

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 536 090**

51 Int. Cl.:

C07D 209/08 (2006.01)

C07D 213/71 (2006.01)

C07D 231/56 (2006.01)

C07D 235/04 (2006.01)

C07D 265/02 (2006.01)

C07D 285/14 (2006.01)

C07D 311/14 (2006.01)

C07D 295/155 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61K 31/635 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.01.2010 E 12163746 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.03.2015 EP 2511264**

54 Título: **Agentes inductores de la apoptosis para el tratamiento del cáncer y enfermedades inmunitarias y autoinmunitarias**

30 Prioridad:

19.01.2009 US 145627 P

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

20.05.2015

73 Titular/es:

**ABBVIE INC. (100.0%)
1 North Waukegan Road
North Chicago, IL 60064, US**

72 Inventor/es:

**HEXAMER, LAURA;
DING, HONG;
ELMORE, STEVEN W.;
KUNZER, AARON R.;
SONG, XIAOHONG;
SOUERS, ANDREW J.;
SULLIVAN, GERARD M.;
TAO, ZHI-FU y
WENDT, MICHAEL D.**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 536 090 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

Agentes inductores de la apoptosis para el tratamiento del cáncer y enfermedades inmunitarias y autoinmunitarias

5 Esta solicitud reivindica la prioridad de la Solicitud Provisional de los Estados Unidos con N° de Serie 61/145627, presentada el 19 de enero de 2009.

Campo de la invención

10 La presente invención se refiere a compuestos que inhiben la actividad de las proteínas antiapoptóticas Bcl-2, a composiciones que contienen los compuestos, y a métodos para tratar enfermedades durante las cuales se expresan proteínas de Bcl-2 antiapoptóticas.

Antecedentes de la invención

15 Las proteínas Bcl-2 antiapoptóticas están asociadas con una variedad e enfermedades. Por lo tanto, hay una necesidad existente en la técnica terapéutica de compuestos que inhiban la actividad de las proteínas Bcl-2 antiapoptóticas.

20 La sobreexpresión de proteínas Bcl-2 se correlaciona con la resistencia a la quimioterapia, el resultado clínico, la progresión de la enfermedad, el pronóstico general o una combinación de los anteriores en varios cánceres y trastornos del sistema inmunitario.

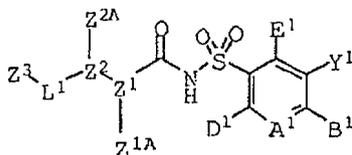
25 La implicación de las proteínas Bcl-2 en el cáncer de vejiga, cáncer de cerebro, cáncer de mama, cáncer de médula ósea, cáncer de cuello de útero, leucemia linfocítica crónica, cáncer colorrectal, cáncer de esófago, cáncer hepatocelular, leucemia linfoblástica, linfoma folicular, neoplasias linfoides originadas en los linfocitos T o en los linfocitos B, melanoma, leucemia mielógena, mieloma, cáncer oral, cáncer de ovario, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de próstata, cáncer de pulmón microcítico, cáncer de bazo, y similares se describe en el documento de patente de titularidad compartida PCT US 2004/36770, publicado como documento 2005/049593, y en el documento PCT US 30 2004/37911, publicado como documento WO 2005/024636.

35 La implicación de las proteínas Bcl-2 en las enfermedades inmunitarias y autoinmunitarias se describe en Current Allergy and Asthma Reports 2003, 3, 378-384; British Journal of Haematology 2000, 110(3), 584-90; Blood 2000, 95(4), 1283-92; y New England Journal of Medicine 2004, 351(14), 1409-1418. La implicación de las proteínas Bcl-2 en la artritis se divulga en la Solicitud Provisional de Patente de los Estados Unidos de titularidad compartida con N° de serie 60/988.479. La implicación de las proteínas Bcl-2 en el rechazo al trasplante de médula ósea se describe en la Solicitud de Patente de los Estados Unidos de titularidad compartida con N° de serie 11/941.196.

40 La Publicación de Patente de los Estados Unidos N° 2007/0072860 A1 de Bruckno et al., divulga compuestos que inhiben la actividad de miembros de la familia de proteínas antiapoptóticas, para su uso en el tratamiento, por ejemplo, del cáncer.

Sumario de la invención

45 Una realización de esta divulgación se refiere a compuestos o sales terapéuticamente aceptables, profármacos, metabolitos o sales de profármacos de los mismos, que son útiles como inhibidores de las proteínas Bcl-2 antiapoptóticas, los compuestos que tienen Fórmula I



(I),

50 donde

55 A¹ es N o C(A²);
 A², B¹, D¹, E¹ e Y¹ se seleccionan independientemente entre H, OH, F, Cl, Br, I, CN, CF₃, C(O)OH, C(O)NH₂, C(O)OR^{1A}, NO₂, OCF₃, CF₂CF₃, OCF₂CF₃, NH₂, C(O)NH₂, NR¹C(O)R¹, NR¹S(O)₂R¹, NR¹C(O)OR¹, NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR¹, NHC(O)N(R¹)₂, C(O)NHOH, C(O)NHOR¹, C(O)NHSO₂R¹, SO₂NH₂, C(O)H, C(N)NH₂, C(N)NHR¹, C(N)N(R¹)₂, CNOH, CNOCH₃, N₃ o NHS(O)R¹;
 O
 E¹ e Y¹, junto con los átomos a los que están unidos, son benceno, naftileno, heteroareno, cicloalcano,

cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno; y

A², B¹ y D¹ se seleccionan independientemente entre H, OH, F, Cl, Br, I, CN, CF₃, C(O)OH, C(O)NH₂, C(O)OR^{1A}, NO₂, OCF₃, CF₂CF₃, OCF₂CF₃, NH₂, C(O)NH₂, NR¹C(O)R¹, NR¹S(O)₂R¹, NR¹C(O)OR¹, NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR¹, NHC(O)N(R¹)₂, C(O)NHOH, C(O)NHOR¹, C(O)NH₂SO₂R¹, SO₂NH₂, C(O)H, C(N)NH₂, C(N)NHR¹, C(N)N(R¹)₂, CNOH, CNOCH₃, N₃ o NHS(O)R¹;

o

Y¹ y B¹, junto con los átomos a los que están unidos, son benceno, naftileno, heteroareno, cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno; y

A², D¹ y E¹ se seleccionan independientemente entre H, OH, F, Cl, Br, I, CN, CF₃, C(O)OH, C(O)NH₂, C(O)OR^{1A}, NO₂, OCF₃, CF₂CF₃, OCF₂CF₃, NH₂, C(O)NH₂, NR¹C(O)R¹, NR¹S(O)₂R¹, NR¹C(O)OR¹, NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR¹, NHC(O)N(R¹)₂, C(O)NHOH, C(O)NHOR¹, C(O)NHSH₂R¹, SO₂NH₂, C(O)H, C(N)NH₂, C(N)NHR¹, C(N)N(R¹)₂, CNOH, CNOCH₃, N₃ o NHS(O)R¹; o

A² y B¹, junto con los átomos a los que están unidos, son benceno, naftileno, heteroareno, cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno; y

D¹, E¹ y Y¹ se seleccionan independientemente entre H, OH, F, Cl, Br, I, CN, CF₃, C(O)OH, C(O)NH₂, C(O)OR^{1A}, NO₂, OCF₃, CF₂CF₃, OCF₂CF₃, NH₂, C(O)NH₂, NR¹C(O)R¹, NR¹S(O)₂R¹, NR¹C(O)OR¹, NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR¹, NHC(O)N(R¹)₂, C(O)NHOH, C(O)NHOR¹, C(O)NH₂SO₂R¹, SO₂NH₂, C(O)H, C(N)NH₂, C(N)NHR¹, C(N)N(R¹)₂, CNOH, CNOCH₃, N₃ o NHS(O)R¹; o

A² y D¹, junto con los átomos a los que están unidos, son benceno, naftileno, heteroareno, cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno; y

B¹, E¹ y Y¹ se seleccionan independientemente entre H, OH, F, Cl, Br, I, CN, CF₃, C(O)OH, C(O)NH₂, C(O)OR^{1A}, NO₂, OCF₃, CF₂CF₃, OCF₂CF₃, NH₂, C(O)NH₂, NR¹C(O)R¹, NR¹S(O)₂R¹, NR¹C(O)OR¹, NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR¹, NHC(O)N(R¹)₂, C(O)NHOH, C(O)NHOR¹, C(O)NH₂SO₂R¹, SO₂NH₂, C(O)H, C(N)NH₂, C(N)NHR¹, C(N)N(R¹)₂, CNOH, CNOCH₃, N₃ o NHS(O)R¹;

R¹ es R², R³, R⁴ o R⁵;

R^{1A} es cicloalquilo, cicloalquenilo o cicloalquinilo;

R² es fenilo, que está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{2A}; R^{2A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

R³ es heteroarilo, que está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{3A}; R^{3A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

R⁴ es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo, cada uno de los cuales está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{4A}; R^{4A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

R⁵ es alquilo, alquenilo o alquinilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con uno o dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre R⁶, NC(R^{6A})(R^{6B}), R⁷, OR⁷, SR⁷, S(O)R⁷, SO₂R⁷, NHR⁷, N(R⁷)₂, C(O)R⁷, C(O)NH₂, C(O)NHR⁷, C(O)N(R⁷)₂, NHC(O)R⁷, NR⁷C(O)R⁷, NH₂SO₂R⁷, NHC(O)OR⁷, SO₂NH₂, SO₂NHR⁷, SO₂N(R⁷)₂, NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR⁷, NHC(O)CH(CH₃)NHC(O)CH(CH₃)NH₂, NHC(O)CH(CH₃)NHC(O)CH(CH₃)NHR⁷, OH, (O), C(O)OH, (O), N₃, CN, NH₂, CF₃, CF₂CF₃, F, Cl, Br o I;

R⁶ es espiroalquilo C₂-C₅, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con OH, (O), N₃, CN, CF₃, CF₂CF₃, F, Cl, Br, I, NH₂, NH(CH₃) o N(CH₃)₂;

R^{6A} y R^{6B} se seleccionan independientemente entre alquilo o, junto con el N al que están unidos, R^{6C}; R^{6C} es aziridin-1-ilo, azetidín-1-ilo, pirrolidin-1-il o piperidin-1-ilo, teniendo cada uno un resto CH₂ sin reemplazar o reemplazado por O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ o NH;

R⁷ es R⁸, R⁹, R¹⁰ o R¹¹;

R⁸ es fenilo, que está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{8A}; R^{8A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

R⁹ es heteroarilo, que está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{9A}; R^{9A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

R¹⁰ es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo, cada uno de los cuales está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{10A}; R^{10A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

R¹¹ es alquilo, alquenilo o alquinilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con uno o dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre R¹², OR¹², SR¹², S(O)R¹², SO₂R¹², C(O)R¹², CO(O)R¹², OC(O)R¹², OC(O)OR¹², NH₂, NHR¹², N(R¹²)₂, NHC(O)R¹², NR¹²C(O)R¹², NHS(O)₂R¹², NR¹²S(O)₂R¹², NHC(O)OR¹², NR¹²C(O)OR¹², NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR¹², NHC(O)N(R¹²)₂, NR¹²C(O)NHR¹², NR¹²C(O)N(R¹²)₂, C(O)NH₂, C(O)NHR¹², C(O)N(R¹²)₂, C(O)NHOH, C(O)NHOR¹², C(O)NH₂SO₂R¹², C(O)NR¹²SO₂R¹², SO₂NH₂, SO₂NHR¹², SO₂N(R¹²)₂, C(O)H, C(O)OH, C(N)NH₂, C(N)NHR¹², C(N)N(R¹²)₂, CNOH, CNOCH₃, OH, (O), CN, N₃, NO₂, CF₃, CF₂CF₃, OCF₃, OCF₂CF₃, F, Cl, Br o I;

R¹² es R¹³, R¹⁴, R¹⁵ o R¹⁶;

R¹³ es fenilo, que está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{13A}; R^{13A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

R¹⁴ es heteroarilo, que está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{14A}; R^{14A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

R¹⁵ es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno, cada uno de los cuales está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{15A}; R^{15A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

- R¹⁶ es alquilo, alquenilo o alquinilo;
 Z¹ es R²⁶ o R²⁷,
 Z² es R²⁸, R²⁹ o R³⁰,
 Z^{1A} y Z^{2A} están ambos ausentes o se toman juntos para formar CH₂, CH₂CH₂ o Z^{12A},
 5 Z^{12A} es alquilenilo C₂-C₆ que tiene uno o dos restos CH₂ reemplazados por NH, N(CH₃), S, S(O) o SO₂;
 L¹ es un R³⁷, OR³⁷, SR³⁷, S(O)R³⁷, SO₂R³⁷, C(O)R³⁷, CO(O)R³⁷, OC(O)R³⁷, OC(O)OR³⁷, NHR³⁷, C(O)NH,
 C(O)NR³⁷, C(O)NHOR³⁷, C(O)NHSO₂R³⁷, SO₂NH, SO₂NHR³⁷, C(N)NH, C(N)NHR³⁷,
 R²⁶ es fenileno que está sin condensar o condensado con benceno o heteroareno o R^{24A}; R^{26A} es cicloalcano,
 cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
 10 R²⁷ es heteroarileno, que está sin condensar o condensado con benceno o heteroareno o R^{27A}; R^{27A} es cicloalcano,
 cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
 R²⁸ es fenileno, que está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{28A}; R^{28A} es cicloalcano,
 cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
 R²⁹ es heteroarileno, que está sin condensar o condensado con benceno o heteroareno o R^{29A}; R^{29A} es cicloalcano,
 15 cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
 R³⁰ es cicloalquileno, cicloalquenilo, heterocicloalquileno, heterocicloalquenileno, cada uno de los cuales está sin
 condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{30A}; R^{30A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o
 heterocicloalqueno; R³⁷ es un enlace o R^{37A},
 R^{37A} es alquilenilo, alquenileno o alquinileno, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con uno o dos o
 20 tres sustituyentes R^{37B}, OR^{37B}, SR^{37B}, S(O)R^{37B}, SO₂R^{37B}, C(O)R^{37B}, CO(O)R^{37B}, OC(O)R^{37B}, OC(O)OR^{37B}, NH₂,
 NHR^{37B}, N(R^{37B})₂, NHC(O)R^{37B}, NR^{37B}C(O)R^{37B}, NHS(O)₂R^{37B}, NR^{37B}S(O)₂R^{37B}, NHC(O)OR^{37B}, NR^{37B}C(O)OR^{37B},
 NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR^{37B}, NHC(O)N(R^{37B})₂, NR^{37B}C(O)NHR^{37B}, NR^{37B}C(O)N(R^{37B})₂, C(O)NH₂, C(O)NHR^{37B},
 C(O)N(R^{37B})₂, C(O)NHOH, C(O)NHOR^{37B}, C(O)NHSO₂R^{37B}, C(O)NR^{37B}SO₂R^{37B}, SO₂NH₂, SO₂NHR^{37B},
 25 SO₂N(R^{37B})₂, C(O)H, C(O)OH, C(N)NH₂, C(N)NHR^{37B}, C(N)N(R^{37B})₂, CNOH, CNOCH₃, OH, (O), CN, N₃, NO₂, CF₃,
 CF₂CF₃, OCF₃, OCF₂CF₃, F, Cl, Br o I seleccionados independientemente;
 R^{37B} es alquilo, alquenilo, alquinilo, fenilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o
 heterocicloalquenilo;
 Z³ es R³⁸, R³⁹ o R⁴⁰,
 R³⁸ es fenilo, que está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{38A}; R^{38A} es cicloalcano,
 30 cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
 R³⁹ es heteroarilo, que está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{39A}; R^{39A} es cicloalcano,
 cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
 R⁴⁰ es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo, cada uno de los cuales está sin
 condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{40A}; R^{40A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o
 35 heterocicloalqueno; donde los restos representados por R²⁶ y R²⁷ están sin sustituir o sustituidos, (es decir, si Z^{1A} y
 Z^{2A} están ausentes) o adicionalmente sin sustituir o adicionalmente sustituidos (es decir, si Z^{1A} y Z^{2A} están
 presentes) con uno o más sustituyentes R⁴¹, OR⁴¹, SR⁴¹, S(O)R⁴¹, SO₂R⁴¹, C(O)R⁴¹, CO(O)R⁴¹, OC(O)R⁴¹,
 OC(O)OR⁴¹, NH₂, NHR⁴¹, N(R⁴¹)₂, NHC(O)R⁴¹, NR⁴¹C(O)R⁴¹, NHS(O)₂R⁴¹, NR⁴¹S(O)₂R⁴¹, NHC(O)OR⁴¹,
 NR⁴¹C(O)OR⁴¹, NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR⁴¹, NHC(O)N(R⁴¹)₂, NR⁴¹C(O)NHR⁴¹, NR⁴¹C(O)N(R⁴¹)₂, C(O)NH₂,
 40 C(O)NHR⁴¹, C(O)N(R⁴¹)₂, C(O)NHOH, C(O)NHOR⁴¹, C(O)NHSO₂R⁴¹, C(O)NR⁴¹SO₂R⁴¹, SO₂NH₂, SO₂NHR⁴¹,
 SO₂N(R⁴¹)₂, C(O)H, C(O)OH, C(N)NH₂, C(N)NHR⁴¹, C(N)N(R⁴¹)₂, CNOH, CNOCH₃, OH, (O), CN, N₃, NO₂, CF₃,
 CF₂CF₃, OCF₃, OCF₂CF₃, F, Cl, Br o I;
 R⁴¹ es R⁴², R⁴³, R⁴⁴ o R⁴⁵,
 R⁴² es fenilo, que está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{42A}; R^{42A} es cicloalcano,
 45 cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
 R⁴³ es heteroarilo, que está sin condensar o condensado con benceno o R^{43A}; R^{43A} es cicloalcano, cicloalqueno,
 heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
 R⁴⁴ es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo, cada uno de los cuales está sin
 condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{44A}; R^{44A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o
 50 heterocicloalqueno;
 R⁴⁵ es alquilo, alquenilo o alquinilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con uno o dos
 sustituyentes seleccionados independientemente entre R⁴⁶, OR⁴⁶, SR⁴⁶, S(O)R⁴⁶, SO₂R⁴⁶, C(O)R⁴⁶, CO(O)R⁴⁶,
 OC(O)R⁴⁶, OC(O)OR⁴⁶, NH₂, NHR⁴⁶, N(R⁴⁶)₂, NHC(O)R⁴⁶, NR⁴⁶C(O)R⁴⁶, NHS(O)₂R⁴⁶, NR⁴⁶S(O)₂R⁴⁶,
 NHC(O)OR⁴⁶, NR⁴⁶C(O)OR⁴⁶, NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR⁴⁶, NHC(O)N(R⁴⁶)₂, NR⁴⁶C(O)NHR⁴⁶, NR⁴⁶C(O)N(R⁴⁶)₂,
 55 C(O)NH₂, C(O)NHR⁴⁶, C(O)N(R⁴⁶)₂, C(O)NHOH, C(O)NHOR⁴⁶, C(O)NHSO₂R⁴⁶, C(O)NR⁴⁶SO₂R⁴⁶, SO₂NH₂,
 SO₂NHR⁴⁶, SO₂N(R⁴⁶)₂, C(O)H, C(O)OH, C(N)NH₂, C(N)NHR⁴⁶, C(N)N(R⁴⁶)₂, CNOH, CNOCH₃, OH, (O), CN, N₃,
 NO₂, CF₃, CF₂CF₃, OCF₃, OCF₂CF₃, F, Cl, Br o I;
 R⁴⁶ es alquilo, alquenilo, alquinilo, R⁴⁷, R⁴⁸ o R⁴⁹,
 R⁴⁷ es fenilo, que está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{47A}; R^{47A} es cicloalcano,
 60 cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
 es heteroarilo, que está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{48A}; R^{48A} es cicloalcano,
 cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
 R⁴⁹ es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo, cada uno de los cuales está sin
 condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{49A}; R^{49A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o
 65 heterocicloalqueno; donde los restos cíclicos representados por E¹ e Y¹ juntos, Y¹ y B¹ juntos, A² y B¹ juntos, A² y
 D¹ juntos, R^{1A}, R², R^{2A}, R³, R^{3A}, R⁴, R^{4A}, R⁶, R^{6C}, R⁸, R^{8A}, R⁹, R^{9A}, R¹⁰, R^{10A}, R¹³, R^{13A}, R¹⁴, R^{14A}, R¹⁵, R^{15A}, R²⁸, R^{28A},

