)- o -O-;

30 R₂ es H, un alquilo o alqueniilo ramificado o sin ramificar, cicloalquilo, heterociclilo o bicicloalquilo; o tiene la fórmula **1a**;

R₃ es H, heterociclilo, heteroarilo, -OR₁₀, -SR₁₀, -N(R₁₀)₂, -N(R₁₀)CO₂R₁₀, -N(R₁₀)C(O)N(R₁₀)₂ -CO₂R₁₀, -OCO₂R₁₀, -OC(O)N(R₁₀)₂, -C(O)N(R₁₀)₂, haluro, nitrilo, nitro o aciltilio;

35 cada uno de R₄, R₅ y R₁₀ independientemente en cada aparición es H, alquilo, alqueniilo, alquinilo, aralquilo, arilo, cicloalquilo, cicloalqueniilo, bicicloalquilo, heterociclilo o heteroarilo; o tiene la fórmula **1a**; o cualquiera de dos casos de R₁₀ tomados juntos forman un anillo de 3-8 miembros;

o R₄ y R₅ tomados juntos forman un anillo de 3-8 miembros;

R₆ es H o alquilo;

R₁₁ es independientemente en cada aparición H, alquilo, alqueniilo, alquinilo, aralquilo, arilo, cicloalquilo, cicloalqueniilo, bicicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo o -[C(R₁₂)(R₁₃)]-R₁₄;

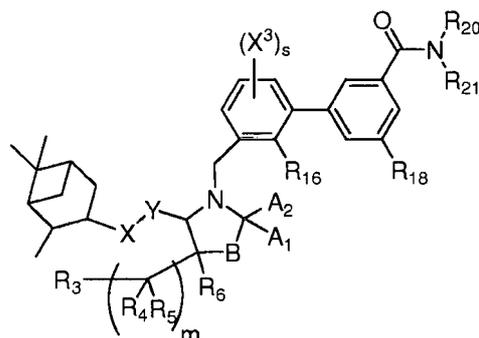
40 en la que

t es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5;

cada uno de R₁₂ y R₁₃ es independientemente en cada aparición H, alquilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroaralquilo; y

45 R₁₄ es independientemente en cada aparición H, alquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilalquilo, alcoxi, amino, amido o carboxilo

con la condición de que el compuesto tenga la fórmula 4



4

en la que

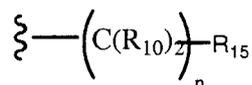
Y es $-\text{C}(\text{R}_{10})_2-$, $-\text{C}(\text{=O})-$ o $-\text{C}(\text{=S})-$;

X es $-\text{N}(\text{R}_{10})-$;

m es 0, 1, 2, 3 ó 4;

s es 0, 1, 2, 3;

cada uno de A_1 y A_2 es independientemente H, alquilo, arilo, cicloalquilo, aralquilo, heterociclilo, heteroarilo, heteroaralquilo, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{10})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{10}$, $-\text{CO}_2\text{R}_{10}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}_{10})_2$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}_{10}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}_{10}$ o $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}_{10}$; o tiene la fórmula **4a**:



4a

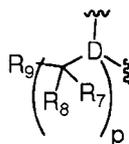
en la que independientemente para cada aparición de **4a**;

n es 1, 2, 3, 4, 5 ó 6; y

R_{15} es arilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclilo, heteroarilo, $-\text{OR}_{10}$, $-\text{SR}_{10}$, $-\text{N}(\text{R}_{10})_2$, $-\text{N}(\text{R}_{10})\text{CO}_2\text{R}_{10}$, $-\text{N}(\text{R}_{10})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{10})_2$, $-\text{CO}_2\text{R}_{10}$ o $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{10})_2$; o es un anillo policíclico que contiene 8-14 átomos de carbono, de los que uno, dos o tres átomos en el anillo son independientemente S, O o N;

o A_1 y A_2 tomados juntos forman $=\text{O}$ o $=\text{S}$;

B es O, S, $-\text{C}(\text{=O})-$ o $-\text{C}(\text{=S})-$; o tiene la fórmula **4b**:



4b

en la que

D es N o CR_{10} ; *

p es 0, 1, 2, 3;

cada uno de R_7 y R_8 es independientemente en cada aparición H, alquilo, alqueno, alquino, aralquilo, arilo, cicloalquilo, heterociclilo, cicloalqueno o heteroarilo; o R_7 y R_8 tomados juntos forman un anillo de 3-8 miembros; o R_7 y R_8 tomados juntos forman un anillo de 4-8 miembros;