- R²⁹, R^{29A}, R³⁰, R^{30A}, R^{37B}, R³⁸, R^{38A}, R³⁹, R^{39A}, R⁴⁰ y R^{40A} están independientemente sin sustituir, sin sustituir adicionalmente, sustituidos o sustituidos adicionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R⁵⁷, OR⁵⁷, SR⁵⁷, S(O)R⁵⁷, SO₂R⁵⁷, C(O)R⁵⁷, CO(O)R⁵⁷, OC(O)R⁵⁷, OC(O)OR⁵⁷, NH₂, NHR⁵⁷, N(R⁵⁷)₂, NHC(O)R⁵⁷, NR⁵⁷C(O)R⁵⁷, NHS(O)₂R⁵⁷, NR⁵⁷S(O)₂R⁵⁷, NHC(O)OR⁵⁷, NR⁵⁷C(O)OR⁵⁷, NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR⁵⁷, NHC(O)N(R⁵⁷)₂, NR⁵⁷C(O)NHR⁵⁷, NR⁵⁷C(O)N(R⁵⁷)₂, C(O)NH₂, C(O)NHR⁵⁷, C(O)N(R⁵⁷)₂, C(O)NHOH, C(O)NHOR⁵⁷, C(O)NHSO₂R⁵⁷, C(O)NR⁵⁷SO₂R⁵⁷, SO₂NH₂, SO₂NHR⁵⁷, SO₂N(R⁵⁷)₂, C(O)H, C(O)OH, C(N)NH₂, C(N)NHR⁵⁷, C(N)N(R⁵⁷)₂, CNOH, CNOCH₃, OH, (O), CN, N₃, NO₂, CF₃, CF₂CF₃, OCF₃, OCF₂CF₃, F, Cl, Br o I; R⁵⁷ es R⁵⁸, R⁵⁹, R⁶⁰ o R⁶¹;
- R⁵⁸ es fenilo, que está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{58A}; R^{58A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- R⁵⁹ es heteroarilo, que está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{59A}; R^{59A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- R⁶⁰ es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo, cada uno de los cuales está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{60A}; R^{60A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- R⁶¹ es alquilo, alquenilo o alquinilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con uno o dos o tres sustituyentes seleccionados R⁶², OR⁶², SR⁶², S(O)R⁶², SO₂R⁶², C(O)R⁶², CO(O)R⁶², OC(O)R⁶², OC(O)OR⁶², NH₂, NHR⁶², N(R⁶²)₂, NHC(O)R⁶², NR⁶²C(O)R⁶², NHS(O)₂R⁶², NR⁶²S(O)₂R⁶², NHC(O)OR⁶², NR⁶²C(O)OR⁶², NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR⁶², NHC(O)N(R⁶²)₂, NR⁶²C(O)NHR⁶², NR⁶²C(O)N(R⁶²)₂, C(O)NH₂, C(O)NHR⁶², C(O)N(R⁶²)₂, C(O)NHOH, C(O)NHOR⁶², C(O)NHSO₂R⁶², C(O)NR⁶²SO₂R⁶², SO₂NH₂, SO₂NHR⁶², SO₂N(R⁶²)₂, C(O)H, C(O)OH, C(N)NH₂, C(N)NHR⁶², C(N)N(R⁶²)₂, CNOH, CNOCH₃, OH, (O), CN, N₃, NO₂, CF₃, CF₂CF₃, OCF₃, OCF₂CF₃, F, Cl, Br o I;
- R⁶² es R⁶³, R⁶⁴, R⁶⁵ o R⁶⁶;
- R⁶³ es fenilo, que está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{63A}; R^{63A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- R⁶⁴ es heteroarilo, que está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{64A}; R^{64A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- R⁶⁵ es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo, cada uno de los cuales está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{65A}; R^{65A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- R⁶⁶ es alquilo, alquenilo o alqueno, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con uno o dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre R⁶⁷, OR⁶⁷, SR⁶⁷, S(O)R⁶⁷, SO₂R⁶⁷, C(O)R⁶⁷, CO(O)R⁶⁷, OC(O)R⁶⁷, OC(O)OR⁶⁷, NH₂, NHR⁶⁷, N(R⁶⁷)₂, NHC(O)R⁶⁷, NR⁶⁷C(O)R⁶⁷, NHS(O)₂R⁶⁷, NR⁶⁷S(O)₂R⁶⁷, NHC(O)OR⁶⁷, NR⁶⁷C(O)OR⁶⁷, NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR⁶⁷, NHC(O)N(R⁶⁷)₂, NR⁶⁷C(O)NHR⁶⁷, NR⁶⁷C(O)N(R⁶⁷)₂, C(O)NH₂, C(O)NHR⁶⁷, C(O)N(R⁶⁷)₂, C(O)NHOH, C(O)NHOR⁶⁷, C(O)NHSO₂R⁶⁷, C(O)NR⁶⁷SO₂R⁶⁷, SO₂NH₂, SO₂NHR⁶⁷, SO₂N(R⁶⁷)₂, C(O)H, C(O)OH, C(N)NH₂, C(N)NHR⁶⁷, C(N)N(R⁶⁷)₂, CNOH, CNOCH₃, OH, (O), CN, N₃, NO₂, CF₃, CF₂CF₃, OCF₃, OCF₂CF₃, F, Cl, Br o I;
- R⁶⁷ es alquilo, alquenilo, alquinilo, fenilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo; donde los restos cíclicos representados por R⁶⁸, R⁶⁹, R⁷⁰, R⁶³, R⁶⁴, R⁶⁵ y R⁶⁷ están sin sustituir o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R⁶⁸, OR⁶⁸, SR⁶⁸, S(O)R⁶⁸, SO₂R⁶⁸, C(O)R⁶⁸, CO(O)R⁶⁸, OC(O)R⁶⁸, OC(O)OR⁶⁸, NH₂, NHR⁶⁸, N(R⁶⁸)₂, NHC(O)R⁶⁸, NR⁶⁸C(O)R⁶⁸, NHS(O)₂R⁶⁸, NR⁶⁸S(O)₂R⁶⁸, NHC(O)OR⁶⁸, NR⁶⁸C(O)OR⁶⁸, NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR⁶⁸, NHC(O)N(R⁶⁸)₂, NR⁶⁸C(O)NHR⁶⁸, NR⁶⁸C(O)N(R⁶⁸)₂, C(O)NH₂, C(O)NHR⁶⁸, C(O)N(R⁶⁸)₂, C(O)NHOH, C(O)NHOR⁶⁸, C(O)NHSO₂R⁶⁸, C(O)NR⁶⁸SO₂R⁶⁸, SO₂NH₂, SO₂NHR⁶⁸, SO₂N(R⁶⁸)₂, C(O)H, C(O)OH, C(N)NH₂, C(N)NHR⁶⁸, C(N)N(R⁶⁸)₂, CNOH, CNOCH₃, OH, (O), CN, N₃, NH₂, CF₃, CF₂CF₃, OCF₃, OCF₂CF₃, F, Cl, Br o I;
- R⁶⁸ es R⁶⁹, R⁷⁰, R⁷¹ o R⁷²;
- R⁶⁹ es fenilo, que está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{69A}; R^{69A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- R⁷⁰ es heteroarilo, que está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{70A}; R^{70A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- R⁷¹ es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo, cada uno de los cuales está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{71A}; R^{71A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- R⁷² es alquilo, alquenilo o alqueno, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con uno o dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre R⁷³, OR⁷³, SR⁷³, S(O)R⁷³, SO₂R⁷³, C(O)R⁷³, CO(O)R⁷³, OC(O)R⁷³, OC(O)OR⁷³, NH₂, NHR⁷³, N(R⁷³)₂, NHC(O)R⁷³, NR⁷³C(O)R⁷³, NHS(O)₂R⁷³, NR⁷³S(O)₂R⁷³, NHC(O)OR⁷³, NR⁷³C(O)OR⁷³, NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR⁷³, NHC(O)N(R⁷³)₂, NR⁷³C(O)NHR⁷³, NR⁷³C(O)N(R⁷³)₂, C(O)NH₂, C(O)NHR⁷³, C(O)N(R⁷³)₂, C(O)NHOH, C(O)NHOR⁷³, C(O)NHSO₂R⁷³, C(O)NR⁷³SO₂R⁷³, SO₂NH₂, SO₂NHR⁷³, SO₂N(R⁷³)₂, C(O)H, C(O)OH, C(N)NH₂, C(N)NHR⁷³, C(N)N(R⁷³)₂, CNOH, CNOCH₃, OH, (O), CN, N₃, NO₂, CF₃, CF₂CF₃, OCF₃, OCF₂CF₃, F, Cl, Br o I;
- R⁷³ es alquilo, alquenilo, alqueno, fenilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo; y los restos representados por R⁶⁹, R⁷⁰ y R⁷¹ están sin sustituir o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre NH₂, C(O)NH₂, C(O)NHOH, SO₂NH₂, CF₃, CF₂CF₃, C(O)H, C(O)OH, C(N)NH₂, OH, (O), CN, N₃, NO₂, CF₃, CF₂CF₃, OCF₃, OCF₂CF₃, F, Cl, Br o I.
- En otra realización, de Fórmula (I),
A¹ es N o C(A²);

- A^2 , B^1 , D^1 , E^1 e Y^1 se seleccionan independientemente entre H, OH, F, Cl, Br, I, CN, CF_3 o NO_2 ; o
 E^1 e Y^1 , junto con los átomos a los que están unidos, son benceno o heteroareno, y A^2 , B^1 y D^1 se seleccionan independientemente entre H; o
 Y^1 y B^1 , junto con los átomos a los que están unidos, son benceno, y A^2 , D^1 y E^1 se selecciona independientemente de H; o
 A^2 y B^1 , junto con los átomos a los que están unidos, son heteroareno, cicloalcano, heterocicloalcano o heterocicloalqueno; y
 D^1 , E^1 e Y^1 se seleccionan independientemente entre H, F, Cl, Br, I o NO_2 ;
- Z^1 es R^{26} ;
 Z^2 es R^{30} ;
 Z^{1A} y Z^{2A} están ambos ausentes;
- L^1 es un R^{37} ;
 R^{26} es fenileno;
 R^{30} es heterocicloalquileno;
 R^{37} es R^{37A} ;
 R^{37A} es alquileno o alquenileno, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con R^{37B} ;
 R^{37B} es fenilo;
 Z^3 es R^{38} o R^{40} ;
 R^{38} es fenilo;
 R^{40} es cicloalquenilo;
- donde los restos representados por R^{26} y R^{27} están sin sustituir o sustituidos, (es decir, si Z^{1A} y Z^{2A} están ausentes) o adicionalmente sin sustituir o adicionalmente sustituidos (es decir, si Z^{1A} y Z^{2A} están presentes) con uno o más sustituyentes R^{41} , OR^{41} , SR^{41} , $S(O)R^{41}$, SO_2R^{41} o NHR^{41} ;
 R^{41} es R^{42} o R^{45} ;
 R^{42} es fenilo, que está sin condensar o condensado con heteroareno,
 R^{45} es alquilo, que está sin sustituir o sustituido con uno o dos R^{46} seleccionados independientemente;
 R^{46} es R^{47} ;
 R^{47} es fenilo;
- donde los restos cíclicos representados por E^1 e Y^1 juntos, Y^1 y B^1 juntos, A^2 y B^1 juntos, R^{30} , R^{30A} , R^{37B} , R^{38} y R^{40} están independientemente sin sustituir, sin sustituir adicionalmente, sustituidos o sustituidos adicionalmente con uno o más R^{57} , OR^{57} , $NR^{57}C(O)R^{57}$ u (O) seleccionados independientemente;
 R^{57} es R^{58} o R^{61} ;
 R^{58} es fenilo,
 R^{61} es alquilo, que está sin sustituir o sustituido con uno o dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre $N(R^{62})_2$ o F, Cl, Br o I;
 R^{62} es R^{66} ;
 R^{66} es alquilo; y
 donde el resto cíclico representado por R^{58} está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre F, Cl, Br o I.
- En otra realización de Fórmula (I),
 A^1 es N o $C(A^2)$;
 A^2 , B^1 , D^1 , E^1 e Y^1 se seleccionan independientemente entre H, OH, F, Cl, Br, I, CN, CF_3 o NO_2 ; o
 E^1 e Y^1 , junto con los átomos a los que están unidos, son benceno o heteroareno, y
 A^2 , B^1 y D^1 se seleccionan independientemente entre H; o
 Y^1 y B^1 , junto con los átomos a los que están unidos, son benceno, y A^2 , D^1 y E^1 se selecciona independientemente de H;
- o
 A^2 y B^1 , junto con los átomos a los que están unidos, son heteroareno, cicloalcano, heterocicloalcano o heterocicloalqueno; y
 D^1 , E^1 e Y^1 se seleccionan independientemente entre H, F, Cl, Br, I o NO_2 ;
- Z^1 es R^{26} ;
 Z^2 es R^{30} ;
 Z^{1A} y Z^{2A} están ambos ausentes;
- L^1 es un R^{37} ;
 R^{26} es fenileno;
 R^{30} es heterocicloalquileno;
 R^{37} es R^{37A} ;
 R^{37A} es alquileno o alquenileno, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con R^{37B} ;
 R^{37B} es fenilo;
 Z^3 es R^{38} o R^{40} ;
 R^{38} es fenilo;
 R^{40} es cicloalquenilo;
- donde los restos representados por R^{26} y R^{27} están sin sustituir o sustituidos, (es decir, si Z^{1A} y Z^{2A} están ausentes) o adicionalmente sin sustituir o adicionalmente sustituidos (es decir, si Z^{1A} y Z^{2A} están presentes) con uno o más sustituyentes R^{41} , OR^{41} , SR^{41} , $S(O)R^{41}$, SO_2R^{41} o NHR^{41} ;
 R^{41} es R^{42} o R^{45} ;

R⁴² es fenilo, que está sin condensar o condensado con heteroareno,

R⁴⁵ es alquilo, que está sin sustituir o sustituido con uno o dos R⁴⁶ seleccionados independientemente;

R⁴⁶ es R⁴⁷;

R⁴⁷ es fenilo;

5 donde los restos cíclicos representados por E¹ e Y¹ juntos, Y¹ y B¹ juntos, A² y B¹ juntos, R³⁰, R^{30A}, R^{37B}, R³⁸ y R⁴⁰ están independientemente sin sustituir, sin sustituir adicionalmente, sustituidos o sustituidos adicionalmente con uno o más R⁵⁷, OR⁵⁷, NR⁵⁷C(O)R⁵⁷ u (O) seleccionados independientemente;

R⁵⁷ es o R⁶¹;

R⁵⁸ es fenilo,

10 R⁶¹ es alquilo, que está sin sustituir o sustituido con uno o dos o tres sustituyentes N(R⁶²)₂ o F, Cl, Br o I seleccionados independientemente;

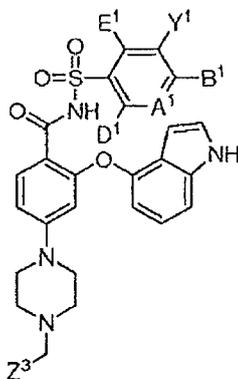
R⁶² es R⁶⁶;

R⁶⁶ es alquilo; y

15 donde el resto cíclico representado por R⁵⁸ está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre F, Cl, Br o I.

Otra realización de esta divulgación se refiere a compuestos o sales terapéuticamente aceptables, profármacos, metabolitos o sales de profármacos de los mismos, que son útiles como inhibidores de las proteínas Bcl-2 antiapoptóticas, los compuestos que tienen Fórmula IV,

20



(IV),

donde

25 A¹ es N o C(A²);
A², B¹, D¹, E¹ e Y¹ se seleccionan independientemente entre H, OH, F, Cl, Br, I, CN, CF₃, C(O)OH, C(O)NH₂, C(O)OR^{1A}, NO₂, OCF₃, CF₂CF₃, OCF₂CF₃, NH₂, C(O)NH₂, NR¹C(O)R¹, NR¹S(O)₂R¹, NR¹C(O)OR¹, NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR¹, NHC(O)N(R¹)₂, C(O)NHOH, C(O)NHOR¹, C(O)NH₂SO₂R¹, SO₂NH₂, C(O)H, C(N)NH₂, C(N)NHR¹, C(N)N(R¹)₂, CNOH, CNOCH₃, N₃ o NHS(O)R¹; o

30 E¹ e Y¹, junto con los átomos a los que están unidos, son benceno, naftileno, heteroareno, cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno; y

35 A², B¹ y D¹ se seleccionan independientemente entre H, OH, F, Cl, Br, I, CN, CF₃, C(O)OH, C(O)NH₂, C(O)OR^{1A}, NO₂, OCF₃, CF₂CF₃, OCF₂CF₃, NH₂, C(O)NH₂, NR¹C(O)R¹, NR¹S(O)₂R¹, NR¹C(O)OR¹, NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR¹, NHC(O)N(R¹)₂, C(O)NHOH, C(O)NHOR¹, C(O)NH₂SO₂R¹, SO₂NH₂, C(O)H, C(N)NH₂, C(N)NHR¹, C(N)N(R¹)₂, CNOH, CNOCH₃, N₃ o NHS(O)R¹; o

40 Y¹ y B¹, junto con los átomos a los que están unidos, son benceno, naftileno, heteroareno, cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno; y

45 A², D¹ y E¹ se seleccionan independientemente entre H, OH, F, Cl, Br, I, CN, CF₃, C(O)OH, C(O)NH₂, C(O)OR^{1A}, NO₂, OCF₃, CF₂CF₃, OCF₂CF₃, NH₂, C(O)NH₂, NR¹C(O)R¹, NR¹S(O)₂R¹, NR¹C(O)OR¹, NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR¹, NHC(O)N(R¹)₂, C(O)NHOH, C(O)NHOR¹, C(O)NH₂SO₂R¹, SO₂NH₂, C(O)H, C(N)NH₂, C(N)NHR¹, C(N)N(R¹)₂, CNOH, CNOCH₃, N₃ o NHS(O)R¹;

o

50 A² y B¹, junto con los átomos a los que están unidos, son benceno, naftileno, heteroareno, cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno; y

45 D¹, E¹ e Y¹ se seleccionan independientemente entre H, OH, F, Cl, Br, I, CN, CF₃, C(O)OH, C(O)NH₂, C(O)OR^{1A}, NO₂, OCF₃, CF₂CF₃, OCF₂CF₃, NH₂, C(O)NH₂, NR¹C(O)R¹, NR¹S(O)₂R¹, NR¹C(O)OR¹, NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR¹, NHC(O)N(R¹)₂, C(O)NHOH, C(O)NHOR¹, C(O)NH₂SO₂R¹, SO₂NH₂, C(O)H, C(N)NH₂, C(N)NHR¹, C(N)N(R¹)₂, CNOH, CNOCH₃, N₃ o NHS(O)R¹; o

50 A² y D¹, junto con los átomos a los que están unidos, son benceno, naftaleno, heteroareno, cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno; y

B¹, E¹ e Y¹ se seleccionan independientemente entre H, OH, F, Cl, Br, I, CN, CF₃, C(O)OH, C(O)NH₂, C(O)OR^{1A}, NO₂, OCF₃, CF₂CF₃, OCF₂CF₃, NH₂, C(O)NH₂, NR¹C(O)R¹, NR¹S(O)₂R¹, NR¹C(O)OR¹, NHC(O)NH₂,

- NHC(O)NHR¹, NHC(O)N(R¹)₂, C(O)NHOH, C(O)NHOR¹, C(O)NHSO₂R¹, SO₂NH₂, C(O)H, C(N)NH₂, C(N)NHR¹, C(N)N(R¹)₂, CNOH, CNOCH₃, N₃ o NHS(O)R¹;
R¹ es R², R³, R⁴ o R⁵;
R^{1A} es cicloalquilo, cicloalquenilo o cicloalquinilo;
- 5 R² es fenilo, que está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{2A}; R^{2A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
R³ es heteroarilo, que está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{3A}; R^{3A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- 10 R⁴ es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo, cada uno de los cuales está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{4A}; R^{4A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
R⁵ es alquilo, alquenilo o alquinilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con uno o dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre R⁶, NC(R^{6A})(R^{6B}), R⁷, OR⁷, SR⁷, S(O)R⁷, SO₂R⁷, NHR⁷, N(R⁷)₂, C(O)R⁷, C(O)NH₂, C(O)NHR⁷, C(O)N(R⁷)₂, NHC(O)R⁷, NR⁷C(O)R⁷, NHSO₂R⁷, NHC(O)OR⁷, SO₂NH₂, SO₂NHR⁷, SO₂N(R⁷)₂, NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR⁷, NHC(O)CH(CH₃)NHC(O)CH(CH₃)NH₂, NHC(O)CH(CH₃)NHC(O)CH(CH₃)NHR¹, OH, (O), C(O)OH, (O), N₃, CN, NH₂, CF₃, CF₂CF₃, F, Cl, Br o I;
- 15 R⁶ es espiroalquilo C₂-C₅, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con OH, (O), N₃, CN, CF₃, CF₂CF₃, F, Cl, Br, I, NH₂, NH(CH₃) o N(CH₃)₂;
R^{6A} y R^{6B} se seleccionan independientemente entre alquilo o, junto con el N al que están unidos, R^{6C};
- 20 R^{6C} es aziridin-1-ilo, azetidín-1-ilo, pirrolidin-1-ilo o piperidin-1-ilo, teniendo cada uno un resto CH₂ sin reemplazar o reemplazado por O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ o NH;
R⁷ es R⁸, R⁹, R¹⁰ o R¹¹;
- R⁸ es fenilo, que está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{8A}; R^{8A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- 25 R⁹ es heteroarilo, que está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{9A}; R^{9A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
R¹⁰ es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo, cada uno de los cuales está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{10A}; R^{10A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- 30 R¹¹ es alquilo, alquenilo o alquinilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con uno o dos o tres sustituyentes seleccionados entre R¹², OR¹², SR¹², S(O)R¹², SO₂R¹², C(O)R¹², CO(O)R¹², OC(O)R¹², OC(O)OR¹², NH₂, NHR¹², N(R¹²)₂, NHC(O)R¹², NR¹²C(O)R¹², NHS(O)₂R¹², NR¹²S(O)₂R¹², NHC(O)OR¹², NR¹²C(O)OR¹², NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR¹², NHC(O)N(R¹²)₂, NR¹²C(O)NHR¹², NR¹²C(O)N(R¹²)₂, C(O)NH₂, C(O)NHR¹², C(O)N(R¹²)₂, C(O)NHOH, C(O)NHOR¹², C(O)NHSO₂R¹², C(O)NR¹²SO₂R¹², SO₂NH₂, SO₂NHR¹², SO₂N(R¹²)₂, C(O)H, C(O)OH, C(N)NH₂, C(N)NHR¹², C(N)N(R¹²)₂, CNOH, CNOCH₃, OH, (O), CN, N₃, NO₂, CF₃, CF₂CF₃, OCF₃, OCF₂CF₃, F, Cl, Br o I;
- 35 R¹² es R¹³, R¹⁴, R¹⁴ o R¹⁶;
- R¹³ es fenilo, que está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{13A}; R^{13A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- 40 R¹⁴ es heteroarilo, que está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{14A}; R^{14A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
R¹⁵ es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno, cada uno de los cuales está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{15A}; R^{15A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- 45 R¹⁶ es alquilo, alquenilo o alquinilo;
Z³ es R³⁸, R³⁹ o R⁴⁰;
- 50 R³⁸ es fenilo, que está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{38A}; R^{38A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
R³⁹ es heteroarilo, que está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{39A}; R^{39A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- 55 R⁴⁰ es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo, cada uno de los cuales está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{40A}; R^{40A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno; donde los restos cíclicos representados por E¹ e Y¹ juntos, Y¹ y B¹ juntos, A² y B¹ juntos, A² y D¹ juntos, R^{1A}, R², R^{2A}, R³, R^{3A}, R⁴, R^{4A}, R⁶, R^{6C}, R⁸, R^{8A}, R⁹, R^{9A}, R¹⁰, R^{10A}, R¹³, R^{13A}, R¹⁴, R^{14A}, R¹⁵, R^{15A}, R²⁸, R^{28A}, R²⁹, R^{29A}, R³⁰, R^{30A}, R^{37B}, R³⁸, R^{38A}, R³⁹, R^{39A}, R⁴⁰ y R^{40A} están independientemente sin sustituir, sin sustituir adicionalmente, sustituidos o sustituidos adicionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R⁵⁷, OR⁵⁷, SR⁵⁷, S(O)R⁵⁷, SO₂R⁵⁷, C(O)R⁵⁷, CO(O)R⁵⁷, OC(O)R⁵⁷, OC(O)OR⁵⁷, NH₂, NHR⁵⁷, N(R⁵⁷)₂, NHC(O)R⁵⁷, NR⁵⁷C(O)R⁵⁷, NHS(O)₂R⁵⁷, NR⁵⁷S(O)₂R⁵⁷, NHC(O)OR⁵⁷, NR⁵⁷C(O)OR⁵⁷, NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR⁵⁷, NHC(O)N(R⁵⁷)₂, NR⁵⁷C(O)NHR⁵⁷, NR⁵⁷C(O)N(R⁵⁷)₂, C(O)NH₂, C(O)NHR⁵⁷, C(O)N(R⁵⁷)₂, C(O)NHOH, C(O)NHOR⁵⁷, C(O)NHSO₂R⁵⁷, C(O)NR⁵⁷SO₂R⁵⁷, SO₂NH₂, SO₂NHR⁵⁷, SO₂N(R⁵⁷)₂, C(O)H, C(O)OH, C(N)NH₂, C(N)NHR⁵⁷, C(N)N(R⁵⁷)₂, CNOH, CNOCH₃, OH, (O), CN, N₃, NO₂, CF₃, CF₂CF₃, OCF₃, OCF₂CF₃, F, Cl, Br o I;
- 60 R⁵⁷ es R⁵⁸, R⁵⁹, R⁶⁰ o R⁶¹;
- R⁵⁸ es fenilo, que está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{58A}; R^{58A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- 65 R⁵⁹ es heteroarilo, que está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{59A}; R^{59A} es cicloalcano,

cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

R^{60} es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo, cada uno de los cuales está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{60A} ; R^{60A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

5 R^{61} es alquilo, alquenilo o alquinilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con uno o dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre R^{62} , OR^{62} , SR^{62} , $S(O)R^{62}$, SO_2R^{62} , $C(O)R^{62}$, $CO(O)R^{62}$, $OC(O)R^{62}$, $OC(O)OR^{62}$, NH_2 , NHR^{62} , $N(R^{62})_2$, $NHC(O)R^{62}$, $NR^{62}C(O)R^{62}$, $NHS(O)_2R^{62}$, $NR^{62}S(O)_2R^{62}$, $NHC(O)OR^{62}$, $NR^{62}C(O)OR^{62}$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{62}$, $NHC(O)N(R^{62})_2$, $NR^{62}C(O)NHR^{62}$, $NR^{62}C(O)N(R^{62})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{62}$, $C(O)N(R^{62})_2$, $C(O)NHOH$, $C(O)NHOR^{62}$, $C(O)NHSO_2R^{62}$, $C(O)NR^{62}SO_2R^{62}$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^{62} , $SO_2N(R^{62})_2$, $C(O)H$, $C(O)OH$, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^{62}$, $C(N)N(R^{62})_2$, $CNOH$, $CNOCH_3$, OH , (O) , CN , N_3 , NO_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , OCF_3 , OCF_2CF_3 , F , Cl , Br o I ;

R^{62} es R^{63} , R^{64} , R^{65} o R^{66} ;

R^{63} es fenilo, que está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{63A} ; R^{63A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

15 R^{64} es heteroarilo, que está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{64A} ; R^{64A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

R^{65} es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo, cada uno de los cuales está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{65A} ; R^{65A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

20 R^{66} es alquilo, alquenilo o alquenilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con uno o dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre R^{67} , OR^{67} , SR^{67} , $S(O)R^{67}$, SO_2R^{67} , $C(O)R^{67}$, $CO(O)R^{67}$, $OC(O)R^{67}$, $OC(O)OR^{67}$, NH_2 , NHR^{67} , $N(R^{67})_2$, $NHC(O)R^{67}$, $NR^{67}C(O)R^{67}$, $NHS(O)_2R^{67}$, $NR^{67}S(O)_2R^{67}$, $NHC(O)OR^{67}$, $NR^{67}C(O)OR^{67}$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{67}$, $NHC(O)N(R^{67})_2$, $NR^{67}C(O)NHR^{67}$, $NR^{67}C(O)N(R^{67})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{67}$, $C(O)N(R^{67})_2$, $C(O)NHOH$, $C(O)NHOR^{67}$, $C(O)NHSO_2R^{67}$, $C(O)NR^{67}SO_2R^{67}$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^{67} , $SO_2N(R^{67})_2$, $C(O)H$, $C(O)OH$, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^{67}$, $C(N)N(R^{67})_2$, $CNOH$, $CNOCH_3$, OH , (O) , CN , N_3 , NO_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , OCF_3 , OCF_2CF_3 , F , Cl , Br o I ;

25 R^{67} es alquilo, alquenilo, alquinilo, fenilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo; donde los restos cíclicos representados por R^{68} , R^{69} , R^{60} , R^{63} , R^{64} , R^{65} y R^{67} están sin sustituir o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^{68} , OR^{68} , SR^{68} , $S(O)R^{68}$, SO_2R^{68} , $C(O)R^{68}$, $CO(O)R^{68}$, $OC(O)R^{68}$, $OC(O)OR^{68}$, NH_2 , NHR^{68} , $N(R^{68})_2$, $NHC(O)R^{68}$, $NR^{68}C(O)R^{68}$, $NHS(O)_2R^{68}$, $NR^{68}S(O)_2R^{68}$, $NHC(O)OR^{68}$, $NR^{68}C(O)OR^{68}$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{68}$, $NHC(O)N(R^{68})_2$, $NR^{68}C(O)NHR^{68}$, $NR^{68}C(O)N(R^{68})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{68}$, $C(O)N(R^{68})_2$, $C(O)NHOH$, $C(O)NHOR^{68}$, $C(O)NHSO_2R^{68}$, $C(O)NR^{68}SO_2R^{68}$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^{68} , $SO_2N(R^{68})_2$, $C(O)H$, $C(O)OH$, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^{68}$, $C(N)N(R^{68})_2$, $CNOH$, $CNOCH_3$, OH , (O) , CN , N_3 , NO_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , OCF_3 , OCF_2CF_3 , F , Cl , Br o I ;

30 R^{68} es R^{69} , R^{70} , R^{71} o R^{72} ;

R^{69} es fenilo, que está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{69A} ; R^{69A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

R^{70} es heteroarilo, que está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{70A} ; R^{70A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

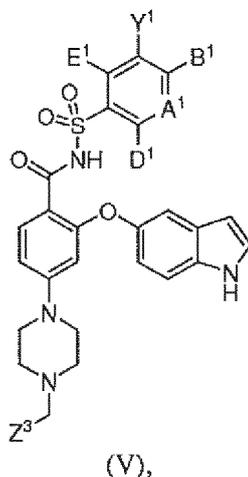
40 R^{71} es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo, cada uno de los cuales está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{71A} ; R^{71A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

45 R^{72} es alquilo, alquenilo o alquenilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con uno o dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre R^{73} , OR^{73} , SR^{73} , $S(O)R^{73}$, SO_2R^{73} , $C(O)R^{73}$, $CO(O)R^{73}$, $OC(O)R^{73}$, $OC(O)OR^{73}$, NH_2 , NHR^{73} , $N(R^{73})_2$, $NHC(O)R^{73}$, $NR^{73}C(O)R^{73}$, $NHS(O)_2R^{73}$, $NR^{73}S(O)_2R^{73}$, $NHC(O)OR^{73}$, $NR^{73}C(O)OR^{73}$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{73}$, $NHC(O)N(R^{73})_2$, $NR^{73}C(O)NHR^{73}$, $NR^{73}C(O)N(R^{73})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{73}$, $C(O)N(R^{73})_2$, $C(O)NHOH$, $C(O)NHOR^{73}$, $C(O)NHSO_2R^{73}$, $C(O)NR^{73}SO_2R^{73}$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^{73} , $SO_2N(R^{73})_2$, $C(O)H$, $C(O)OH$, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^{73}$, $C(N)N(R^{73})_2$, $CNOH$, $CNOCH_3$, OH , (O) , CN , N_3 , NO_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , OCF_3 , OCF_2CF_3 , F , Cl , Br o I ;

50 R^{73} es alquilo, alquenilo, alquenilo, fenilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo; y los restos representados por R^{60} , R^{70} y R^{71} están sin sustituir o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre NH_2 , $C(O)NH_2$, $C(O)NHOH$, SO_2NH_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , $C(O)H$, $C(O)OH$, $C(N)NH_2$, OH , (O) , CN , N_3 , NO_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , OCF_3 , OCF_2CF_3 , F , Cl , Br o I .

55

Otra realización de esta invención se refiere a compuestos o sales, profármacos, metabolitos, o sales de profármacos de los mismos terapéuticamente aceptables, que son útiles como inhibidores de las proteínas Bcl-2 antiapoptóticas, los compuestos que tienen Fórmula V,



5

(V),

donde

- 10 A¹ es N o C(A²);
 A², B¹, D¹, E¹ e Y¹ se seleccionan independientemente entre H, OH, F, Cl, Br, I, CN, CF₃, C(O)OH, C(O)NH₂, C(O)OR^{1A}, NO₂, OCF₃, CF₂CF₃, OCF₂CF₃, NH₂, C(O)NH₂, NR¹C(O)R¹, NR¹S(O)₂R¹, NR¹C(O)OR¹, NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR¹, NHC(O)N(R¹)₂, C(O)NHOH, C(O)NHOR¹, C(O)NH₂SO₂R¹, SO₂NH₂, C(O)H, C(N)NH₂, C(N)NHR¹, C(N)N(R¹)₂, CNOH, CNOCH₃, N₃ o NHS(O)R¹; o
 E¹ e Y¹, junto con los átomos a los que están unidos, son benceno, naftileno, heteroareno, cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno; y
 15 A², B¹ y D¹ se seleccionan independientemente entre H, OH, F, Cl, Br, I, CN, CF₃, C(O)OH, C(O)NH₂, C(O)OR^{1A}, NO₂, OCF₃, CF₂CF₃, OCF₂CF₃, NH₂, C(O)NH₂, NR¹C(O)R¹, NR¹S(O)₂R¹, NR¹C(O)OR¹, NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR¹, NHC(O)N(R¹)₂, C(O)NHOH, C(O)NHOR¹, C(O)NH₂SO₂R¹, SO₂NH₂, C(O)H, C(N)NH₂, C(N)NHR¹, C(N)N(R¹)₂, CNOH, CNOCH₃, N₃ o NHS(O)R¹; o
 20 Y¹ y B¹, junto con los átomos a los que están unidos, son benceno, naftileno, heteroareno, cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno; y
 A², D¹ y E¹ se seleccionan independientemente entre H, OH, F, Cl, Br, I, CN, CF₃, C(O)OH, C(O)NH₂, C(O)OR^{1A}, NO₂, OCF₃, CF₂CF₃, OCF₂CF₃, NH₂, C(O)NH₂, NR¹C(O)R¹, NR¹S(O)₂R¹, NR¹C(O)OR¹, NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR¹, NHC(O)N(R¹)₂, C(O)NHOH, C(O)NHOR¹, C(O)NH₂SO₂R¹, SO₂NH₂, C(O)H, C(N)NH₂, C(N)NHR¹, C(N)N(R¹)₂, CNOH, CNOCH₃, N₃ o NHS(O)R¹; o
 25 A² y B¹, junto con los átomos a los que están unidos, son benceno, naftileno, heteroareno, cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno; y
 D¹, E¹ e Y¹ se seleccionan independientemente entre H, OH, F, Cl, Br, I, CN, CF₃, C(O)OH, C(O)NH₂, C(O)OR^{1A}, NO₂, OCF₃, CF₂CF₃, OCF₂CF₃, NH₂, C(O)NH₂, NR¹C(O)R¹, NR¹S(O)₂R¹, NR¹C(O)OR¹, NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR¹, NHC(O)N(R¹)₂, C(O)NHOH, C(O)NHOR¹, C(O)NH₂SO₂R¹, SO₂NH₂, C(O)H, C(N)NH₂, C(N)NHR¹, C(N)N(R¹)₂, CNOH, CNOCH₃, N₃ o NHS(O)R¹; o
 30 A² y D¹, junto con los átomos a los que están unidos, son benceno, naftaleno, heteroareno, cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno; y
 B¹, E¹ e Y¹ se seleccionan independientemente entre H, OH, F, Cl, Br, I, CN, CF₃, C(O)OH, C(O)NH₂, C(O)OR^{1A}, NO₂, OCF₃, CF₂CF₃, OCF₂CF₃, NH₂, C(O)NH₂, NR¹C(O)R¹, NR¹S(O)₂R¹, NR¹C(O)OR¹, NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR¹, NHC(O)N(R¹)₂, C(O)NHOH, C(O)NHOR¹, C(O)NH₂SO₂R¹, SO₂NH₂, C(O)H, C(N)NH₂, C(N)NHR¹, C(N)N(R¹)₂, CNOH, CNOCH₃, N₃ o NHS(O)R¹;
 35 R¹ es R², R³, R⁴ o R⁵;
 R^{1A} es cicloalquilo, cicloalquenilo o cicloalquinilo;
 40 R² es fenilo, que está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{2A}; R^{2A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
 R³ es heteroarilo, que está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{3A}; R^{3A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
 45 R⁴ es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo, cada uno de los cuales está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{4A}; R^{4A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
 R⁵ es alquilo, alquenilo o alquinilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con uno o dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre R⁶, NC(R^{6A})(R^{6B}), R⁷ OR⁷, SR⁷, S(O)R⁷, SO₂R⁷, NHR⁷, N(R⁷)₂, C(O)R⁷, C(O)NH₂, C(O)NHR⁷, C(O)N(R⁷)₂, NHC(O)R⁷, NR⁷C(O)R⁷, NHSO₂R⁷, NHC(O)OR⁷, SO₂NH₂,

- SO_2NHR^7 , $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^7)_2$, $\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$, $\text{NHC}(\text{O})\text{NHR}^7$, $\text{NHC}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NHC}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}_2$,
 $\text{NHC}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NHC}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NHR}^1$, OH, (O), C(O)OH, (O), N₃, CN, NH₂, CF₃, CF₂CF₃, F, Cl, Br o I;
 R^6 es espiroalquilo C₂-C₅, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con OH, (O), N₃, CN, CF₃, CF₂CF₃,
 F, Cl, Br, I, NH₂, NH(CH₃) o N(CH₃)₂;
 5 R^{6A} y R^{6B} se seleccionan independientemente entre alquilo o, junto con el N al que están unidos, R^{6C} ;
 R^{6C} es aziridin-1-ilo, azetidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo o piperidin-1-ilo, teniendo cada uno un resto CH₂ sin reemplazar o
 reemplazado por O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ o NH;
 R^7 es R^8 , R^9 , R^{10} o R^{11} ;
 R^8 es fenilo, que está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{8A} ; R^{8A} es cicloalcano,
 10 cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
 R^9 es heteroarilo, que está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{9A} ; R^{9A} es cicloalcano,
 cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
 R^{10} es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo, cada uno de los cuales está sin
 condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{10A} ; R^{10A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o
 15 heterocicloalqueno;
 R^{11} es alquilo, alquenilo o alquinilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con uno o dos o tres
 sustituyentes seleccionados independientemente entre R^{12} , OR¹², SR¹², S(O)R¹², SO₂R¹², C(O)R¹², CO(O)R¹²,
 OC(O)R¹², OC(O)OR¹², NH₂, NHR¹², N(R¹²)₂, NHC(O)R¹², NR¹²C(O)R¹², NHS(O)₂R¹², NR¹²S(O)₂R¹²,
 20 NHC(O)OR¹², NR¹²C(O)OR¹², NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR¹², NHC(O)N(R¹²)₂, NR¹²C(O)NHR¹², NR¹²C(O)N(R¹²)₂,
 C(O)NH₂, C(O)NHR¹², C(O)N(R¹²)₂, C(O)NHOH, C(O)NHOR¹², C(O)NHSO₂R¹², C(O)NR¹²SO₂R¹², SO₂NH₂,
 SO₂NHR¹², SO₂N(R¹²)₂, C(O)H, C(O)OH, C(N)NH₂, C(N)NHR¹², C(N)N(R¹²)₂, CNOH, CNOCH₃, OH, (O), CN, N₃,
 NO₂, CF₃, CF₂CF₃, OCF₃, OCF₂CF₃, F, Cl, Br o I;
 R^{12} es R^{13} , R^{14} , R^{15} o R^{16} ;
 R^{13} es fenilo, que está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{13A} ; R^{13A} es cicloalcano,
 25 cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
 R^{14} es heteroarilo, que está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{14A} ; R^{14A} es cicloalcano,
 cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
 R^{15} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno, cada uno de los cuales está sin
 condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{15A} ; R^{15A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o
 30 heterocicloalqueno;
 R^{16} es alquilo, alquenilo o alquinilo;
 Z^3 es R^{38} , R^{39} o R^{40} ;
 R^{38} es fenilo, que está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{38A} ; R^{38A} es cicloalcano,
 cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
 35 R^{39} es heteroarilo, que está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{39A} ; R^{39A} es cicloalcano,
 cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
 R^{40} es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo, cada uno de los cuales está sin
 condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{40A} ; R^{40A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o
 heterocicloalqueno; donde los restos cíclicos representados por E¹ e Y¹ juntos, Y¹ y B¹ juntos, A² y B¹ juntos, A² y
 40 D¹ juntos, R^{1A} , R^2 , R^{2A} , R^3 , R^{3A} , R^4 , R^{4A} , R^6 , R^{6C} , R^8 , R^{8A} , R^9 , R^{9A} , R^{10} , R^{10A} , R^{13} , R^{13A} , R^{14} , R^{14A} , R^{15} , R^{15A} , R^{28} , R^{28A} ,
 R^{29} , R^{29A} , R^{30} , R^{30A} , R^{37B} , R^{38} , R^{38A} , R^{39} , R^{39A} , R^{40} y R^{40A} están independientemente sin sustituir, sin sustituir
 adicionalmente, sustituidos o sustituidos adicionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados
 independientemente entre R^{57} , OR⁵⁷, SR⁵⁷, S(O)R⁵⁷, SO₂R⁵⁷, C(O)R⁵⁷, CO(O)R⁵⁷, OC(O)R⁵⁷, OC(O)OR⁵⁷, NH₂,
 45 NHR⁵⁷, N(R⁵⁷)₂, NHC(O)R⁵⁷, NR⁵⁷C(O)R⁵⁷, NHS(O)₂R⁵⁷, NR⁵⁷S(O)₂R⁵⁷, NHC(O)OR⁵⁷, NR⁵⁷C(O)OR⁵⁷,
 NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR⁵⁷, NHC(O)N(R⁵⁷)₂, NR⁵⁷C(O)NHR⁵⁷, NR⁵⁷C(O)N(R⁵⁷)₂, C(O)NH₂, C(O)NHR⁵⁷,
 C(O)N(R⁵⁷)₂, C(O)NHOH, C(O)NHOR⁵⁷, C(O)NHSO₂R⁵⁷, C(O)NR⁵⁷SO₂R⁵⁷, SO₂NH₂, SO₂NHR⁵⁷, SO₂N(R⁵⁷)₂,
 C(O)H, C(O)OH, C(N)NH₂, C(N)NHR⁵⁷, C(N)N(R⁵⁷)₂, CNOH, CNOCH₃, OH, (O), CN, N₃, NO₂, CF₃, CF₂CF₃, OCF₃,
 OCF₂CF₃, F, Cl, Br o I;
 R^{57} es R^{58} , R^{59} , R^{60} o R^{61} ;
 50 R^{58} es fenilo, que está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{58A} ; R^{58A} es cicloalcano,
 cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
 R^{59} es heteroarilo, que está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{59A} ; R^{59A} es cicloalcano,
 cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
 R^{60} es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo, cada uno de los cuales está sin
 condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{60A} ; R^{60A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o
 55 heterocicloalqueno;
 R^{61} es alquilo, alquenilo o alquinilo, cada uno de los cuales está sustituido con uno o dos o tres sustituyentes
 seleccionados independientemente entre R^{62} , OR⁶², SR⁶², S(O)R⁶², SO₂R⁶², C(O)R⁶², CO(O)R⁶², OC(O)R⁶²,
 OC(O)OR⁶², NH₂, NHR⁶², N(R⁶²)₂, NHC(O)R⁶², NR⁶²C(O)R⁶², NHS(O)₂R⁶², NR⁶²S(O)₂R⁶², NHC(O)OR⁶²,
 60 NR⁶²C(O)OR⁶², NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR⁶², NHC(O)N(R⁶²)₂, NR⁶²C(O)NHR⁶², NR⁶²C(O)N(R⁶²)₂, C(O)NH₂,
 C(O)NHR⁶², C(O)N(R⁶²)₂, C(O)NHOH, C(O)NHOR⁶², C(O)NHSO₂R⁶², C(O)NR⁶²SO₂R⁶², SO₂NH₂, SO₂NHR⁶²,
 SO₂N(R⁶²)₂, C(O)H, C(O)OH, C(N)NH₂, C(N)NHR⁶², C(N)N(R⁶²)₂, CNOH, CNOCH₃, OH, (O), CN, N₃, NO₂, CF₃,
 CF₂CF₃, OCF₃, OCF₂CF₃, F, Cl, Br o I;
 R^{62} es R^{63} , R^{64} , R^{65} o R^{66} ;
 65 R^{63} es fenilo, que está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{63A} ; R^{63A} es cicloalcano,
 cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

R⁶⁴ es heteroarilo, que está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{64A}; R^{64A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

R⁶⁵ es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo, cada uno de los cuales está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{65A}; R^{65A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

R⁶⁶ es alquilo, alquenilo o alquenilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con uno o dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre R⁶⁷, OR⁶⁷, SR⁶⁷, S(O)R⁶⁷, SO₂R⁶⁷, C(O)R⁶⁷, CO(O)R⁶⁷, OC(O)R⁶⁷, OC(O)OR⁶⁷, NH₂, NHR⁶⁷, N(R⁶⁷)₂, NHC(O)R⁶⁷, NR⁶⁷C(O)R⁶⁷, NHS(O)₂R⁶⁷, NR⁶⁷S(O)₂R⁶⁷, NHC(O)OR⁶⁷, NR⁶⁷C(O)OR⁶⁷, NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR⁶⁷, NHC(O)N(R⁶⁷)₂, NR⁶⁷C(O)NHR⁶⁷, NR⁶⁷C(O)N(R⁶⁷)₂, C(O)NH₂, C(O)NHR⁶⁷, C(O)N(R⁶⁷)₂, C(O)NHOH, C(O)NHOR⁶⁷, C(O)NHSO₂R⁶⁷, C(O)NR⁶⁷SO₂R⁶⁷, SO₂NH₂, SO₂NHR⁶⁷, SO₂N(R⁶⁷)₂, C(O)H, C(O)OH, C(N)NH₂, C(N)NHR⁶⁷, C(N)N(R⁶⁷)₂, CNOH, CNOCH₃, OH, (O), CN, N₃, NO₂, CF₃, CF₂CF₃, OCF₃, OCF₂CF₃, F, Cl, Br o I;