R_9 es H, heterociclilo, heteroarilo, $-\text{OR}_{10}$, $-\text{SR}_{10}$, $-\text{N}(\text{R}_{10})_2$, $-\text{N}(\text{R}_{10})\text{CO}_2\text{R}_{10}$, $-\text{N}(\text{R}_{10})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{10})_2$, $-\text{CO}_2\text{R}_{10}$, $-\text{OCO}_2\text{R}_{10}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{10})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{10})_2$, haluro, nitrilo, nitro o acitilo;

R_6 es H o alquilo;

cada uno de R_{12} y R_{13} es independientemente en cada aparición H, alquilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroaralquilo;

R_{14} es independientemente en cada aparición H, alquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilalquilo, alcoxi, amino, amido o carboxilo;

R_{16} es H, alquilo, alqueno u OR_{11} ; o tiene la fórmula **4a**;

cada uno de X^3 independientemente en cada aparición es H o haluro;

R_{18} es alquilo, alqueno, haluro, nitro o amino;

cada uno de R_{20} y R_{21} es independientemente H, alquilo, aralquilo, heteroaralquilo, alcoxi, o $-\text{C}(\text{R}_{22})(\text{R}_{23})_1-\text{R}_{24}$;

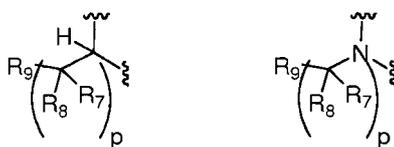
t es independientemente en cada aparición 1, 2, 3, 4 ó 5;

cada uno de R₂₂ y R₂₃ es independientemente en cada aparición H, alquilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroaralquilo; y

R₂₄ es independientemente en cada aparición H, alquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilalquilo, alcoxi, amino, amido o carboxilo.

en donde el término alquilo se refiere al radical de grupos alifáticos saturados, incluyendo grupos alquilo de cadena lineal, grupos alquilo de cadena ramificada, grupos cicloalquilo (alíclicos), grupos cicloalquilo sustituidos con alquilo, y grupos alquilo sustituidos con cicloalquilo, y en donde el término arilo incluye grupos aromáticos de anillo sencillo de 5, 6 y 7 miembros que pueden incluir de cero a cuatro heteroátomos, y en donde el anillo aromático puede estar sustituido en una o más posiciones en el anillo con halógeno, azida, alquilo, aralquilo, alqueno, alquinilo, cicloalquilo, hidroxilo, alcoxi, amino, acilamino, nitro, sulfhidrilo, imino, amido, fosfonato, fosfinato, carbonilo, carboxilo, sililo, éter, alquiltio, sulfonilo, sulfonamido, cetona, aldehído, éster, heterociclilo, restos aromáticos o heteroaromáticos, -CF₃ o -CN.

- 15 2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que Y es -(C=O)- y X es -NH-; o en el que B tiene la fórmula 6a o 6b:



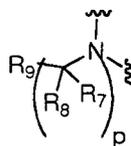
6a

6b

en las que

- 20 p es 0, 1 ó 2;
 cada uno de R₇ y R₈ independientemente en cada aparición es H o alquilo; y
 R₉ es H, -OR₁₀, -N(R₁₀)₂, -N(R₁₀)CO₂R₁₀, -N(R₁₀)C(O)N(R₁₀)₂, -OCO₂R₁₀, o -OC(O)N(R₁₀)₂; o en las que B es S.

- 25 3. El compuesto de la reivindicación 1, en el que A₁ y A₂ tomados juntos forman =O y B tiene la fórmula 8:



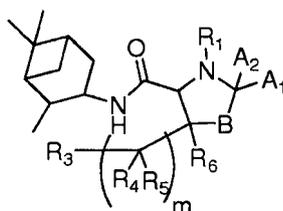
8

en la que

- 30 p es 0, 1 ó 2;
 cada uno de R₇ y R₈ independientemente en cada aparición es H o alquilo; y
 R₉ es H, -OR₁₀, -N(R₁₀)₂, -N(R₁₀)CO₂R₁₀, -N(R₁₀)C(O)N(R₁₀)₂, -OCO₂R₁₀ o -OC(O)N(R₁₀)₂.