R⁶⁷ es alquilo, alquenilo, alquinilo, fenilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo; donde los restos cíclicos representados por R⁶⁸, R⁶⁹, R⁷⁰, R⁶³, R⁶⁴, R⁶⁵ y R⁶⁷ están sin sustituir o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R⁶⁸, OR⁶⁸, SR⁶⁸, S(O)R⁶⁸, SO₂R⁶⁸, C(O)R⁶⁸, CO(O)R⁶⁸, OC(O)R⁶⁸, OC(O)OR⁶⁸, NH₂, NHR⁶⁸, N(R⁶⁸)₂, NHC(O)R⁶⁸, NR⁶⁸C(O)R⁶⁸, NHS(O)₂R⁶⁸, NR⁶⁸S(O)₂R⁶⁸, NHC(O)OR⁶⁸, NR⁶⁸C(O)OR⁶⁸, NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR⁶⁸, NHC(O)N(R⁶⁸)₂, NR⁶⁸C(O)NHR⁶⁸, NR⁶⁸C(O)N(R⁶⁸)₂, C(O)NH₂, C(O)NHR⁶⁸, C(O)N(R⁶⁸)₂, C(O)NHOH, C(O)NHOR⁶⁸, C(O)NHSO₂R⁶⁸, C(O)NR⁶⁸SO₂R⁶⁸, SO₂NH₂, SO₂NHR⁶⁸, SO₂N(R⁶⁸)₂, C(O)H, C(O)OH, C(N)NH₂, C(N)NHR⁶⁸, C(N)N(R⁶⁸)₂, CNOH, CNOCH₃, OH, (O), CN, N₃, NO₂, CF₃, CF₂CF₃, OCF₃, OCF₂CF₃, F, Cl, Br o I;

R⁶⁸ es R⁶⁹, R⁷⁰, R⁷¹ o R⁷²;

R⁶⁹ es fenilo, que está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{69A}; R^{69A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

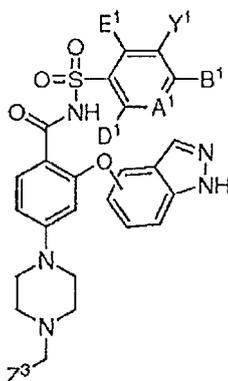
R⁷⁰ es heteroarilo, que está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{70A}; R^{70A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

R⁷¹ es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo, cada uno de los cuales está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{71A}; R^{71A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

R⁷² es alquilo, alquenilo o alquenilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con uno o dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre R⁷³, OR⁷³, SR⁷³, S(O)R⁷³, SO₂R⁷³, C(O)R⁷³, CO(O)R⁷³, OC(O)R⁷³, OC(O)OR⁷³, NH₂, NHR⁷³, N(R⁷³)₂, NHC(O)R⁷³, NR⁷³C(O)R⁷³, NHS(O)₂R⁷³, NR⁷³S(O)₂R⁷³, NHC(O)OR⁷³, NR⁷³C(O)OR⁷³, NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR⁷³, NHC(O)N(R⁷³)₂, NR⁷³C(O)NHR⁷³, NR⁷³C(O)N(R⁷³)₂, C(O)NH₂, C(O)NHR⁷³, C(O)N(R⁷³)₂, C(O)NHOH, C(O)NHOR⁷³, C(O)NHSO₂R⁷³, C(O)NR⁷³SO₂R⁷³, SO₂NH₂, SO₂NHR⁷³, SO₂N(R⁷³)₂, C(O)H, C(O)OH, C(N)NH₂, C(N)NHR⁷³, C(N)N(R⁷³)₂, CNOH, CNOCH₃, OH, (O), CN, N₃, NO₂, CF₃, CF₂CF₃, OCF₃, OCF₂CF₃, F, Cl, Br o I;

R⁷³ es alquilo, alquenilo, alquenilo, fenilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo; y los restos representados por R⁶⁹, R⁷⁰ y R⁷¹ están sin sustituir o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre NH₂, C(O)NH₂, C(O)NHOH, SO₂NH₂, CF₃, CF₂CF₃, C(O)H, C(O)OH, C(N)NH₂, OH, (O), CN, N₃, NO₂, CF₃, CF₂CF₃, OCF₃, OCF₂CF₃, F, Cl, Br o I.

Otra realización de esta divulgación se refiere a compuestos o sales terapéuticamente aceptables, profármacos, metabolitos o sales de profármacos de los mismos, que son útiles como inhibidores de las proteínas Bcl-2 antiapoptóticas, los compuestos que tienen Fórmula VI,



(VI),

donde,

A¹ es N o C(A²);

A², B¹, D¹, E¹ e Y¹ se seleccionan independientemente entre H, OH, F, Cl, Br, I, CN, CF₃, C(O)OH, C(O)NH₂, C(O)OR^{1A}, NO₂, OCF₃, CF₂CF₃, OCF₂CF₃, NH₂, C(O)NH₂, NR¹C(O)R¹, NR¹S(O)₂R¹, NR¹C(O)OR¹, NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR¹, NHC(O)N(R¹)₂, C(O)NHOH, C(O)NHOR¹, C(O)NHSO₂R¹, SO₂NH₂, C(O)H, C(N)NH₂, C(N)NHR¹, C(N)N(R¹)₂, CNOH, CNOCH₃, N₃ o NHS(O)R¹; o

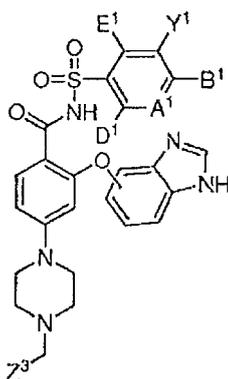
- E¹ e Y¹, junto con los átomos a los que están unidos, son benceno, naftileno, heteroareno, cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno; y
A², B¹ y D¹ se seleccionan independientemente entre H, OH, F, Cl, Br, I, CN, CF₃, C(O)OH, C(O)NH₂, C(O)OR^{1A}, NO₂, OCF₃, CF₂CF₃, OCF₂CF₃, NH₂, C(O)NH₂, NR¹C(O)R¹, NR¹S(O)₂R¹, NR¹C(O)OR¹, NHC(O)NH₂,
5 NHC(O)NHR¹, NHC(O)N(R¹)₂, C(O)NHOH, C(O)NHOR¹, C(O)NH₂SO₂R¹, SO₂NH₂, C(O)H, C(N)NH₂, C(N)NHR¹, C(N)N(R¹)₂, CNOH, CNOCH₃, N₃ o NHS(O)R¹; o
Y¹ y B¹, junto con los átomos a los que están unidos, son benceno, naftileno, heteroareno, cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno; y
A², D¹ y E¹ se seleccionan independientemente entre H, OH, F, Cl, Br, I, CN, CF₃, C(O)OH, C(O)NH₂, C(O)OR^{1A}, NO₂, OCF₃, CF₂CF₃, OCF₂CF₃, NH₂, C(O)NH₂, NR¹C(O)R¹, NR¹S(O)₂R¹, NR¹C(O)OR¹, NHC(O)NH₂,
10 NHC(O)NHR¹, NHC(O)N(R¹)₂, C(O)NHOH, C(O)NHOR¹, C(O)NH₂SO₂R¹, SO₂NH₂, C(O)H, C(N)NH₂, C(N)NHR¹, C(N)N(R¹)₂, CNOH, CNOCH₃, N₃ o NHS(O)R¹; o
A² y B¹, junto con los átomos a los que están unidos, son benceno, naftileno, heteroareno, cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno; y
D¹, E¹ e Y¹ se seleccionan independientemente entre H, OH, F, Cl, Br, I, CN, CF₃, C(O)OH, C(O)NH₂, C(O)OR^{1A}, NO₂, OCF₃, CF₂CF₃, OCF₂CF₃, NH₂, C(O)NH₂, NR¹C(O)R¹, NR¹S(O)₂R¹, NR¹C(O)OR¹, NHC(O)NH₂,
15 NHC(O)NHR¹, NHC(O)N(R¹)₂, C(O)NHOH, C(O)NHOR¹, C(O)NH₂SO₂R¹, SO₂NH₂, C(O)H, C(N)NH₂, C(N)NHR¹, C(N)N(R¹)₂, CNOH, CNOCH₃, N₃ o NHS(O)R¹; o
A² y D¹, junto con los átomos a los que están unidos, son benceno, naftileno, heteroareno, cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno; y
B¹, E¹ e Y¹ se seleccionan independientemente entre H, OH, F, Cl, Br, I, CN, CF₃, C(O)OH, C(O)NH₂, C(O)OR^{1A}, NO₂, OCF₃, CF₂CF₃, OCF₂CF₃, NH₂, C(O)NH₂, NR¹C(O)R¹, NR¹S(O)₂R¹, NR¹C(O)OR¹, NHC(O)NH₂,
20 NHC(O)NHR¹, NHC(O)N(R¹)₂, C(O)NHOH, C(O)NHOR¹, C(O)NH₂SO₂R¹, SO₂NH₂, C(O)H, C(N)NH₂, C(N)NHR¹, C(N)N(R¹)₂, CNOH, CNOCH₃, N₃ o NHS(O)R¹;
R¹ es R², R³, R⁴ o R⁵;
R^{1A} es cicloalquilo, cicloalquenilo o cicloalquinilo;
R² es fenilo, que está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{2A}; R^{2A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
R³ es heteroarilo, que está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{3A}; R^{3A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
30 R⁴ es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo, cada uno de los cuales está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{4A}; R^{4A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
R⁵ es alquilo, alquenilo o alquinilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con uno o dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre R⁶, NC(R^{6A})(R^{6B}), R⁷ OR⁷, SR⁷, S(O)R⁷, SO₂R⁷, NHR⁷, N(R⁷)₂, C(O)R⁷, C(O)NH₂, C(O)NHR⁷, C(O)N(R⁷)₂, NHC(O)R⁷, NR⁷C(O)R⁷, NHSO₂R⁷, NHC(O)OR⁷, SO₂NH₂, SO₂NHR⁷, SO₂N(R⁷)₂, NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR⁷, NHC(O)CH(CH₃)NHC(O)CH(CH₃)NH₂, NHC(O)CH(CH₃)NHC(O)CH(CH₃)NHR⁷, OH, (O), C(O)OH, (O), N₃, CN, NH₂, CF₃, CF₂CF₃, F, Cl, Br o I;
40 R⁶ es espiroalquilo C₂-C₅, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con OH, (O), N₃, CN, CF₃, CF₂CF₃, F, Cl, Br, I, NH₂, NH(CH₃) o N(CH₃)₂;
R^{6A} y R^{6B} se seleccionan independientemente entre alquilo o, junto con el N al que están unidos, R^{6C};
R^{6C} es aziridin-1-ilo, azetidín-1-ilo, pirrolidin-1-ilo o piperidin-1-ilo, teniendo cada uno un resto CH₂ sin reemplazar o reemplazado por O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ o NH;
R⁷ es R⁸, R⁹, R¹⁰ o R¹¹;
45 R⁸ es fenilo, que está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{8A}; R^{8A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
R⁹ es heteroarilo, que está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{9A}; R^{9A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
R¹⁰ es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo, cada uno de los cuales está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{10A}; R^{10A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
50 R¹¹ es alquilo, alquenilo o alquinilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con uno o dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre R¹², OR¹², SR¹², S(O)R¹², SO₂R¹², C(O)R¹², CO(O)R¹², OC(O)R¹², OC(O)OR¹², NH₂, NHR¹², N(R¹²)₂, NHC(O)R¹², NR¹²C(O)R¹², NHS(O)₂R¹², NR¹²S(O)₂R¹², NHC(O)OR¹², NR¹²C(O)OR¹², NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR¹², NHC(O)N(R¹²)₂, NR¹²C(O)NHR¹², NR¹²C(O)N(R¹²)₂, C(O)NH₂, C(O)NHR¹², C(O)N(R¹²)₂, C(O)NHOH, C(O)NHOR¹², C(O)NH₂SO₂R¹², C(O)NR¹²SO₂R¹², SO₂NH₂, SO₂NHR¹², SO₂N(R¹²)₂, C(O)H, C(O)OH, C(N)NH₂, C(N)NHR¹², C(N)N(R¹²)₂, CNOH, CNOCH₃, OH, (O), CN, N₃, NO₂, CF₃, CF₂CF₃, OCF₃, OCF₂CF₃, F, Cl, Br o I;
55 R¹² es R¹³, R¹⁴, R¹⁵ o R¹⁶;
R¹³ es fenilo, que está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{13A}; R^{13A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
R¹⁴ es heteroarilo, que está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{14A}; R^{14A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
R¹⁵ es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno, cada uno de los cuales está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{15A}; R^{15A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
65

- R¹⁶ es alquilo, alquenilo o alquinilo;
 Z³ es R³⁸, R³⁹ o R⁴⁰;
 R³⁸ es fenilo, que está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{38A}; R^{38A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
 5 R³⁹ es heteroarilo, que está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{39A}; R^{39A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
 R⁴⁰ es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo, cada uno de los cuales está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{40A}; R^{40A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno; donde los restos cíclicos representados por E¹ e Y¹ juntos, Y¹ y B¹ juntos, A² y B¹ juntos, A² y D¹ juntos, R^{1A}, R², R^{2A}, R³, R^{3A}, R⁴, R^{4A}, R⁶, R^{6C}, R⁸, R^{8A}, R⁹, R^{9A}, R¹⁰, R^{10A}, R¹³, R^{13A}, R¹⁴, R^{14A}, R¹⁵, R^{15A}, R²⁸, R^{28A}, R²⁹, R^{29A}, R^{30A}, R^{37B}, R³⁸, R^{38A}, R³⁹, R^{39A}, R⁴⁰ y R^{40A} están independientemente sin sustituir, sin sustituir
 10 adicionalmente, sustituidos o sustituidos adicionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R⁵⁷, OR⁵⁷, SR⁵⁷, S(O)R⁵⁷, SO₂R⁵⁷, C(O)R⁵⁷, CO(O)R⁵⁷, OC(O)R⁵⁷, OC(O)OR⁵⁷, NH₂, NHR⁵⁷, N(R⁵⁷)₂, NHC(O)R⁵⁷, NR⁵⁷C(O)R⁵⁷, NHS(O)₂R⁵⁷, NR⁵⁷S(O)₂R⁵⁷, NHC(O)OR⁵⁷, NR⁵⁷C(O)OR⁵⁷,
 15 NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR⁵⁷, NHC(O)N(R⁵⁷)₂, NR⁵⁷C(O)NHR⁵⁷, NR⁵⁷C(O)N(R⁵⁷)₂, C(O)NH₂, C(O)NHR⁵⁷, C(O)N(R⁵⁷)₂, C(O)NHOH, C(O)NHOR⁵⁷, C(O)NHSO₂R⁵⁷, C(O)NR⁵⁷SO₂R⁵⁷, SO₂NH₂, SO₂NHR⁵⁷, SO₂(R⁵⁷)₂, C(O)H, C(O)OH, C(N)NH₂, C(N)NHR⁵⁷, C(N)N(R⁵⁷)₂, CNOH, CNOCH₃, OH, (O), CN, N₃, NO₂, CF₃, CF₂CF₃, OCF₃, OCF₂CF₃, F, Cl, Br o I;
 R⁵⁷ es R⁵⁸, R⁵⁹, R⁶⁰ o R⁶¹;
 20 R⁵⁸ es fenilo, que está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{58A}; R^{58A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
 R⁵⁹ es heteroarilo, que está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{59A}; R^{59A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
 R⁶⁰ es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo, cada uno de los cuales está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{60A}; R^{60A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
 25 R⁶¹ es alquilo, alquenilo o alquinilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con uno o dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre R⁶², OR⁶², SR⁶², S(O)R⁶², SO₂R⁶², C(O)R⁶², CO(O)R⁶², OC(O)R⁶², OC(O)OR⁶², NH₂, NHR⁶², N(R⁶²)₂, NHC(O)R⁶², NR⁶²C(O)R⁶², NHS(O)₂R⁶², NR⁶²S(O)₂R⁶², NHC(O)OR⁶², NR⁶²C(O)OR⁶², NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR⁶², NHC(O)N(R⁶²)₂, NR⁶²C(O)NHR⁶², NR⁶²C(O)N(R⁶²)₂, C(O)NH₂, C(O)NHR⁶², C(O)N(R⁶²)₂, C(O)NHOH, C(O)NHOR⁶², C(O)NHSO₂R⁶², C(O)NR⁶²SO₂R⁶², SO₂NH₂, SO₂NHR⁶², SO₂N(R⁶²)₂, C(O)H, C(O)OH, C(N)NH₂, C(N)NHR⁶², C(N)N(R⁶²)₂, CNOH, CNOCH₃, OH, (O), CN, N₃, NO₂, CF₃, CF₂CF₃, OCF₃, OCF₂CF₃, F, Cl, Br o I;
 30 R⁶² es R⁶³, R⁶⁴, R⁶⁵ o R⁶⁶;
 R⁶³ es fenilo, que está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{63A}; R^{63A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
 R⁶⁴ es heteroarilo, que está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{64A}; R^{64A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
 R⁶⁵ es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo, cada uno de los cuales está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{65A}; R^{65A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
 40 R⁶⁶ es alquilo, alquenilo o alquinilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con uno o dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre R⁶⁷, OR⁶⁷, SR⁶⁷, S(O)R⁶⁷, SO₂R⁶⁷, C(O)R⁶⁷, CO(O)R⁶⁷, OC(O)R⁶⁷, OC(O)OR⁶⁷, NH₂, NHR⁶⁷, N(R⁶⁷)₂, NHC(O)R⁶⁷, NR⁶⁷C(O)R⁶⁷, NHS(O)₂R⁶⁷, NR⁶⁷S(O)₂R⁶⁷, NHC(O)OR⁶⁷, NR⁶⁷C(O)OR⁶⁷, NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR⁶⁷, NHC(O)N(R⁶⁷)₂, NR⁶⁷C(O)NHR⁶⁷, NR⁶⁷C(O)N(R⁶⁷)₂, C(O)NH₂, C(O)NHR⁶⁷, C(O)N(R⁶⁷)₂, C(O)NHOH, C(O)NHOR⁶⁷, C(O)NHSO₂R⁶⁷, C(O)NR⁶⁷SO₂R⁶⁷, SO₂NH₂, SO₂NHR⁶⁷, SO₂N(R⁶⁷)₂, C(O)H, C(O)OH, C(N)NH₂, C(N)NHR⁶⁷, C(N)N(R⁶⁷)₂, CNOH, CNOCH₃, OH, (O), CN, N₃, NO₂, CF₃, CF₂CF₃, OCF₃, OCF₂CF₃, F, Cl, Br o I;
 45 R⁶⁷ es alquilo, alquenilo, alquinilo, fenilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo; donde los restos cíclicos representados por R⁶⁸, R⁶⁹, R⁷⁰, R⁶³, R⁶⁴, R⁶⁵ y R⁶⁷ están sin sustituir o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R⁶⁸, OR⁶⁸, SR⁶⁸, S(O)R⁶⁸, SO₂R⁶⁸, C(O)R⁶⁸, CO(O)R⁶⁸, OC(O)R⁶⁸, OC(O)OR⁶⁸, NH₂, NHR⁶⁸, N(R⁶⁸)₂, NHC(O)R⁶⁸, NR⁶⁸C(O)R⁶⁸, NHS(O)₂R⁶⁸, NR⁶⁸S(O)₂R⁶⁸, NHC(O)OR⁶⁸, NR⁶⁸C(O)OR⁶⁸, NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR⁶⁸, NHC(O)N(R⁶⁸)₂, NR⁶⁸C(O)NHR⁶⁸, NR⁶⁸C(O)N(R⁶⁸)₂, C(O)NH₂, C(O)NHR⁶⁸, C(O)N(R⁶⁸)₂, C(O)NHOH, C(O)NHOR⁶⁸, C(O)NHSO₂R⁶⁸, C(O)NR⁶⁸SO₂R⁶⁸, SO₂NH₂, SO₂NHR⁶⁸, SO₂N(R⁶⁸)₂, C(O)H, C(O)OH, C(N)NH₂, C(N)NHR⁶⁸, C(N)N(R⁶⁸)₂, CNOH, CNOCH₃, OH, (O), CN, N₃, NO₂, CF₃, CF₂CF₃, OCF₃, OCF₂CF₃, F, Cl, Br o I;
 50 R⁶⁸ es R⁶⁹, R⁷⁰, R⁷¹ o R⁷²;
 R⁶⁹ es fenilo, que está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{69A}; R^{69A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
 60 R⁷⁰ es heteroarilo, que está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{70A}; R^{70A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
 R⁷¹ es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo, cada uno de los cuales está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{71A}; R^{71A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
 65 R⁷² es alquilo, alquenilo o alquinilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con uno o dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre R⁷³, OR⁷³, SR⁷³, S(O)R⁷³, SO₂R⁷³, C(O)R⁷³, CO(O)R⁷³,

OC(O)R⁷³, OC(O)OR⁷³, NH₂, NHR⁷³, N(R⁷³)₂, NHC(O)R⁷³, NR⁷³C(O)R⁷³, NHS(O)₂R⁷³, NR⁷³S(O)₂R⁷³,
 NHC(O)OR⁷³, NR⁷³C(O)OR⁷³, NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR⁷³, NHC(O)N(R⁷³)₂, NR⁷³C(O)NHR⁷³, NR⁷³C(O)N(R⁷³)₂,
 C(O)NH₂, C(O)NHR⁷³, C(O)N(R⁷¹)₂, C(O)NHOH, C(O)NHOR⁷³, C(O)NHSO₂R⁷³, C(O)NR⁷³SO₂R⁷³, SO₂NH₂,
 SO₂NHR⁷³, SO₂N(R⁷³)₂, C(O)H, C(O)OH, C(N)NH₂, C(N)NHR⁷³, C(N)N(R⁷³)₂, CNOH, CNOCH₃, OH, (O), CN, N₃,
 NO₂, CF₃, CF₂CF₃, OCF₃, OCF₂CF₃, F, Cl, Br o I;

R⁷³ es alquilo, alquenilo, alqueno, fenilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo o heterocicloalqueno; y los restos representados por R⁶⁹, R⁷⁰ y R⁷¹ están sin sustituir o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre NH₂, C(O)NH₂, C(O)NHOH, SO₂NH₂, CF₃, CF₂CF₃, C(O)H, C(O)OH, C(N)NH₂, OH, (O), CN, N₃, NO₂, CF₃, CF₂CF₃, OCF₃, OCF₂CF₃, F, Cl, Br o I.

Otra realización de esta divulgación se refiere a compuestos o sales, profármacos, metabolitos, o sales de profármacos de los mismos terapéuticamente aceptables, que son útiles como inhibidores de las proteínas Bcl-2 antiapoptóticas, los compuestos que tienen Fórmula VII,



(VII),

donde,

A¹ es N o C(A²);

A², B¹, D¹, B¹ e Y¹ se seleccionan independientemente entre H, OH, F, Cl, Br, I, CN, CF₃, C(O)OH, C(O)NH₂, C(O)OR^{1A}, NO₂, OCF₃, CF₂CF₃, OCF₂CF₃, NH₂, C(O)NH₂, NR¹C(O)R¹, NR¹S(O)₂R¹, NR¹C(O)OR¹, NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR¹, NHC(O)N(R¹)₂, C(O)NHOH, C(O)NHOR¹, C(O)NHSO₂R¹, SO₂NH₂, C(O)H, C(N)NH₂, C(N)NHR¹, C(N)N(R¹)₂, CNOH, CNOCH₃, N₃ o NHS(O)R¹; o

E¹ e Y¹, junto con los átomos a los que están unidos, son benceno, naftileno, heteroareno, cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno; y

A², B¹ y D¹ se seleccionan independientemente entre H, OH, F, Cl, Br, I, CN, CF₃, C(O)OH, C(O)NH₂, C(O)OR^{1A}, NO₂, OCF₃, CF₂CF₃, OCF₂CF₃, NH₂, C(O)NH₂, NR¹C(O)R¹, NR¹S(O)₂R¹, NR¹C(O)OR¹, NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR¹, NHC(O)N(R¹)₂, C(O)NHOH, C(O)NHOR¹, C(O)NHSO₂R¹, SO₂NH₂, C(O)H, C(N)NH₂, C(N)NHR¹, C(N)N(R¹)₂, CNOH, CNOCH₃, N₃ o NHS(O)R¹; o

Y¹ y B¹, junto con los átomos a los que están unidos, son benceno, naftileno, heteroareno, cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno; y

A², D¹ y E¹ se seleccionan independientemente entre H, OH, F, Cl, Br, I, CN, CF₃, C(O)OH, C(O)NH₂, C(O)OR^{1A}, NO₂, OCF₃, CF₂CF₃, OCF₂CF₃, NH₂, C(O)NH₂, NR¹C(O)R¹, NR¹S(O)₂R¹, NR¹C(O)OR¹, NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR¹, NHC(O)N(R¹)₂, C(O)NHOH, C(O)NHOR¹, C(O)NHSO₂R¹, SO₂NH₂, C(O)H, C(N)NH₂, C(N)NHR¹, C(N)N(R¹)₂, CNOH, CNOCH₃, N₃ o NHS(O)R¹; o

A² y B¹, junto con los átomos a los que están unidos, son benceno, naftileno, heteroareno, cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno; y

D¹, E¹ e Y¹ se seleccionan independientemente entre H, OH, F, Cl, Br, I, CN, CF₃, C(O)OH, C(O)NH₂, C(O)OR^{1A}, NO₂, OCF₃, CF₂CF₃, OCF₂CF₃, NH₂, C(O)NH₂, NR¹C(O)R¹, NR¹S(O)₂R¹, NR¹C(O)OR¹, NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR¹, NHC(O)N(R¹)₂, C(O)NHOH, C(O)NHOR¹, C(O)NHSO₂R¹, SO₂NH₂, C(O)H, C(N)NH₂, C(N)NHR¹, C(N)N(R¹)₂, CNOH, CNOCH₃, N₃ o NHS(O)R¹; o

A² y D¹, junto con los átomos a los que están unidos, son benceno, naftaleno, heteroareno, cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno; y

B¹, E¹ e Y¹ se seleccionan independientemente entre H, OH, F, Cl, Br, I, CN, CF₃, C(O)OH, C(O)NH₂, C(O)OR^{1A}, NO₂, OCF₃, CF₂CF₃, OCF₂CF₃, NH₂, C(O)NH₂, NR¹C(O)R¹, NR¹S(O)₂R¹, NR¹C(O)OR¹, NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR¹, NHC(O)N(R¹)₂, C(O)NHOH, C(O)NHOR¹, C(O)NHSO₂R¹, SO₂NH₂, C(O)H, C(N)NH₂, C(N)NHR¹, C(N)N(R¹)₂, CNOH, CNOCH₃, N₃ o NHS(O)R¹;

R¹ es R², R³, R⁴ o R⁵;

R^{1A} es cicloalquilo, cicloalqueno o cicloalquino;

R² es fenilo, que está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{2A}; R^{2A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

- R³ es heteroarilo, que está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{3A}; R^{3A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- R⁴ es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo, cada uno de los cuales está sin condensar o condensado con benceno,
- 5 heteroareno o R^{4A}; R^{4A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- R⁵ es alquilo, alquenilo o alquinilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con uno o dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre R⁶, NC(R^{6A})(R^{6B}), R⁷OR⁷, SR⁷, S(O)R⁷, SO₂R⁷, NHR⁷, N(R⁷)₂, C(O)R⁷, C(O)NH₂, C(O)NHR⁷, C(O)N(R⁷)₂, NHC(O)R⁷, NR⁷C(O)R⁷, NHSO₂R⁷, NHC(O)OR⁷, SO₂NH₂, SO₂NHR⁷, SO₂N(R⁷)₂, NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR⁷, NHC(O)CH(CH₃)NHC(O)CH(CH₃)NH₂,
- 10 NHC(O)CH(CH₃)NHC(O)CH(CH₃)NHR⁷, OH, (O), C(O)OH, (O), N₃, CN, NH₂, CF₃, CF₂CF₃, F, Cl, Br o I;
- R⁶ es espiroalquilo C₂-C₅, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con OH, (O), N₃, CN, CF₃, CF₂CF₃, F, Cl, Br, I, NH₂, NH(CH₃) o N(CH₃)₂;
- R^{6A} y R^{6B} se seleccionan independientemente entre alquilo o, junto con el N al que están unidos, R^{6C};
- R^{6C} es aziridin-1-ilo, azetidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo o piperidin-1-ilo, teniendo cada uno un resto CH₂ sin reemplazar o reemplazado por O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ o NH;
- 15 R⁷ es R⁸, R⁹, R¹⁰ o R¹¹;
- R⁸ es fenilo, que está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{8A}; R^{8A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- R⁹ es heteroarilo, que está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{9A}; R^{9A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- 20 R¹⁰ es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo, cada uno de los cuales está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{10A}; R^{10A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- R¹¹ es alquilo, alquenilo o alquinilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con uno o dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre R¹², OR¹², SR¹², S(O)R¹², SO₂R¹², C(O)R¹², CO(O)R¹², OC(O)R¹², OC(O)OR¹², NH₂, NHR¹², N(R¹²)₂, NHC(O)R¹², NR¹²C(O)R¹², NHS(O)₂R¹², NR¹²S(O)₂R¹², NHC(O)OR¹², NR¹²C(O)OR¹², NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR¹², NHC(O)N(R¹²)₂, NR¹²C(O)NHR¹², NR¹²C(O)N(R¹²)₂, C(O)NH₂, C(O)NHR¹², C(O)N(R¹²)₂, C(O)NHOH, C(O)NHOR¹², C(O)NHSO₂R¹², C(O)NR¹²SO₂R¹², SO₂NH₂, SO₂NHR¹², SO₂N(R¹²)₂, C(O)H, C(O)OH, C(N)NH₂, C(N)NHR¹², C(N)N(R¹²)₂, CNOH, CNOCH₃, OH, (O), CN, N₃,
- 25 NO₂, CF₃, CF₂CF₃, OCF₃, OCF₂CF₃, F, Cl, Br o I;
- R¹² es R¹³, R¹⁴, R¹⁵ o R¹⁶;
- R¹³ es fenilo, que está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{13A}; R^{13A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- R¹⁴ es heteroarilo, que está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{14A}; R^{14A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- 35 R¹⁵ es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno, cada uno de los cuales está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{15A}; R^{15A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- R¹⁶ es alquilo, alquenilo o alquinilo;
- 40 Z³ es R³⁸, R³⁹ o R⁴⁰;
- R³⁸ es fenilo, que está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{38A}; R^{38A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- R³⁹ es heteroarilo, que está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{39A}; R^{39A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- 45 R⁴⁰ es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo, cada uno de los cuales está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{40A}; R^{40A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno; donde los restos cíclicos representados por E¹ e Y¹ juntos, Y¹ y B¹ juntos, A² y B¹ juntos, A² y D¹ juntos, R^{1A}, R², R^{2A}, R³, R^{3A}, R⁴, R^{4A}, R⁶, R^{6C}, R⁸, R^{8A}, R⁹, R^{9A}, R¹⁰, R^{10A}, R¹³, R^{13A}, R¹⁴, R^{14A}, R¹⁵, R^{15A}, R²⁸, R^{28A}, R²⁹, R^{29A}, R³⁰, R^{30A}, R^{37B}, R³⁸, R^{38A}, R³⁹, R^{39A}, R⁴⁰ y R^{40A} están independientemente sin sustituir, sin sustituir
- 50 adicionalmente, sustituidos o sustituidos adicionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R⁵⁷, OR⁵⁷, SR⁵⁷, S(O)R⁵⁷, SO₂R⁵⁷, C(O)R⁵⁷, CO(O)R⁵⁷, OC(O)R⁵⁷, OC(O)OR⁵⁷, NH₂, NHR⁵⁷, N(R⁵⁷)₂, NHC(O)R⁵⁷, NR⁵⁷C(O)R⁵⁷, NHS(O)₂R⁵⁷, NR⁵⁷S(O)₂R⁵⁷, NHC(O)OR⁵⁷, NR⁵⁷C(O)OR⁵⁷, NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR⁵⁷, NHC(O)N(R⁵⁷)₂, NR⁵⁷C(O)NHR⁵⁷, NR⁵⁷C(O)N(R⁵⁷)₂, C(O)NH₂, C(O)NHR⁵⁷, C(O)N(R⁵⁷)₂, C(O)NHOH, C(O)NHOR⁵⁷, C(O)NHSO₂R⁵⁷, C(O)NR⁵⁷SO₂R⁵⁷, SO₂NH₂, SO₂NHR⁵⁷, SO₂N(R⁵⁷)₂,
- 55 C(O)H, C(O)OH, C(N)NH₂, C(N)NHR⁵⁷, C(N)N(R⁵⁷)₂, CNOH, CNOCH₃, OH, (O), CN, N₃, NO₂, CF₃, CF₂CF₃, OCF₃, OCF₂CF₃, F, Cl, Br o I;
- R⁵⁷ es R⁵⁸, R⁵⁹, R⁶⁰ o R⁶¹;
- R⁵⁸ es fenilo, que está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{58A}; R^{58A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- 60 R⁵⁹ es heteroarilo, que está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{59A}; R^{59A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- R⁶⁰ es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo, cada uno de los cuales está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{60A}; R^{60A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- 65 R⁶¹ es alquilo, alquenilo o alquinilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con uno o dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre R⁶², OR⁶², SR⁶², S(O)R⁶², SO₂R⁶², C(O)R⁶², CO(O)R⁶²,

- $OC(O)R^{62}$, $OC(O)OR^{62}$, NH_2 , NHR^{62} , $N(R^{62})_2$, $NHC(O)R^{62}$, $NR^{62}C(O)R^{62}$, $NHS(O)_2R^{62}$, $NR^{62}S(O)_2R^{62}$,
 $NHC(O)OR^{62}$, $NR^{62}C(O)OR^{62}$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{62}$, $NHC(O)N(R^{62})_2$, $NR^{62}C(O)NHR^{62}$, $NR^{62}C(O)N(R^{62})_2$,
 $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{62}$, $C(O)N(R^{62})_2$, $C(O)NHOH$, $C(O)NHOR^{62}$, $C(O)NHSO_2R^{62}$, $C(O)NR^{62}SO_2R^{62}$, SO_2NH_2 ,
 SO_2NHR^{62} , $SO_2N(R^{62})_2$, $C(O)H$, $C(O)OH$, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^{62}$, $C(N)N(R^{62})_2$, $CNOH$, $CNOCH_3$, OH , (O) , CN , N_3 ,
 5 NO_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , OCF_3 , OCF_2CF_3 , F , Cl , Br o I ;
 R^{62} es R^{63} , R^{64} , R^{65} o R^{66} ;
 R^{63} es fenilo, que está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{63A} ; R^{63A} es cicloalcano,
 cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
 R^{64} es heteroarilo, que está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{64A} ; R^{64A} es cicloalcano,
 10 cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
 R^{65} es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo, cada uno de los cuales está sin
 condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{65A} ; R^{65A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o
 heterocicloalqueno;
 R^{66} es alquilo, alquenilo o alquenilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con uno o dos o tres
 15 sustituyentes seleccionados independientemente entre R^{67} , OR^{67} , SR^{67} , $S(O)R^{67}$, SO_2R^{67} , $C(O)R^{67}$, $CO(O)R^{67}$,
 $OC(O)R^{67}$, $OC(O)OR^{67}$, NH_2 , NHR^{67} , $N(R^{67})_2$, $NHC(O)R^{67}$, $NR^{67}C(O)R^{67}$, $NHS(O)_2R^{67}$, $NR^{67}S(O)_2R^{67}$,
 $NHC(O)OR^{67}$, $NR^{67}C(O)OR^{67}$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{67}$, $NHC(O)N(R^{67})_2$, $NR^{67}C(O)NHR^{67}$, $NR^{67}C(O)N(R^{67})_2$,
 $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{67}$, $C(O)N(R^{67})_2$, $C(O)NHOH$, $C(O)NHOR^{67}$, $C(O)NHSO_2R^{67}$, $C(O)NR^{67}SO_2R^{67}$, SO_2NH_2 ,
 SO_2NHR^{67} , $SO_2N(R^{67})_2$, $C(O)H$, $C(O)OH$, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^{67}$, $C(N)N(R^{67})_2$, $CNOH$, $CNOCH_3$, OH , (O) , CN , N_3 ,
 20 NO_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , OCF_3 , OCF_2CF_3 , F , Cl , Br o I ;
 R^{67} es alquilo, alquenilo, alquinilo, fenilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o
 heterocicloalquenilo; donde los restos cíclicos representados por R^{68} , R^{69} , R^{70} , R^{63} , R^{64} , R^{65} y R^{67} están sin sustituir
 o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^{68} , OR^{68} , SR^{68} , $S(O)R^{68}$,
 SO_2R^{68} , $C(O)R^{68}$, $CO(O)R^{68}$, $OC(O)R^{68}$, $OC(O)OR^{68}$, NH_2 , NHR^{68} , $N(R^{68})_2$, $NHC(O)R^{68}$, $NR^{68}C(O)R^{68}$, $NHS(O)_2R^{68}$,
 25 $NR^{68}S(O)_2R^{68}$, $NHC(O)OR^{68}$, $NR^{68}C(O)OR^{68}$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{68}$, $NHC(O)N(R^{68})_2$, $NR^{68}C(O)NHR^{68}$,
 $NR^{68}C(O)N(R^{68})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{68}$, $C(O)N(R^{68})_2$, $C(O)NHOH$, $C(O)NHOR^{68}$, $C(O)NHSO_2R^{68}$,
 $C(O)NR^{68}SO_2R^{68}$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^{68} , $SO_2N(R^{68})_2$, $C(O)H$, $C(O)OH$, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^{68}$, $C(N)N(R^{68})_2$, $CNOH$,
 $CNOCH_3$, OH , (O) , CN , N_3 , NO_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , OCF_3 , OCF_2CF_3 , F , Cl , Br o I ;
 R^{68} es R^{69} , R^{70} , R^{71} o R^{72} ;
 30 R^{69} es fenilo, que está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{69A} ; R^{69A} es cicloalcano,
 cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
 R^{70} es heteroarilo, que está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{70A} ; R^{70A} es cicloalcano,
 cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
 R^{71} es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo, cada uno de los cuales está sin
 35 condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{71A} ; R^{71A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o
 heterocicloalqueno;
 R^{72} es alquilo, alquenilo o alquenilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con uno o dos o tres
 sustituyentes seleccionados independientemente entre R^{73} , OR^{73} , SR^{73} , $S(O)R^{73}$, SO_2R^{73} , $C(O)R^{73}$, $CO(O)R^{73}$,
 $OC(O)R^{73}$, $OC(O)OR^{73}$, NH_2 , NHR^{73} , $N(R^{73})_2$, $NHC(O)R^{73}$, $NR^{73}C(O)R^{73}$, $NHS(O)_2R^{73}$, $NR^{73}S(O)_2R^{73}$,
 40 $NHC(O)OR^{73}$, $NR^{73}C(O)OR^{73}$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{73}$, $NHC(O)N(R^{73})_2$, $NR^{73}C(O)NHR^{73}$, $NR^{73}C(O)N(R^{73})_2$,
 $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{73}$, $C(O)N(R^{73})_2$, $C(O)NHOH$, $C(O)NHOR^{73}$, $C(O)NHSO_2R^{73}$, $C(O)NR^{73}SO_2R^{73}$, SO_2NH_2 ,
 SO_2NHR^{73} , $SO_2N(R^{73})_2$, $C(O)H$, $C(O)OH$, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^{73}$, $C(N)N(R^{73})_2$, $CNOH$, $CNOCH_3$, OH , (O) , CN , N_3 ,
 NO_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , OCF_3 , OCF_2CF_3 , F , Cl , Br o I ;
 R^{73} es alquilo, alquenilo, alquenilo, fenilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o
 45 heterocicloalquenilo; y los restos representados por R^{69} , R^{70} y R^{71} están sin sustituir o sustituidos con uno o más
 sustituyentes seleccionados entre NH_2 , $C(O)NH_2$, $C(O)NHOH$, SO_2NH_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , $C(O)H$, $C(O)OH$, $C(N)NH_2$,
 OH , (O) , CN , N_3 , NO_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , OCF_3 , OCF_2CF_3 , F , Cl , Br o I .

La presente invención proporciona compuestos que tienen Fórmula I, que son

- 50 4-[4-(3,3-difenilprop-2-enil)piperazin-1-il]-N-[(3-nitrofenil)sulfonil]benzamida
 N-[(2-bromofenil)sulfonil]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)ciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)benzamida;
 N-[(3-bromofenil)sulfonil]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)ciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)benzamida;
 N-[(4-bromofenil)sulfonil]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)ciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)benzamida;
 55 4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[(3-nitrofenil)sulfonil]benzamida;
 4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-(fenilsulfonil)benzamida;
 2-(benciloxi)-4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[(3-nitrofenil)sulfonil]benzamida;
 4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[(3-nitrofenil)sulfonil]-2-(2-feniletoksi)benzamida;
 4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[(3-nitrofenil)sulfonil]-2-fenoxibenzamida;
 60 4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-2-fenoxi-N-(fenilsulfonil)benzamida;
 N-[(4-bromofenil)sulfonil]-4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}benzamida;
 4-[4-(1,1'-bifenil-4-ilmetil)-3-isopropilpiperazin-1-il]-N-(fenilsulfonil)benzamida;
 4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[(3-nitrofenil)sulfonil]-2-(feniltio)benzamida;
 2-(bencilamino)-4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[(3-nitrofenil)sulfonil]benzamida;
 65 2-bencil-4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[(3-nitrofenil)sulfonil]benzamida;
 4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[(4-nitrofenil)sulfonil]benzamida;

- 4-4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il)-N-[(4-hidroxifenil)sulfonil]benzamida;
 4-4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il)-N-[(3-nitrofenil)sulfonil]-2-(2-feniletil)benzamida;
 4-4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il)-N-[(4-fluorofenil)sulfonil]benzamida;
 4-4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il)-N-[(3-fluorofenil)sulfonil]benzamida;
 5 4-4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il)-N-[(3-nitrofenil)sulfonil]-2-(fenilsulfonil)benzamida;
 4-4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il)-N-[(4-nitrofenil)sulfonil]-2-fenoxibenzamida;
 4-4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il)-N-[(3-fluorofenil)sulfonil]-2-fenoxibenzamida;
 4-4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il)-N-[(4-fluorofenil)sulfonil]-2-fenoxibenzamida;
 4-4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il)-2-metoxi-N-[(3-nitrofenil)sulfonil]benzamida;
 10 4-4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il)-N-[(3-nitrofenil)sulfonil]-2-(fenilsulfonil)benzamida;
 4-4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il)-N-[(4-cloro-3-nitrofenil)sulfonil]-2-fenoxibenzamida;
 4-4-[(4'-cloro-3-[2-(dimetilamino)etoxi]-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-[(3-nitrofenil)sulfonil]
 benzamida;
 15 4-4-[(4'-cloro-3-[2-(dimetilamino)etoxi]-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-(fenilsulfonil)
 benzamida;
 4-4-[(2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-[(3-nitrofenil)sulfonil]
 benzamida;
 4-4-[(2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-(fenilsulfonil)benzamida;
 20 4-4-[(2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil]piperazin-1-il)-N-[(3-cianofenil)sulfonil]-2-(1H-indol-5-iloxi)
 benzamida;
 4-4-[(2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-[(3-(trifluorometil)fenil)
 sulfonil]benzamida;
 4-4-[(2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil]piperazin-1-il)-N-[(3-clorofenil)sulfonil]-2-(1H-indol-5-iloxi)
 benzamida;
 25 4-4-[(2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil]piperazin-1-il)-N-[(3-fluorofenil)sulfonil]-2-(1H-indol-5-iloxi)
 benzamida;
 4-4-[(2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-(2-naftilsulfonil)
 benzamida;
 4-4-[(2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-(isoquinolin-5-ilsulfonil)
 benzamida;
 30 4-4-[(4'-clorobifenil-2-il)metil]piperazin-1-il)-N-[(2-cloropiridin-3-il)sulfonil]benzamida;
 4-4-[(4'-clorobifenil-2-il)metil]piperazin-1-il)-N-[(3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il)sulfonil]benzamida;
 4-4-[(4'-clorobifenil-2-il)metil]piperazin-1-il)-N-[(6-cloro-1,1-dioxido-2H-1,2,4-benzotiadiazin-7-il)sulfonil]benzamida;
 4-4-[(4'-clorobifenil-2-il)metil]piperazin-1-il)-N-[(5-[etil(trifluoroacetil)amino]-1-naftil)sulfonil]benzamida;
 35 4-4-[(4'-clorobifenil-2-il)metil]piperazin-1-il)-N-[(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)sulfonil]benzamida;
 4-4-[(4'-clorobifenil-2-il)metil]piperazin-1-il)-N-[(2-oxo-2H-cromen-6-il)sulfonil]benzamida; y sales terapéuticamente
 aceptables de los mismos.