4. El compuesto de la reivindicación 1, en el que cada uno de A₁ y A₂ es H.

- 35 5. Un compuesto representado por la fórmula 15:



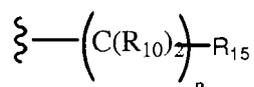
15

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

en la que

- 40 m representa independientemente en cada aparición 0, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6;

cada uno de A₁ y A₂ es independientemente en cada aparición H, alquilo, alqueno, alquino, arilo, cicloalquilo, aralquilo, heterociclilo, heteroarilo, heteroaralquilo, -C(O)N(R₁₀)₂, -C(O)R₁₀, -CO₂R₁₀, -S(O)₂N(R₁₀)₂, -S(O)R₁₀, -S(O)₂OR₁₀, -S(O)₂R₁₀; o tiene la fórmula **14a**:



14a

5

en la que independientemente para cada aparición de **14a**;

n es 1, 2, 3, 4, 5 ó 6; y

10

R₁₅ es arilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclilo, heteroarilo, -OR₁₀, -SR₁₀, -N(R₁₀)₂, -N(R₁₀)CO₂R₁₀, -N(R₁₀)C(O)N(R₁₀)₂, -CO₂R₁₀ o -C(O)N(R₁₀)₂; o es un anillo policíclico que contiene 8-14 átomos de carbono, de los que uno, dos o tres átomos en el anillo son independientemente S, O o N;

o A₁ y A₂ tomados juntos forman =O o =S; o A₁ y A₂ tomados junto con el carbono al que están unidos forman un heterociclilo de 5 a 8 miembros, del que uno o dos átomos en el anillo son independientemente S, O o N;

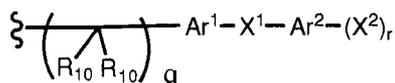
15

B es -(C(R)₂X)-, -(XC(R)₂)- o -(C(R)₂)₂-;

X independientemente en cada aparición es S, -(NR₁₀)- o -O-;

R independientemente en cada aparición es H, alquilo, alqueno, alquino, arilo, cicloalquilo, aralquilo, heterociclilo, heteroarilo o heteroaralquilo; o tiene la fórmula 14a;

R₁ tiene la fórmula **14b**:



14b

20

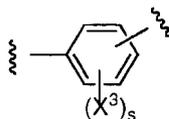
en la que

q es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5;

r es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5;

25

Ar¹ es un arilo monocíclico o bicíclico con 6-14 átomos en el anillo; o un heteroarilo monocíclico o bicíclico con 5-14 átomos en el anillo, de los que uno, dos o tres átomos en el anillo son independientemente S, O o N; o Ar¹ se representa por la fórmula **14c**:



14c

en la que

30

s es 0, 1, 2, 3 ó 4;

cada uno de X² y X³ es independientemente en cada aparición H, alquilo, alqueno, alquino, arilo, cicloalquilo, heterociclilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, hidroxilo, aciloxi, nitrilo, nitro, haluro, -OR₁₁, -C(O)N(R₁₀)(R₁₁), -C(O)R₁₁, -CO₂R₁₁, -S(O)₂N(R₁₀)(R₁₁), -SR₁₁, -S(O)R₁₁, -S(O)₂OR₁₁, -S(O)₂R₁₁, -C(=NR₁₀)N(R₁₀)(R₁₁), o -C(=NR₁₀)(R₁₁); o tiene la fórmula **14a**;

35

Ar² representan independientemente en cada aparición arilo monocíclico o bicíclico con 6-14 átomos en el anillo; o un heteroarilo monocíclico o bicíclico con 5-14 átomos en el anillo, de los que uno, dos o tres átomos en el anillo son independientemente S, O o N;

X¹ es un enlace, -(C(R₁₀)₂)-, -S-, -(NR₁₀)- o -O-;

40

R₃ es H, heterociclilo, heteroarilo, -OR₁₀, -SR₁₀, -N(R₁₀)₂; -N(R₁₀)CO₂R₁₀, -N(R₁₀)C(O)N(R₁₀)₂, -CO₂R₁₀, -OCO₂R₁₀, -OC(O)N(R₁₀)₂, -C(O)N(R₁₀)₂, haluro, nitrilo, nitro o acililo;

cada uno de R₄, R₅ y R₁₀ es independientemente en cada aparición H, alquilo, alqueno, alquino, aralquilo, arilo, cicloalquilo, cicloalqueno, bicicloalquilo, heterociclilo o heteroarilo; o tiene la fórmula **14a**; o cualquiera de dos casos de R₁₀ tomados juntos forman un anillo de 3-8 miembros; o R₄ y R₅ tomados juntos forman un anillo de 3-8

45

miembros;