40 Otra realización se refiere a compuestos para tratar el cáncer de vejiga, cáncer de cerebro, cáncer de mama, cáncer de médula ósea, cáncer de cuello de útero, leucemia linfocítica crónica, cáncer colorrectal, cáncer de esófago, cáncer hepatocelular, leucemia linfoblástica, linfoma folicular, neoplasias linfoides originadas en los linfocitos T o en los linfocitos B, melanoma, leucemia mielógena, mieloma, cáncer oral, cáncer de ovario, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de próstata, cáncer de pulmón microcítico o cáncer de bazo, comprendiendo dicha composición un excipiente y una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la presente invención.

45 Otra realización se refiere a compuestos de la presente invención para su uso en un método para tratar el cáncer de vejiga, cáncer de cerebro, cáncer de mama, cáncer de médula ósea, cáncer de cuello de útero, leucemia linfocítica crónica, cáncer colorrectal, cáncer de esófago, cáncer hepatocelular, leucemia linfoblástica, linfoma folicular, neoplasias linfoides originadas en los linfocitos T o en los linfocitos B, melanoma, leucemia mielógena, mieloma, cáncer oral, cáncer de ovario, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de próstata, cáncer de pulmón microcítico o cáncer de bazo en un paciente,

50 Otra realización de la divulgación se refiere a un método para tratar el cáncer de vejiga, cáncer de cerebro, cáncer de mama, cáncer de médula ósea, cáncer de cuello de útero, leucemia linfocítica crónica, cáncer colorrectal, cáncer de esófago, cáncer hepatocelular, leucemia linfoblástica, linfoma folicular, neoplasias linfoides originadas en los linfocitos T o en los linfocitos B, melanoma, leucemia mielógena, mieloma, cáncer oral, cáncer de ovario, cáncer de pulmón no microcítico, leucemia linfocítica crónica, mieloma, cáncer de próstata, cáncer de pulmón microcítico o cáncer de bazo en un paciente, comprendiendo dicho método administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de Fórmula (I) y una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente terapéutico adicional o más de un agente terapéutico adicional.

Descripción detallada de la invención

65 Los restos variables en el presente documento se representan mediante identificadores (letras mayúsculas con superíndices numéricos y/o alfabéticos) y pueden estar reflejados específicamente.

sistema de anillo de hidrocarburo monocíclico o enlazado por puentes. El cicloalqueno monocíclico tiene cuatro, cinco, seis, siete u ocho átomos de carbono y cero heteroátomos. Los sistemas de anillo de cuatro miembros tienen un doble enlace, los sistemas de anillo de cinco o seis miembros tienen uno o dos dobles enlaces y los sistemas de anillo de siete u ocho miembros tienen uno, dos o tres dobles enlaces. Los ejemplos representativos de grupos cicloalqueno monocíclicos incluyen, pero sin limitación, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo y ciclooctenilo. El anillo de cicloalqueno monocíclico puede contener uno o dos puentes de alqueno, consistiendo cada uno, en uno, dos o tres átomos de carbono, que unen cada uno dos átomos de carbono no adyacentes del sistema de anillo. Los ejemplos representativos de grupos cicloalqueno bicíclicos incluyen, pero sin limitación, 4,5,6,7-tetrahidro-3aH-indeno octahidronaftalenilo y 1,6-dihidro-pentaleno. El cicloalqueno monocíclico y bicíclico puede estar unido al resto molecular precursor a través de cualquier átomo sustituible contenido dentro de los sistemas de anillo.

El término "cicloalquino" o "cicloalquinilo" o "cicloalquinileno", como se usa en el presente documento, se refiere a un sistema de anillo de hidrocarburo monocíclico o enlazado por puentes. El cicloalquinilo monocíclico tiene ocho o más átomos de carbono, cero heteroátomos y uno o más triples enlaces. El anillo de cicloalquinilo monocíclico puede contener uno o dos puentes de alqueno, consistiendo cada uno, en uno, dos o tres átomos de carbono, que unen cada uno dos átomos de carbono no adyacentes del sistema de anillo. El cicloalquinilo monocíclico y enlazado por puentes puede estar unido al resto molecular precursor a través de cualquier átomo sustituible contenido dentro de los sistemas de anillo.

El término "heteroareno" o "heteroarilo" o "heteroarileno", como se usa en el presente documento, se refiere a un anillo aromático de cinco miembros o seis miembros que tiene al menos un átomo de carbono y uno o más de un átomo de nitrógeno oxígeno o azufre seleccionados independientemente. Los heteroarenos de esta invención se conectan a través de cualquier átomo adyacente en el anillo, con la condición de que se mantengan las valencias apropiadas. Los ejemplos representativos de heteroarilo incluyen, pero sin limitación, furanilo (que incluye, pero sin limitarse al mismo, furan-2-ilo), imidazolilo (que incluye, pero sin limitarse al mismo, 1H-imidazol-1-ilo, isoxazolilo, isotiazolilo oxadiazolilo oxazolilo, piridinilo (por ejemplo, piridin-4-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo), piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirazolilo, pirrolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, tiazolilo, tienilo (que incluye, pero sin limitarse al mismo, tien-2-ilo, tian-3-ilo), triazolilo y triazinilo.

El término "heterocicloalcano" o "heterocicloalquilo" o "heterocicloalquiloxi", como se usa en el presente documento, se refiere a un anillo monocíclico o enlazado por puentes de tres, cuatro, cinco, seis, siete u ocho miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en O, N y S y cero dobles enlaces. El heterocicloalcano monocíclico y enlazado por puentes se conecta al resto molecular precursor a través de cualquier átomo de carbono sustituible o cualquier átomo de nitrógeno sustituible contenido dentro de los anillos. Los heteroátomos de nitrógeno y azufre en los anillos heterociclos pueden oxidarse opcionalmente y los átomos de nitrógeno pueden cuaternizarse opcionalmente. Los ejemplos representativos de grupos heterocicloalcano incluyen, pero sin limitación, Los ejemplos representativos de grupos heterocicloalcano incluyen, pero sin limitación, morfolinilo tetrahidropiranilo, pirrolidinilo, piperidinilo, dioxolanilo, tetrahidrofuranilo, tiomorfolinilo, dioxanilo, tetrahidrotienilo, tetrahidrotiopiranilo, oxetanilo, piperazinilo, imidazolidinilo, azetidina, azepanilo, aziridinilo, diazepanilo, ditiolanilo, ditanilo, isoxazolidinilo, isotiazolidinilo, oxadiazolidinilo, oxazolidinilo, pirazolidinilo, tetrahidrotienilo, tiadiazolidinilo, tiazolidinilo, tiomorfolinilo, tritanilo y tritanilo.

El término "heterocicloalcano" o "heterocicloalqueno" o "heterocicloalquenileno", como se usa en el presente documento, se refiere a un anillo monocíclico o enlazado por puentes de tres, cuatro, cinco, seis, siete u ocho miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en O, N y S y uno o más dobles enlaces. El heterocicloalqueno monocíclico y enlazado por puentes se conecta al resto molecular precursor a través de cualquier átomo de carbono sustituible o cualquier átomo de nitrógeno sustituible contenido dentro de los anillos. Los heteroátomos de nitrógeno y azufre en los anillos heterociclos pueden oxidarse opcionalmente y los átomos de nitrógeno pueden cuaternizarse opcionalmente. Los ejemplos representativos de grupos heterocicloalqueno incluyen, pero sin limitación, tetrahidrooxocinilo, 1,4,5,6-tetrahidropiridazinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, dihidropiranilo, imidazolinilo, isotiazolinilo, oxadiazolinilo, isoxazolinilo, oxazolinilo, piranilo, pirazolinilo, pirrolinilo, tiadiazolinilo, tiazolinilo y tiopiranilo.

El término "fenileno", como se usa en el presente documento, se refiere a un radical divalente formado por la retirada de un átomo de hidrógeno de un fenilo.

El término "espiroalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a alqueno, estando ambos extremos del mismo unidos al mismo átomo de carbono y se ilustra por espiroalquilo-C₂, espiroalquilo-C₃, espiroalquilo-C₄, espiroalquilo-C₅, espiroalquilo-C₆, espiroalquilo-C₇, espiroalquilo-C₈, espiroalquilo-C₉ y similares.

El término "espiroheteroalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a espiroalquilo que tiene uno o dos restos CH₂ reemplazados por O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ o NH seleccionados independientemente y uno o dos restos CH sin reemplazar o reemplazados por N.

El término "espiroheteroalqueno", como se usa en el presente documento, se refiere a espiroalqueno que tiene uno

o dos restos CH₂ reemplazados por O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ o NH seleccionados independientemente y uno o dos restos CH sin reemplazar o reemplazados por N y también se refiere a espiroalqueno, que tiene uno o dos restos CH₂ sin reemplazar o reemplazados por O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ o NH seleccionados independientemente y uno o dos restos CH reemplazados por N.

5 El término, "espirociclo", como se usa en el presente documento, se refiere a dos sustituyentes en el mismo átomo de carbono, que, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo de cicloalcano, heterocicloalcano, cicloalqueno o heterocicloalqueno.

10 La expresión "espiroalquilo C₁-C₅", como se usa en el presente documento, se refiere a espiroalquilo-C₂, espiroalquilo-C₃, espiroalquilo-C₄ y espiroalquilo-C₅.

La expresión "espiroalquilo-C₂", como se usa en el presente documento, se refiere a et-1,2-ileno, estando ambos extremos del mismo reemplazados por átomos de hidrógeno del mismo resto CH₂.

15 La expresión "espiroalquilo-C₃", como se usa en el presente documento, se refiere a prop-1,3-ileno, estando ambos extremos del mismo reemplazados por átomos de hidrógeno del mismo resto CH₂.

20 La expresión "espiroalquilo-C₄", como se usa en el presente documento, se refiere a but-1,4-ileno, estando ambos extremos del mismo reemplazados por átomos de hidrógeno del mismo resto CH₂.

La expresión "espiroalquilo-C₅", como se usa en el presente documento, se refiere a pent-1,5-ileno, estando ambos extremos del mismo reemplazados por átomos de hidrógeno del mismo resto CH₂.

25 La expresión "espiroalquilo-C₆", como se usa en el presente documento, se refiere a hex-1,6-ileno, estando ambos extremos del mismo reemplazados por átomos de hidrógeno del mismo resto CH₂.

La expresión "grupo protector de NH", tal como se usa en el presente documento, significa tricloroetoxicarbonilo, tribromoetoxicarbonilo, benciloxicarbonilo, para-nitrobencilcarbonilo orto-bromohexiloxicarbonilo, cloroacetilo, 30 dicloroacetilo, tricloroacetilo, trifluoroacetilo, fenilacetilo, formilo, acetilo, benzoilo, *terc*-amiloxicarbonilo, *terc*-butoxicarbonilo, para-metoxibenciloxicarbonilo, 3,4-dimetoxibenciloxicarbonilo, 4-(fenilazo)benciloxicarbonilo, 2-furfuriloxicarbonilo, difenilmetoxicarbonilo, 1,1-dimetilpropoxi-carbonilo, isopropoxicarbonilo, ftaloilo, succinilo, alanilo, leucilo, 1-adamantiloxicarbonilo, 8-quinoliloxicarbonilo, bencilo, difenilmetilo, trifenilmetilo, 2-nitrofeniltio, metanosulfonilo, para-toluenosulfonilo, N,N-dimetilaminometileno, bencilideno, 2-hidroxibencilideno, 35 2-hidroxi-5-clorobencilideno, 2-hidroxi-1-naftil-metileno, 3-hidroxi-4-piridilmetileno, ciclohexilideno, 2-etoxicarbonilciclohexilideno, 2-etoxicarbonilciclopentilideno, 2-acetilciclohexilideno, 3,3-dimetil-5-oxiciclo-hexilideno, difenilfosforilo, dibencilfosforilo, 5-metil-2-oxo-2H-1,3-dioxol-4-il-metilo, trimetilsililo, trietilililo y trifenilsililo.

La expresión "grupo protector de C(O)OH", tal como se usa en el presente documento, significa metilo, etilo, n-propilo, 40 isopropilo, 1,1-dimetil-propilo, n-butilo, *terc*-butilo, fenilo, naftilo, bencilo, difenilmetilo, trifenilmetilo, para-nitrobencilo, para-metoxibencilo, bis(pata-metoxifenil)metilo, acetilmetilo, benzoilmetilo, para-nitrobenzoilmetilo, para-bromobenzoilmetilo, para-metanosulfonoilbenzoilmetilo, 2-tetrahidropiraniol 2-tetrahidrofuranilo, 2,2,2-tricloroetilo, 2-(trimetilsilil)etilo, acetoximetilo, propioniloximetilo, pivaloiloximetilo, ftalimidometilo, succinimidometilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, metoximetilo, metoxietoximetilo, 2-(trimetilsilil)etoximetilo, benciloximetilo, 45 metiltiometilo, 2-metiltoetilo, feniltiometilo, 1,1-dimetil-2-propenilo, 3-metil-3-butenilo, alilo, trimetilsililo, trietilililo, triisopropilsililo, dietilisopropilsililo, *terc*-butildimetilsililo, *terc*-butildifenilsililo, difenilmetilsililo y *terc*-butilmetoxifenilsililo.

La expresión "grupo protector de OH u SH", tal como se usa en el presente documento, significa benciloxicarbonilo, 4-nitrobenciloxicarbonilo, 4-bromobenciloxicarbonilo, 4-metoxibenciloxicarbonilo, 3,4-dimetoxibenciloxicarbonilo, 50 metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, *terc*-butoxicarbonilo, 1,1-dimetilpropoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, isobutiloxicarbonilo, difenilmetoxicarbonilo, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, 2,2,2-tribromoetoxicarbonilo, 2-(trimetilsilil)etoxicarbonilo, 2-(fenil-sulfonil)etoxicarbonilo, 2-(trifenilfosfonio)etoxicarbonilo, 2-furfuriloxicarbonilo, 1-adamantiloxicarbonilo, viniloxiarbonilo, aliloxicarbonilo, S-benciltiocarbonilo, 4-etoxi-1-naftiloxicarbonilo, 8-quinoliloxicarbonilo, acetilo, formilo, cloroacetilo, dicloroacetilo, tricloroacetilo, trifluoroacetilo, metoxiacetilo, fenoxiacetilo, pivaloilo, benzoilo, metilo, *terc*-butilo, 2,2,2-tricloroetilo, 2-trimetilsililetilo, 1,1-dimetil-2-propenilo, 3-metil-3-butenilo, alilo, bencil (fenilmetilo), para-metoxibencilo, 3,4-dimetoxibencilo, difenilmetilo, trifenilmetilo, tetrahidrofurfurilo, tetrahidropiraniol, tetrahidrotiropiraniol, metoximetilo, metiltiometilo, benciloximetilo, 55 2-metoxietoximetilo, 2,2,2-tricloro-etoximetilo, 2-(trimetilsilil)etoximetilo, 1-etoxietilo, metanosulfonilo, para-toluenosulfonilo, trimetilsililo, trietilililo, triisopropilsililo, dietilisopropilsililo, *terc*-butildimetilsililo, *terc*-butildifenilsililo, difenilmetilsililo y *terc*-butilmetoxifenilsililo.

Compuestos

65 Pueden existir isómeros geométricos en los presentes compuestos. Los compuestos de esta divulgación pueden contener dobles enlaces carbono-carbono o dobles enlaces carbono-nitrógeno en la configuración E o Z, donde el término "E" representa los sustituyentes de orden superior en los lados opuestos del doble enlace carbono-carbono o

carbono-nitrógeno, y el término "Z" representa los sustituyentes de orden superior en el mismo lado el doble enlace carbono-carbono o carbono-nitrógeno, tal como se determina por las reglas de prioridad de Cahn-Ingold-Prelog. Los compuestos de la presente invención también pueden existir en forma de una mezcla de isómeros "E" y "Z". Los sustituyentes alrededor de un cicloalquilo o heterocicloalquilo se designan como configuración cis o trans.

5 Adicionalmente, la invención contempla los diferentes isómeros y sus mezclas resultantes de la disposición de sustituyentes alrededor de un sistema de anillo tipo adamantano. Dos sustituyentes alrededor de un único anillo dentro de un sistema de anillo tipo adamantano se distinguen por estar en configuración relativa E o Z. Para ejemplos, véase C.D. Jones, M. Kaselj, R. N. Salvatore, W. J. le Noble *J. Org. Chem.* 1998, 63, 2758-2760 y E. L. Eliel, y S.H. Wilen. (1994) *Stereochemistry of Organic Compounds*. Nueva York, NY). John Wiley & Sons, Inc.

10 Los compuestos de esta divulgación pueden contener átomos de carbono sustituidos de manera asimétrica en la configuración R o S, donde los términos "R" y "S" son como se definen por las Recomendaciones de la IUPAC de 1974 en su sección E, *Estereoquímica básica*, *Pure Appl. Chem.* (1976) 45, 13-10. Los compuestos que tienen átomos de carbono sustituidos de manera asimétrica con idénticas cantidades de configuraciones R y S son racémicos respecto a aquellos átomos de carbono. Los átomos con un exceso de una configuración con respecto a la otra se asignan a la configuración presente con mayor porcentaje, preferentemente un exceso de aproximadamente 85 % - 90 %, más preferentemente un exceso de aproximadamente 95 %-99 % y aún más preferentemente un exceso de más de aproximadamente 99 %. Por consiguiente, la presente invención incluye mezclas racémicas, estereoisómeros relativos y absolutos y mezclas de estereoisómeros relativos y absolutos.

20 *Compuestos enriquecidos o marcados isotópicamente*

Los compuestos de la divulgación pueden existir en una forma marcada o enriquecida con isótopos que contienen uno o más átomos que tienen una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que se encuentra con mayor abundancia en la naturaleza. Los isótopos pueden ser isótopos radiactivos o no radioactivos. Los isótopos de átomos tales como el hidrógeno, carbono, fósforo, azufre, flúor, cloro y yodo incluyen, pero sin limitación, ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl y ^{125}I . Los compuestos que contienen isótopos diferentes de estos y/u otros átomos están incluidos en el alcance de la presente invención.

30 En otra realización, los compuestos marcados con un isótopo contienen los isótopos de deuterio (^2H), tritio (^3H) o ^{14}C . Los compuestos marcados con isótopos de la presente invención pueden prepararse por los métodos generales bien conocidos para los expertos en la materia. Dichos compuestos marcados con isótopos pueden prepararse de manera conveniente realizando los procedimientos divulgados en los Ejemplos divulgados en el presente documento y en los Esquemas, sustituyendo un reactivo marcado con isótopo fácilmente disponible por un reactivo no marcado. En algunos casos, los compuestos se pueden tratar con reactivos marcados isotópicamente para intercambiar un átomo normal por su isótopo, por ejemplo, se puede intercambiar hidrógeno por deuterio por acción de un ácido deuterio, tal como $\text{D}_2\text{SO}_4/\text{D}_2\text{O}$. Además de lo anterior, se divulgan procedimientos y compuestos intermedios relevantes, por ejemplo, en Lizondo, *J et al.*, *Drugs Fut*, 21(11), 1116 (1996); Brickner, S J *et al.*, *J Med Chem*, 39(3), 673 (1996); Mallasham, B *et al.*, *Org Lett*, 5(7), 963 (2003); publicaciones PCT WO1997010223, WO2005099353, WO1995007271, WO2006008754; las patentes de los Estados Unidos N° 7538189, 7534814; 7531685; 7528131; 7521421; 7514068; 7511013; y en las publicaciones de solicitud de patente de los Estados Unidos N° 20090137457; 20090131485, 20090131363; 20090118238; 20090111840; 20090105338; 20090105307; 20090105147; 20090093422; 20090088416; y 20090082471.

45 Los compuestos marcados con isótopos de la divulgación pueden usarse como patrones para determinar la eficacia de los inhibidores de Bcl-2 en los ensayos de unión. Los compuestos que contienen isótopos se han usado en la investigación farmacéutica para investigar el comportamiento metabólico *in vivo* de los compuestos mediante evaluación del mecanismo de acción y la ruta metabólica del compuesto parental no marcado con isótopos (Blake et al., *J. Pharm. Sci.* 64, 3, 367-391 (1975)). Dichos estudios metabólicos con importantes en el diseño de fármacos terapéuticos seguros y eficaces, bien porque el compuesto *in vivo* administrado al paciente o bien porque los metabolitos producidos procedentes del compuesto progenitor han demostrado ser tóxicos o carcinógenos (Foster et al., *Advances in Drug Research* Vol. 14, págs. 2-36, Academic Press, Londres, 1985; Kato et al., *J. Labelleel Comp. Radiopharmaceut.*, 36(10):927-932 (1995); Kushner et al., *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 77, 79-88 (1999).

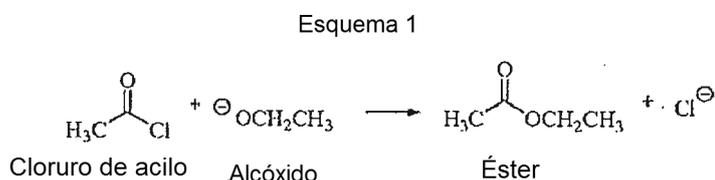
55 Además, los fármacos que contienen isótopos no radioactivos, tales como los fármacos deuterados denominados "fármacos pesados" pueden utilizarse en el tratamiento de enfermedades y afecciones relacionadas con la actividad de Bcl-2. El aumento del contenido en un isótopo presente en un compuesto por encima de su abundancia natural se denomina enriquecimiento. Los ejemplos de la cantidad de enriquecimiento incluyen desde aproximadamente 0,5, 1,2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 16, 21,25, 29, 33, 37, 42, 46, 50, 54, 58, 63, 67, 71, 75, 79, 84, 88, 92, 96, a aproximadamente 60 100 mol %. La sustitución de hasta aproximadamente un 15 % de los átomo normales con un isótopo pesado se ha efectuado y mantenido durante un periodo de días a semanas en mamíferos, incluyendo roedores y perros, observándose mínimos efectos adversos (Czajka D M y Finkel A J, *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1960 84: 770; Thomson J F, *Ann. New York Acad. Sci* 1960 84: 736; Czajka D M et al., *Am. J. Physiol.* 1961201: 357). No se ha encontrado que la sustitución aguda de una cantidad tan importante como el 15%-23% en los fluidos humanos por deuterio ocasione 65 toxicidad (Blagojevic N et al., en "Dosimetry & Treatment Planning por Neutron Capture Therapy", Zamenhof R, Solares G y Harling O Eds. 1994. *Advanced Medical Publishing*, Madison Wis. págs.125-134; *Diabetes Metab.* 23: 251

(1997)).

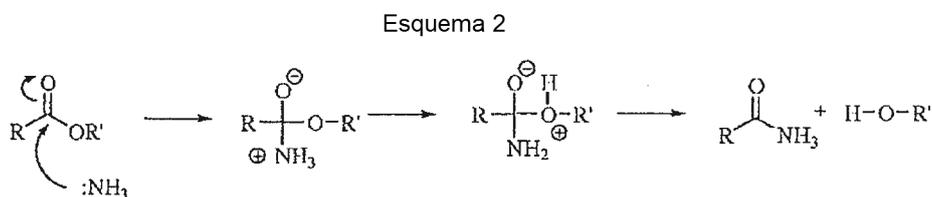
- El marcado isotópico de un fármaco puede alterar sus propiedades fisicoquímicas, tales como el pKa y la solubilidad en lípidos. Estos efectos y alteraciones pueden afectar a la respuesta farmacodinámica de la molécula del fármaco si la sustitución isotópica afecta a una región implicada en la interacción ligando-receptor. Aunque algunas de las propiedades físicas de una molécula marcada isotópicamente de manera estable son diferentes de las de aquellas de una no marcada, las propiedades químicas y biológicas son las mismas, con una excepción importante: debido a la masa aumentada del isótopo pesado, cualquier enlace que implique al isótopo pesado y otro átomo será más fuerte que el mismo enlace entre el isótopo ligero y ese átomo. Por consiguiente, la incorporación de un isótopo en un sitio de metabolismo o de transformación enzimática hará que dichas reacciones sean más lentas, potencialmente alterando el perfil farmacocinético o la eficacia en relación al compuesto no isotópico.

Amidas, Ésteres

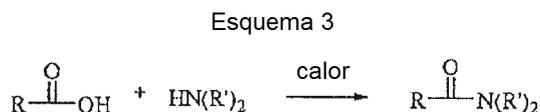
- 15 Pueden prepararse ésteres a partir de sustratos de fórmula (I) que contienen un grupo hidroxilo o un grupo carboxilo mediante métodos generales conocidos por las personas expertas en la materia. Las reacciones típicas de estos compuestos son sustituciones que reemplazan uno de los heteroátomos por otro átomo, por ejemplo:



- 20 Las amidas pueden prepararse a partir de sustratos de fórmula (I) que contienen un grupo amino o un grupo carboxilo de una manera similar. Los ésteres también pueden hacerse reaccionar con aminas o amoniaco para formar amidas.

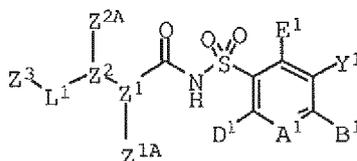


- 25 Otro modo de preparar amidas a partir de compuestos de fórmula (I) es calentar juntos ácidos carboxílicos y aminas.



- 30 En los Esquemas 2 y 3 anteriores, R y R' son independientemente sustratos de fórmula (I), alquilo o hidrógeno.
- Los grupos adecuados para A¹, B¹, D¹, E¹, Y¹, L¹, Z^{1A}, Z^{2A}, Z¹, Z² y Z³ en compuestos de Fórmula (I) se seleccionan independientemente. Las realizaciones descritas de la presente divulgación pueden combinarse. Tal combinación se contempla y está dentro del alcance de la presente invención. Por ejemplo, se contempla que las realizaciones para cualquiera de A¹, B¹, D¹, E¹, Y¹, L¹, Z^{1A}, Z^{2A}, Z¹, Z² y Z³ pueden combinarse con realizaciones definidas para cualquier otro de A¹, B¹, D¹, E¹, Y¹, L¹, Z^{1A}, Z^{2A}, Z¹, Z² y Z³.

Una realización de esta divulgación se refiere a compuestos o sales terapéuticamente aceptables, profármacos, metabolitos o sales de profármacos de los mismos, que son útiles como inhibidores de las proteínas Bcl-2 antiapoptóticas, los compuestos que tienen Fórmula (I)



(I),

5

donde

A^1 es N o $C(A^2)$;

10 A^2 , B^1 , D^1 , E^1 e Y^1 se seleccionan independientemente entre H, OH, F, Cl, Br, I, CN, CF_3 , $C(O)OH$, $C(O)NH_2$, $C(O)OR^{1A}$;

NO_2 , OCF_3 , CF_2CF_3 , OCF_2CF_3 , NH_2 , $C(O)NH_2$, $NR^1C(O)R^1$, $NR^1S(O)_2R^1$, $NR^1C(O)OR^1$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^1$, $NHC(O)N(R^1)_2$, $C(O)NHOH$, $C(O)NHOR^1$, $C(O)NHSO_2R^1$, SO_2NH_2 , $C(O)H$, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^1$, $C(N)N(R^1)_2$, $CNOH$, $CNOCH_3$, N_3 o $NHS(O)R^1$;

15

o
 E^1 y Y^1 , junto con los átomos a los que están unidos, son benceno, naftileno, heteroareno, cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

y A^2 , B^1 y D^1 se seleccionan independientemente entre H, OH, F, Cl, Br, I, CN, CF_3 , $C(O)OH$, $C(O)NH_2$, $C(O)OR^{1A}$, NO_2 , OCF_3 , CF_2CF_3 , OCF_2CF_3 , NH_2 , $C(O)NH_2$, $NR^1C(O)R^1$, $NR^1S(O)_2R^1$, $NR^1C(O)OR^1$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^1$, $NHC(O)N(R^1)_2$, $C(O)NHOH$, $C(O)NHOR^1$, $C(O)NHSO_2R^1$, SO_2NH_2 , $C(O)H$, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^1$, $C(N)N(R^1)_2$, $CNOH$, $CNOCH_3$, N_3 o $NHS(O)R^1$;

20

o
 Y^1 y B^1 , junto con los átomos a los que están unidos, son benceno, naftileno, heteroareno, cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno; y

25 A^2 , D^1 y E^1 se seleccionan independientemente entre H, OH, F, Cl, Br, I, CN, CF_3 , $C(O)OH$, $C(O)NH_2$, $C(O)OR^{1A}$, NO_2 , OCF_3 , CF_2CF_3 , OCF_2CF_3 , NH_2 , $C(O)NH_2$, $NR^1C(O)R^1$, $NR^1S(O)_2R^1$, $NR^1C(O)OR^1$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^1$, $NHC(O)N(R^1)_2$, $C(O)NHOH$, $C(O)NHOR^1$, $C(O)NHSO_2R^1$, SO_2NH_2 , $C(O)H$, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^1$, $C(N)N(R^1)_2$, $CNOH$, $CNOCH_3$, N_3 o $NHS(O)R^1$;

25

o
 A^2 , D^1 y E^1 se seleccionan independientemente entre H, OH, F, Cl, Br, I, CN, CF_3 , $C(O)OH$, $C(O)NH_2$, $C(O)OR^{1A}$, NO_2 , OCF_3 , CF_2CF_3 , OCF_2CF_3 , NH_2 , $C(O)NH_2$, $NR^1C(O)R^1$, $NR^1S(O)_2R^1$, $NR^1C(O)OR^1$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^1$, $NHC(O)N(R^1)_2$, $C(O)NHOH$, $C(O)NHOR^1$, $C(O)NHSO_2R^1$, SO_2NH_2 , $C(O)H$, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^1$, $C(N)N(R^1)_2$, $CNOH$, $CNOCH_3$, N_3 o $NHS(O)R^1$;

30

o
 A^2 y B^1 , junto con los átomos a los que están unidos, son benceno, naftileno, heteroareno, cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno; y

35 D^1 , E^1 e Y^1 se seleccionan independientemente entre H, OH, F, Cl, Br, I, CN, CF_3 , $C(O)OH$, $C(O)NH_2$, $C(O)OR^{1A}$, NO_2 , OCF_3 , CF_2CF_3 , OCF_2CF_3 , NH_2 , $C(O)NH_2$, $NR^1C(O)R^1$, $NR^1S(O)_2R^1$, $NR^1C(O)OR^1$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^1$, $NHC(O)N(R^1)_2$, $C(O)NHOH$, $C(O)NHOR^1$, $C(O)NHSO_2R^1$, SO_2NH_2 , $C(O)H$, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^1$, $C(N)N(R^1)_2$, $CNOH$, $CNOCH_3$, N_3 o $NHS(O)R^1$;

35

o
 A^2 y D^1 , junto con los átomos a los que están unidos, son benceno, naftileno, heteroareno, cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

40 y B^1 , E^1 e Y^1 se seleccionan independientemente entre H, OH, F, Cl, Br, I, CN, CF_3 , $C(O)OH$, $C(O)NH_2$, $C(O)OR^{1A}$, NO_2 , OCF_3 , CF_2CF_3 , OCF_2CF_3 , NH_2 , $C(O)NH_2$, $NR^1C(O)R^1$, $NR^1S(O)_2R^1$, $NR^1C(O)OR^1$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^1$, $NHC(O)N(R^1)_2$, $C(O)NHOH$, $C(O)NHOR^1$, $C(O)NHSO_2R^1$, SO_2NH_2 , $C(O)H$, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^1$, $C(N)N(R^1)_2$, $CNOH$, $CNOCH_3$, N_3 o $NHS(O)R^1$;

40

R^1 es R^2 , R^3 , R^4 o R^5 ;

R^{1A} es cicloalquilo, cicloalquenilo o cicloalquinilo;

45

R^2 es fenilo, que está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{2A} ;

R^{2A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

R^3 es heteroarilo, que está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{3A} ;

R^{3A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

50

R^4 es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo, cada uno de los cuales está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{4A} ;

R^{4A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

50

R^5 es alquilo, alquenilo o alquinilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con uno o dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre R^6 , $NC(R^{6A})(R^{6B})$, R^7 , OR^7 , SR^7 , $S(O)R^7$, SO_2R^7 , NHR^7 , $N(R^7)_2$, $C(O)R^7$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^7$, $C(O)N(R^7)_2$, $NHC(O)R^7$, $NR^7C(O)R^7$, $NHSO_2R^7$, $NHC(O)OR^7$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^7 , $SO_2N(R^7)_2$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^7$, $NHC(O)CH(CH_3)NHC(O)CH(CH_3)NH_2$, $NHC(O)CH(CH_3)NHC(O)CH(CH_3)NHR^1$, OH, (O), $C(O)OH$, (O), N_3 , CN, NH_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , F, Cl, Br o I;

55

R^6 es espiroalquilo C_2 - C_5 , cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con OH, (O), N_3 , CN, CF_3 , CF_2CF_3 , F, Cl, Br, I, NH_2 , $NH(CH_3)$ o $N(CH_3)_2$;

R^{6A} y R^{6B} se seleccionan independientemente entre alquilo o, junto con el N al que están unidos, R^{6C} ;

- R^{6C} es aziridin-1-ilo, azetidín-1-ilo, pirrolidin-1-il o piperidin-1-ilo, teniendo cada uno un resto CH_2 sin reemplazar o reemplazado por O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ o NH;
- R^7 es R^8 , R^9 , R^{10} o R^{11} ;
- R^8 es fenilo, que está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{8A} ;
- 5 R^{8A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- R^9 es heteroarilo, que está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{9A} ;
- R^{9A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- R^{10} es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo, cada uno de los cuales está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{10A} ;
- 10 R^{10A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- R^{11} es alquilo, alquenilo o alquinilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con uno o dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre R^{12} , OR¹², SR¹², S(O)R¹², SO₂R¹², C(O)R¹², CO(O)R¹², OC(O)R¹², OC(O)OR¹², NH₂, NHR¹², N(R¹²)₂, NHC(O)R¹², NR¹²C(O)R¹², NHS(O)₂R¹², NR¹²S(O)₂R¹², NHC(O)OR¹², NR¹²C(O)OR¹², NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR¹², NHC(O)N(R¹²)₂, NR¹²C(O)NHR¹², NR¹²C(O)N(R¹²)₂, C(O)NH₂, C(O)NHR¹², C(O)N(R¹²)₂, C(O)NHOH, C(O)NHOR¹², C(O)NHSO₂R¹², C(O)NR¹²SO₂R¹², SO₂NH₂, SO₂NHR¹², SO₂N(R¹²)₂, C(O)H, C(O)OH, C(N)NH₂, C(N)NHR¹², C(N)N(R¹²)₂, CNOH, CNOCH₃, OH, (O), CN, N₃, NO₂, CF₃, CF₂CF₃, OCF₃CF₃, F, Cl, Br o I;
- 15 R^{12} es R^{13} , R^{14} , R^{15} o R^{16} , R^{13} es fenilo, que está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{13A} ;
- R^{13A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- 20 R^{14} es heteroarilo, que está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{14A} ;
- R^{14A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- R^{15} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno, cada uno de los cuales está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{15A} ;
- R^{15A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- 25 R^{16} es alquilo, alquenilo o alquinilo;
- Z^1 es R^{26} o R^{27} ;
- Z^2 es R^{28} , R^{29} o R^{30} ;
- Z^{1A} y Z^{2A} están ambos ausentes o se toman juntos para formar CH_2 , CH_2CH_2 o Z^{12A} ;
- Z^{12A} es alqueno C_2-C_6 que tiene uno o dos restos CH_2 reemplazados por NH, N(CH₃), S, S(O) o SO₂;
- 30 L^1 es un R^{37} , OR³⁷, SR³⁷, S(O)R³⁷, SO₂R³⁷, C(O)R³⁷, CO(O)R³⁷, OC(O)R³⁷, OC(O)OR³⁷, NHR³⁷, C(O)NH, C(O)NR³⁷, C(O)NHOR³⁷, C(O)NHSO₂R³⁷, SO₂NH, SO₂NHR³⁷, C(N)NH, C(N)NHR³⁷;
- R^{26} es fenileno que está sin condensar o condensado con benceno o heteroareno o R^{26A} ;
- R^{26A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- R^{27} es heteroarileno, que está sin condensar o condensado con benceno o heteroareno o R^{27A} ;
- 35 R^{27A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- R^{28} es fenileno, que está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{28A} ;
- R^{28A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- R^{29} es heteroarileno, que está sin condensar o condensado con benceno o heteroareno o R^{29A} ;
- R^{29A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- 40 R^{30} es cicloalquileno, cicloalquenilo, heterocicloalquileno o heterocicloalquenileno, cada uno de los cuales está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{30A} ;
- R^{30A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- R^{37} es un enlace o R^{37A} ;
- R^{37A} es alquileno, alquenileno o alquinileno, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con uno o dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre R^{37B} , OR^{37B}, SR^{37B}, S(O)R^{37B}, SO₂R^{37B}, C(O)R^{37B}, CO(O)R^{37B}, OC(O)R^{37B}, OC(O)OR^{37B}, NH₂, NHR^{37B}, N(R^{37B})₂, NHC(O)R^{37B}, NR^{37B}C(O)R^{37B}, NHS(O)₂R^{37B}, NR^{37B}S(O)₂R^{37B}, NHC(O)OR^{37B}, NR^{37B}C(O)OR^{37B}, NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR^{37B}, NHC(O)N(R^{37B})₂, NR^{37B}C(O)NHR^{37B}, NR^{37B}C(O)N(R^{37B})₂, C(O)NH₂, C(O)NHR^{37B}, C(O)N(R^{37B})₂, C(O)NHOH, C(O)NHOR^{37B}, C(O)NHSO₂R^{37B}, C(O)NR^{37B}SO₂R^{37B}, SO₂NH₂, SO₂NHR^{37B}, SO₂N(R^{37B})₂, C(O)H, C(O)OH, C(N)NH₂, C(N)NHR^{37B}, C(N)N(R^{37B})₂, CNOH, CNOCH₃, OH, (O), CN, N₃, NO₂, CF₃, CF₂CF₃, OCF₃, OCF₂CF₃, F, Cl, Br o I;
- 50 R^{37B} es alquilo, alquenilo, alquinilo, fenilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo;
- Z^3 es R^{38} , R^{39} o R^{40} ;
- R^{38} es fenilo, que está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{38A} ;
- 55 R^{38A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- R^{39} es heteroarilo, que está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{39A} ;
- R^{39A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- R^{40} es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo, cada uno de los cuales está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{40A} ;
- 60 R^{40A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- donde los restos representados por R^{26} y R^{27} están sin sustituir o sustituidos, (es decir, si Z^{1A} y Z^{2A} están ausentes) o adicionalmente sin sustituir o adicionalmente sustituido (es decir, si Z^{1A} y Z^{2A} están presentes) con uno o más sustituyentes R^{41} , OR⁴¹, SR⁴¹, S(O)R⁴¹, SO₂R⁴¹, C(O)R⁴¹, CO(O)R⁴¹, OC(O)R⁴¹, OC(O)OR⁴¹, NH₂, NHR⁴¹, N(R⁴¹)₂, NHC(O)R⁴¹, NR⁴¹C(O)R⁴¹, NHS(O)₂R⁴¹, NR⁴¹S(O)₂R⁴¹, NHC(O)OR⁴¹, NR⁴¹C(O)OR⁴¹, NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR⁴¹, NHC(O)N(R⁴¹)₂, NR⁴¹C(O)NHR⁴¹, NR⁴¹C(O)N(R⁴¹)₂, C(O)NH₂, C(O)NHR⁴¹, C(O)N(R⁴¹)₂, C(O)NHOH, C(O)NHOR⁴¹, C(O)NHSO₂R⁴¹, C(O)NR⁴¹SO₂R⁴¹, SO₂NH₂, SO₂NHR⁴¹, SO₂N(R⁴¹)₂, C(O)H, C(O)OH,
- 65

- C(N)NH₂, C(N)NHR⁴¹, C(N)N(R⁴¹)₂, CNOH, CNOCH₃, OH, (O), CN, N₃, NO₂, CF₃, CF₂CF₃, OCF₃, OCF₂CF₃, F, Cl, Br o I;
R⁴¹ es R⁴², R⁴³, R⁴⁴ o R⁴⁵;
- 5 R⁴² es fenilo, que está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{42A};
R^{42A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
R⁴³ es heteroarilo, que está sin condensar o condensado con benceno o R^{43A};
R^{43A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
R⁴⁴ es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo, cada uno de los cuales está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{44A};
- 10 R^{44A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
R⁴⁵ es alquilo, alquenilo o alquinilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre R⁴⁶, OR⁴⁶, SR⁴⁶, S(O)R⁴⁶, SO₂R⁴⁶, C(O)R⁴⁶, CO(O)R⁴⁶, OC(O)R⁴⁶, OC(O)OR⁴⁶, NH₂, NHR⁴⁶, N(R⁴⁶)₂, NHC(O)R⁴⁶, NR⁴⁶C(O)R⁴⁶, NHS(O)₂R⁴⁶, NR⁴⁶S(O)₂R⁴⁶, NHC(O)OR⁴⁶, NR⁴⁶C(O)OR⁴⁶, NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR⁴⁶, NHC(O)N(R⁴⁶)₂, NR⁴⁶C(O)NHR⁴⁶, NR⁴⁶C(O)N(R⁴⁶)₂, C(O)NH₂, C(O)NHR⁴⁶, C(O)N(R⁴⁶)₂, C(O)NHOH, C(O)NHOR⁴⁶, C(O)NHSO₂R⁴⁶, C(O)NR⁴⁶SO₂R⁴⁶, SO₂NH₂, SO₂NHR⁴⁶, SO₂N(R⁴⁶)₂, C(O)H, C(O)OH, C(N)NH₂, C(N)NHR⁴⁶, C(N)N(R⁴⁶)₂, CNOH, CNOCH₃, OH, (O), CN, N₃, NO₂, CF₃, CF₂CF₃, OCF₃, OCF₂CF₃, F, Cl, Br o I;
R⁴⁶ es alquilo, alquenilo, alquinilo, R⁴⁷, R⁴⁸ o R⁴⁹;
- 20 R⁴⁷ es fenilo, que está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{47A};
R^{47A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
R⁴⁸ es heteroarilo, que está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{48A};
R^{48A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
R⁴⁹ es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo, cada uno de los cuales está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{49A};
- 25 R^{49A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
donde los restos cíclicos representados por E¹ e Y¹ juntos, Y¹ y B¹ juntos, A² y D¹ juntos, R^{1A}, R², R^{2A}, R³, R^{3A}, R⁴, R^{4A}, R⁶, R^{6C}, R⁸, R^{8A}, R⁹, R^{9A}, R¹⁰, R^{10A}, R¹³, R^{13A}, R¹⁴, R^{14A}, R¹⁵, R^{15A}, R²⁸, R^{28A}, R²⁹, R^{29A}, R³⁰, R^{30A}, R^{37B}, R³⁸, R^{38A}, R³⁹, R^{39A}, R⁴⁰ y R^{40A} están independientemente sin sustituir, adicionalmente sustituidos, sustituidos o sustituidos adicionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R⁵⁷, OR⁵⁷, SR⁵⁷, S(O)R⁵⁷, SO₂R⁵⁷, C(O)R⁵⁷, CO(O)R⁵⁷, OC(O)R⁵⁷, OC(O)OR⁵⁷, NH₂, NHR⁵⁷, N(R⁵⁷)₂, NHC(O)R⁵⁷, NR⁵⁷C(O)R⁵⁷, NHS(O)₂R⁵⁷, NR⁵⁷S(O)₂R⁵⁷, NHC(O)OR⁵⁷, NR⁵⁷C(O)OR⁵⁷, NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR⁵⁷, NHC(O)N(R⁵⁷)₂, NR⁵⁷C(O)NHR⁵⁷, NR⁵⁷C(O)N(R⁵⁷)₂, C(O)NH₂, C(O)NHR⁵⁷, C(O)N(R⁵⁷)₂, C(O)NHOH, C(O)NHOR⁵⁷, C(O)NHSO₂R⁵⁷, C(O)NR⁵⁷SO₂R⁵⁷, SO₂NH₂, SO₂NHR⁵⁷, SO₂N(R⁵⁷)₂, C(O)H, C(O)OH, C(N)NH₂, C(N)NHR⁵⁷, C(N)N(R⁵⁷)₂, CNOH, CNOCH₃, OH, (O), CN, N₃, NO₂, CF₃, CF₂CF₃, OCF₃, OCF₂CF₃, F, Cl, Br o I;
- 30 R⁵⁷ es R⁵⁸, R⁵⁹, R⁶⁰ o R⁶¹;
- 35 R⁵⁸ es fenilo, que está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{58A};
R^{58A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
R⁵⁹ es heteroarilo, que está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{59A};
R^{59A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- 40 R⁶⁰ es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo, cada uno de los cuales está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{60A};
R^{60A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- 45 R⁶¹ es alquilo, alquenilo o alquinilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con uno o dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre R⁶², OR⁶², SR⁶², S(O)R⁶², SO₂R⁶², C(O)R⁶², CO(O)R⁶², OC(O)R⁶², OC(O)OR⁶², NH₂, NHR⁶², N(R⁶²)₂, NHC(O)R⁶², NOC(O)R⁶², NHS(O)₂R⁶², NR⁶²S(O)₂R⁶², NHC(O)OR⁶², NR⁶²C(O)OR⁶², NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR⁶², NHC(O)N(R⁶²)₂, NR⁶²C(O)NHR⁶², NR⁶²C(O)N(R⁶²)₂, C(O)NH₂, C(O)NHR⁶², C(O)N(R⁶²)₂, C(O)NHOH, C(O)NHOR⁶², C(O)NHSO₂R⁶², C(O)NR⁶²SO₂R⁶², SO₂NH₂, SO₂NHR⁶², SO₂N(R⁶²)₂, C(O)H, C(O)OH, C(N)NH₂, C(N)NHR⁶², C(N)N(R⁶²)₂, CNOH, CNOCH₃, OH, (O), CN, N₃, NO₂, CF₃, CF₂CF₃, OCF₃, OCF₂CF₃, F, Cl, Br o I;
- 50 R⁶² es R⁶³, R⁶⁴, R⁶⁵ o R⁶⁶;
- 55 R⁶³ es fenilo, que está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{63A};
R^{63A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
R⁶⁴ es heteroarilo, que está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{64A};
R^{64A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- 60 R⁶⁵ es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo, cada uno de los cuales está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{65A};
R^{65A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- 65 R⁶⁶ es alquilo, alquenilo o alquinilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con uno o dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre R⁶⁷, OR⁶⁷, SR⁶⁷, S(O)R⁶⁷, SO₂R⁶⁷, C(O)R⁶⁷, CO(O)R⁶⁷, OC(O)R⁶⁷, OC(O)OR⁶⁷, NH₂, NHR⁶⁷, N(R⁶⁷)₂, NHC(O)R⁶⁷, NR⁶⁷C(O)R⁶⁷, NHS(O)₂R⁶⁷, NR⁶⁷S(O)₂R⁶⁷, NHC(O)OR⁶⁷, NR⁶⁷C(O)OR⁶⁷, NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR⁶⁷, NHC(O)N(R⁶⁷)₂, NR⁶⁷C(O)NHR⁶⁷, NR⁶⁷C(O)N(R⁶⁷)₂, C(O)NH₂, C(O)NHR⁶⁷, C(O)N(R⁶⁷)₂, C(O)NHOH, C(O)NHOR⁶⁷, C(O)NHSO₂R⁶⁷, C(O)NR⁶⁷SO₂R⁶⁷, SO₂NH₂, SO₂NHR⁶⁷, SO₂N(R⁶⁷)₂, C(O)H, C(O)OH, C(N)NH₂, C(N)NHR⁶⁷, C(N)N(R⁶⁷)₂, CNOH, CNOCH₃, OH, (O), CN, N₃, NO₂, CF₃, CF₂CF₃, OCF₃, OCF₂CF₃, F, Cl, Br o I;
- R⁶⁷ es alquilo, alquenilo, alquinilo, fenilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo;