R₆ es H o alquilo;

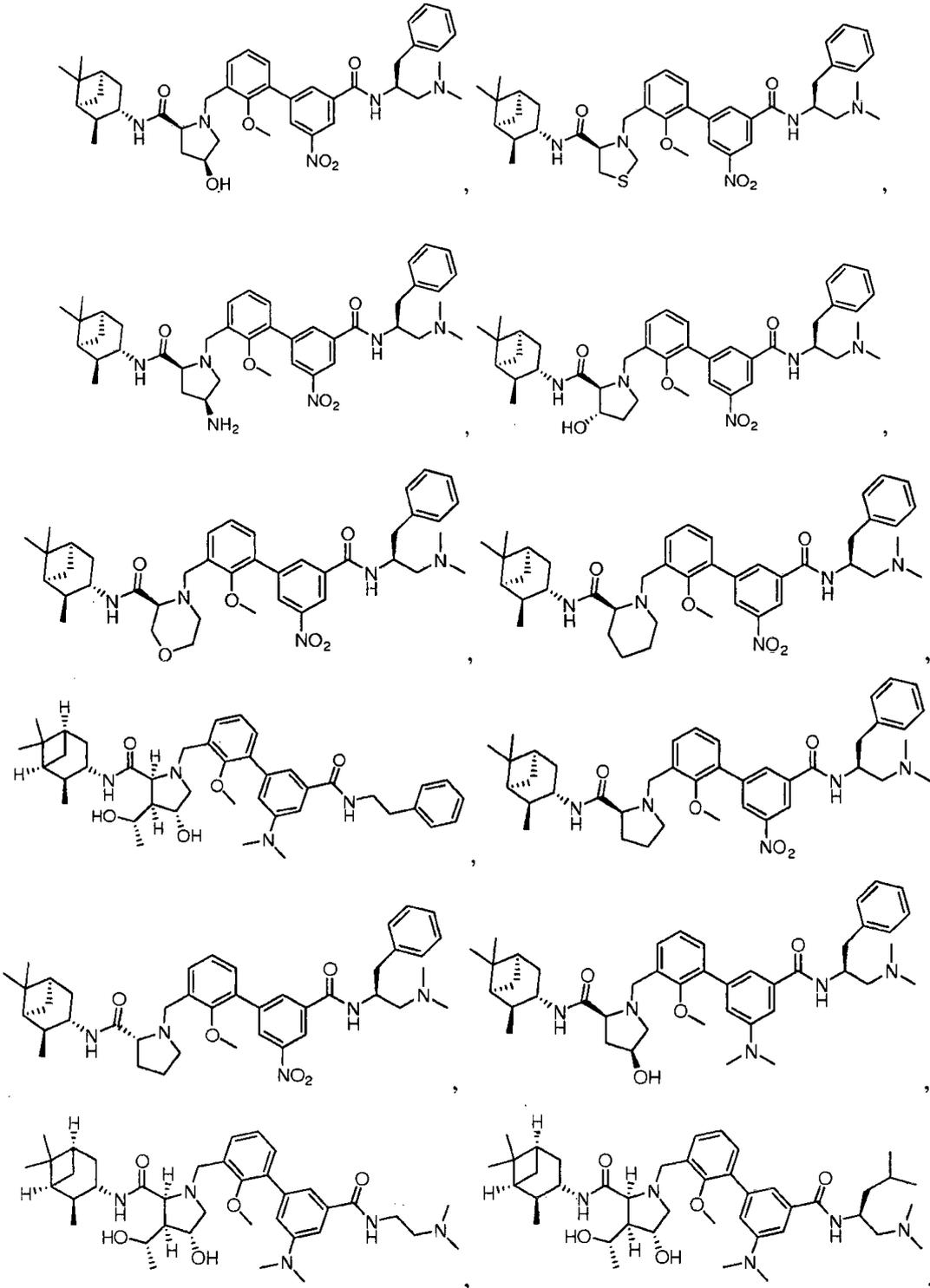
R₁₁ independientemente en cada aparición es H, alquilo, alqueno, alquino, aralquilo, arilo, cicloalquilo, cicloalqueno, bicicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo o -[C(R₁₂)(R₁₃)_t]-R₁₄; en la que

t es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5;

cada uno de R₁₂ y R₁₃ es independientemente en cada aparición H, alquilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroaralquilo; y R₁₄ es independientemente en cada aparición H, alquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilalquilo, alcoxi, amino, amido o carboxilo.

5

6. Un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en:



10