- donde los restos cíclicos representados por R^{58} , R^{59} , R^{60} , R^{63} , R^{64} , R^{65} y R^{67} están sin sustituir o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^{68} , OR^{68} , SR^{68} , $S(O)R^{68}$, SO_2R^{68} , $C(O)R^{68}$, $CO(O)R^{68}$, $OC(O)R^{68}$, $OC(O)OR^{68}$, NH_2 , NHR^{68} , $N(R^{68})_2$, $NHC(O)R^{68}$, $NR^{68}C(O)R^{68}$, $NHS(O)_2R^{68}$, $NR^{68}S(O)_2R^{68}$, $NHC(O)OR^{68}$, $NR^{68}C(O)OR^{68}$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{68}$, $NHC(O)N(R^{68})_2$, $NR^{68}C(O)NHR^{68}$, $NR^{68}C(O)N(R^{68})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{68}$, $C(O)N(R^{68})_2$, $C(O)NHOH$, $C(O)NHOR^{68}$, $C(O)NHSO_2R^{68}$, $C(O)NR^{68}SO_2R^{68}$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^{68} , $SO_2N(R^{68})_2$, $C(O)H$, $C(O)OH$, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^{68}$, $C(N)N(R^{68})_2$, $CNOH$, $CNOCH_3$, OH , (O) , CN , N_3 , NO_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , OCF_3 , OCF_2CF_3 , F , Cl , Br o I ;
- R^{68} es R^{69} , R^{70} , R^{71} o R^{72} ;
- R^{69} es fenilo, que está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{69A} ;
- R^{69A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- R^{70} es heteroarilo, que está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{70A} ;
- R^{70A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- R^{71} es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo, cada uno de los cuales está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{71A} ;
- R^{71A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- R^{72} es alquilo, alquenilo o alqueno, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con uno o dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre R^{73} , OR^{73} , SR^{73} , $S(O)R^{73}$, SO_2R^{73} , $C(O)R^{73}$, $CO(O)R^{73}$, $OC(O)R^{73}$, $OC(O)OR^{73}$, NH_2 , NHR^{73} , $N(R^{73})_2$, $NHC(O)R^{73}$, $NR^{73}C(O)R^{73}$, $NHS(O)_2R^{73}$, $NR^{73}S(O)_2R^{73}$, $NHC(O)OR^{73}$, $NR^{73}C(O)OR^{73}$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{73}$, $NHC(O)N(R^{73})_2$, $NR^{73}C(O)NHR^{73}$, $NR^{73}C(O)N(R^{73})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{73}$, $C(O)N(R^{73})_2$, $C(O)NHOH$, $C(O)NHOR^{73}$, $C(O)NHSO_2R^{73}$, $C(O)NH^{73}SO_2R^{73}$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^{73} , $SO_2N(R^{73})_2$, $C(O)H$, $C(O)OH$, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^{73}$, $C(N)N(R^{73})_2$, $CNOH$, $CNOCH_3$, OH , (O) , CN , N_3 , NO_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , OCF_3 , OCF_2CF_3 , F , Cl , Br o I ;
- R^{73} es alquilo, alquenilo, alqueno, fenilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo;
- y los restos representados por R^{69} , R^{70} y R^{71} están sin sustituir o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre NH_2 , $C(O)NH_2$, $C(O)NHOH$, SO_2NH_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , $C(O)H$, $C(O)OH$, $C(N)NH_2$, OH , (O) , CN , N_3 , NO_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , OCF_3 , OCF_2CF_3 , F , Cl , Br o I .

Otra realización de esta divulgación se refiere a compuestos de Fórmula (I), donde

- A^1 es N o $C(A^2)$;
- A^2 , B^1 , D^1 , E^1 e Y^1 se seleccionan independientemente entre H , OH , F , Cl , Br , I , CN , CF_3 , $C(O)OH$, $C(O)NH_2$, $C(O)OR^{1A}$; NO_2 , OCF_3 , CF_2CF_3 , OCF_2CF_3 , NH_2 , $C(O)NH_2$, $NR^1C(O)R^1$, $NR^1S(O)_2R^1$, $NR^1C(O)OR^1$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^1$, $NHC(O)N(R^1)_2$, $C(O)NHOH$, $C(O)NHOR^1$, $C(O)NHSO_2R^1$, SO_2NH_2 , $C(O)H$, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^1$, $C(N)N(R^1)_2$, $CNOH$, $CNOCH_3$, N_3 o $NHS(O)R^1$;
- o
- E^1 e Y^1 , junto con los átomos a los que están unidos, son benceno, naftileno, heteroareno, cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno; y
- A^2 , B^1 y D^1 se seleccionan independientemente entre H , OH , F , Cl , Br , I , CN , CF_3 , $C(O)OH$, $C(O)NH_2$, $C(O)OR^{1A}$, NO_2 , OCF_3 , CF_2CF_3 , OCF_2CF_3 , NH_2 , $C(O)NH_2$, $NR^1C(O)R^1$, $NR^1S(O)_2R^1$, $NR^1C(O)OR^1$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^1$, $NHC(O)N(R^1)_2$, $C(O)NHOH$, $C(O)NHOR^1$, $C(O)NHSO_2R^1$, SO_2NH_2 , $C(O)H$, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^1$, $C(N)N(R^1)_2$, $CNOH$, $CNOCH_3$, N_3 o $NHS(O)R^1$;
- o
- Y^1 y B^1 , junto con los átomos a los que están unidos, son benceno, naftileno, heteroareno, cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno; y
- A^2 , D^1 y E^1 se seleccionan independientemente entre H , OH , F , Cl , Br , I , CN , CF_3 , $C(O)OH$, $C(O)NH_2$, $C(O)OR^{1A}$, NO_2 , OCF_3 , CF_2CF_3 , OCF_2CF_3 , NH_2 , $C(O)NH_2$, $NR^1C(O)R^1$, $NR^1S(O)_2R^1$, $NR^1C(O)OR^1$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^1$, $NHC(O)N(R^1)_2$, $C(O)NHOH$, $C(O)NHOR^1$, $C(O)NHSO_2R^1$, SO_2NH_2 , $C(O)H$, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^1$, $C(N)N(R^1)_2$, $CNOH$, $CNOCH_3$, N_3 o $NHS(O)R^1$;
- o
- A^2 y B^1 , junto con los átomos a los que están unidos, son benceno, naftileno, heteroareno, cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno; y
- D^1 , E^1 e Y^1 se seleccionan independientemente entre H , OH , F , Cl , Br , I , CN , CF_3 , $C(O)OH$, $C(O)NH_2$, $C(O)OR^{1A}$, NO_2 , OCF_3 , CF_2CF_3 , OCF_2CF_3 , NH_2 , $C(O)NH_2$, $NR^1C(O)R^1$, $NR^1S(O)_2R^1$, $NR^1C(O)OR^1$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^1$, $NHC(O)N(R^1)_2$, $C(O)NHOH$, $C(O)NHOR^1$, $C(O)NHSO_2R^1$, SO_2NH_2 , $C(O)H$, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^1$, $C(N)N(R^1)_2$, $CNOH$, $CNOCH_3$, N_3 o $NHS(O)R^1$;
- o
- A^2 y D^1 , junto con los átomos a los que están unidos, son benceno, naftaleno, heteroareno, cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno; y
- B^1 , E^1 e Y^1 se seleccionan independientemente entre H , OH , F , Cl , Br , I , CN , CF_3 , $C(O)OH$, $C(O)NH_2$, $C(O)OR^{1A}$, NO_2 , OCF_3 , CF_2CF_3 , OCF_2CF_3 , NH_2 , $C(O)NH_2$, $NR^1C(O)R^1$, $NR^1S(O)_2R^1$, $NR^1C(O)OR^1$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^1$, $NHC(O)N(R^1)_2$, $C(O)NHOH$, $C(O)NHOR^1$, $C(O)NHSO_2R^1$, SO_2NH_2 , $C(O)H$, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^1$, $C(N)N(R^1)_2$, $CNOH$, $CNOCH_3$, N_3 o $NHS(O)R^1$;
- R^1 es R^2 , R^3 , R^4 o R^5 ;
- R^{1A} es cicloalquilo, cicloalquenilo o cicloalquinilo;
- R^2 es fenilo, que está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{2A} ; R^{2A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- R^3 es heteroarilo, que está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{3A} ; R^{3A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

- R⁴ es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo, cada uno de los cuales está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{4A}; R^{4A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- 5 R⁵ es alquilo, alquenilo o alquinilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con uno o dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre R⁶, NC(R^{6A})(R^{6B}), R⁷ OR⁷, SR⁷, S(O)R⁷, SO₂R⁷, NHR⁷, N(R⁷)₂, C(O)R⁷, C(O)NH₂, C(O)NHR⁷, C(O)N(R⁷)₂, NHC(O)R⁷, NR⁷C(O)R⁷, NHSO₂R⁷, NHC(O)OR⁷, SO₂NH₂, SO₂NHR⁷, SO₂N(R⁷)₂, NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR⁷, NHC(O)N(R⁷)₂, NHC(O)CH(CH₃)NHC(O)CH(CH₃)NH₂, NHC(O)CH(CH₃)NHC(O)CH(CH₃)NHR⁷, OH, (O), C(O)OH, (O), N₃, CN, NH₂, CF₃, CF₂CF₃, F, Cl, Br o I;
- 10 R⁶ es espiroalquilo C₂-C₅, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con OH, (O), N₃, CN, CF₃, CF₂CF₃, F, Cl, Br, I, NH₂, NH(CH₃) o N(CH₃)₂;
- R^{6A} y R^{6B} se seleccionan independientemente entre alquilo o, junto con el N al que están unidos, R^{6C};
- R^{6C} es aziridin-1-ilo, azetidín-1-ilo, pirrolidin-1-ilo o piperidin-1-ilo, teniendo cada uno un resto CH₂ sin reemplazar o reemplazado por O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ o NH;
- 15 R⁷ es R⁸, R⁹, R¹⁰ o R¹¹;
- R⁸ es fenilo, que está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{8A}; R^{8A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- R⁹ es heteroarilo, que está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{9A}; R^{9A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- 20 R¹⁰ es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo, cada uno de los cuales está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{10A}; R^{10A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- R¹¹ es alquilo, alquenilo o alquinilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con uno o dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre R¹², OR¹², SR¹², S(O)R¹², SO₂R¹², C(O)R¹², CO(O)R¹², OC(O)R¹², OC(O)OR¹², NH₂, NHR¹², N(R¹²)₂, NHC(O)R¹², NR¹²C(O)R¹², NHS(O)₂R¹², NR¹²S(O)₂R¹², NHC(O)OR¹², NR¹²C(O)OR¹², NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR¹², NHC(O)N(R¹²)₂, NR¹²C(O)NHR¹², NR¹²C(O)N(R¹²)₂, C(O)NH₂, C(O)NHR¹², C(O)N(R¹²)₂, C(O)NHOH, C(O)NHOR¹², C(O)NHSO₂R¹², C(O)NR¹²SO₂R¹², SO₂NH₂, SO₂NHR¹², SO₂N(R¹²)₂, C(O)H, C(O)OH, C(N)NH₂, C(N)NHR¹², C(N)N(R¹²)₂, CNOH, CNOCH₃, OH, (O), CN, N₃, NO₂, CF₃, CF₂CF₃, OCF₃, OCF₂CF₃, F, Cl, Br o I;
- 25 R¹² es R¹³, R¹⁴, R¹⁵ o R¹⁶;
- R¹³ es fenilo, que está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{13A}; R^{13A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- R¹⁴ es heteroarilo, que está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{14A}; R^{14A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- 30 R¹⁵ es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno, cada uno de los cuales está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{15A}; R^{15A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- R¹⁶ es alquilo, alquenilo o alquinilo;
- Z¹ es R²⁶ o R²⁷;
- 40 Z² es R²⁸, R²⁹ o R³⁰;
- Z^{1A} y Z^{2A} están ambos ausentes o se toman juntos para formar CH₂, CH₂CH₂ o Z^{12A};
- Z^{12A} es alquilenilo C₂-C₆ que tiene uno o dos restos CH₂ reemplazados por NH, N(CH₃), S, S(O) o SO₂;
- L¹ es un R³⁷, OR³⁷, SR³⁷, S(O)R³⁷, SO₂R³⁷, C(O)R³⁷, CO(O)R³⁷, OC(O)R³⁷, OC(O)OR³⁷, NHR³⁷, C(O)NH, C(O)NR³⁷, C(O)NHOR³⁷, C(O)NHSO₂R³⁷, SO₂NH, SO₂NHR³⁷, C(N)NH, C(N)NHR³⁷;
- 45 R²⁶ es fenileno que está sin condensar o condensado con benceno o heteroareno o R^{26A}; R^{26A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- R²⁷ es heteroarileno, que está sin condensar o condensado con benceno o heteroareno o R^{27A}; R^{27A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- R²⁸ es fenileno, que está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{28A}; R^{28A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- 50 R²⁹ es heteroarileno, que está sin condensar o condensado con benceno o heteroareno o R^{29A}; R^{29A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- R³⁰ es cicloalquileno, cicloalquenilo, heterocicloalquileno o heterocicloalquenileno, cada uno de los cuales está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{30A}; R^{30A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- 55 R³⁷ es un enlace o R^{37A};
- R^{37A} es alquilenilo, alquenileno o alquinileno, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con uno o dos o tres sustituyentes seleccionados entre R^{37B}, OR^{37B}, SR^{37B}, S(O)R^{37B}, SO₂R^{37B}, C(O)R^{37B}, CO(O)R^{37B}, OC(O)R^{37B}, OC(O)OR^{37B}, NH₂, NHR^{37B}, N(R^{37B})₂, NHC(O)R^{37B}, NR^{37B}C(O)R^{37B}, NHS(O)₂R^{37B}, NR^{37B}S(O)₂R^{37B}, NHC(O)OR^{37B}, NR^{37B}C(O)OR^{37B}, NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR^{37B}, NHC(O)N(R^{37B})₂, NR^{37B}C(O)NHR^{37B}, NR^{37B}C(O)N(R^{37B})₂, C(O)NH₂, C(O)NHR^{37B}, C(O)N(R^{37B})₂, C(O)NHOH, C(O)NHOR^{37B}, C(O)NHSO₂R^{37B}, C(O)NR^{37B}SO₂R^{37B}, SO₂NH₂, SO₂NHR^{37B}, SO₂N(R^{37B})₂, C(O)H, C(O)OH, C(N)NH₂, C(N)NHR^{37B}, C(N)N(R^{37B})₂, CNOH, CNOCH₃, OH, (O), CN, N₃, NO₂, CF₃, CF₂CF₃, OCF₃, OCF₂CF₃, F, Cl, Br o I;
- 60 R^{37B} es alquilo, alquenilo, alquinilo, fenilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo;
- Z³ es R³⁸, R³⁹ o R⁴⁰;
- 65 R³⁸ es fenilo, que está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{38A}; R^{38A} es cicloalcano,

- cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
 R^{39} es heteroarilo, que está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{39A} ; R^{39A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
 R^{40} es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo, cada uno de los cuales está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{40A} ; R^{40A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno; donde los restos representados por R^{26} y R^{27} están sustituidos, (es decir, si Z^{1A} y Z^{2A} están ausentes) o adicionalmente sustituidos (es decir, si Z^{1A} y Z^{2A} están presentes) con uno o más OR^{41} ; R^{41} es R^{42} ;
 R^{42} es fenilo, que está condensado con heteroareno;
donde los restos cíclicos representados por E^1 e Y^1 juntos, Y^1 y B^1 juntos, A^2 y B^1 juntos, A^2 y D^1 juntos, R^{1A} , R^2 , R^{2A} , R^3 , R^{3A} , R^4 , R^{4A} , R^5 , R^{5A} , R^6 , R^{6A} , R^7 , R^{7A} , R^8 , R^{8A} , R^9 , R^{9A} , R^{10} , R^{10A} , R^{11} , R^{11A} , R^{12} , R^{12A} , R^{13} , R^{13A} , R^{14} , R^{14A} , R^{15} , R^{15A} , R^{16} , R^{16A} , R^{17} , R^{17A} , R^{18} , R^{18A} , R^{19} , R^{19A} , R^{20} , R^{20A} , R^{21} , R^{21A} , R^{22} , R^{22A} , R^{23} , R^{23A} , R^{24} , R^{24A} , R^{25} , R^{25A} , R^{26} , R^{26A} , R^{27} , R^{27A} , R^{28} , R^{28A} , R^{29} , R^{29A} , R^{30} , R^{30A} , R^{31} , R^{31A} , R^{32} , R^{32A} , R^{33} , R^{33A} , R^{34} , R^{34A} , R^{35} , R^{35A} , R^{36} , R^{36A} , R^{37} , R^{37A} , R^{38} , R^{38A} , R^{39} , R^{39A} , R^{40} y R^{40A} están independientemente sin sustituir, adicionalmente sin sustituir, sustituidos o sustituidos adicionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^{57} , OR^{57} , SR^{57} , $S(O)R^{57}$, SO_2R^{57} , $C(O)R^{57}$, $CO(O)R^{57}$, $OC(O)R^{57}$, $OC(O)OR^{57}$, NH_2 , NHR^{57} , $N(R^{57})_2$, $NHC(O)R^{57}$, $NR^{57}C(O)R^{57}$, $NHS(O)_2R^{57}$, $NR^{57}S(O)_2R^{57}$, $NHC(O)OR^{57}$, $NR^{57}C(O)OR^{57}$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{57}$, $NHC(O)N(R^{57})_2$, $NR^{57}C(O)NHR^{57}$, $NR^{57}C(O)N(R^{57})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{57}$, $C(O)N(R^{57})_2$, $C(O)NHOH$, $C(O)NHOR^{57}$, $C(O)NHSO_2R^{57}$, $C(O)NR^{57}SO_2R^{57}$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^{57} , $SO_2N(R^{57})_2$, $C(O)H$, $C(O)OH$, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^{57}$, $C(N)N(R^{57})_2$, $CNOH$, $CNOCH_3$, OH , (O) , CN , N_3 , NO_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , OCF_3 , OCF_2CF_3 , F , Cl , Br o I ;
 R^{57} es R^{58} , R^{59} , R^{60} o R^{61} ;
 R^{58} es fenilo, que está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{58A} ; R^{58A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
 R^{59} es heteroarilo, que está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{59A} ; R^{59A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
 R^{60} es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo, cada uno de los cuales está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{60A} ; R^{60A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
 R^{61} es alquilo, alquenilo o alquinilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con uno o dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre R^{62} , OR^{62} , SR^{62} , $S(O)R^{62}$, SO_2R^{62} , $C(O)R^{62}$, $CO(O)R^{62}$, $OC(O)R^{62}$, $OC(O)OR^{62}$, NH_2 , NHR^{62} , $N(R^{62})_2$, $NHC(O)R^{62}$, $NR^{62}C(O)R^{62}$, $NHS(O)_2R^{62}$, $NR^{62}S(O)_2R^{62}$, $NHC(O)OR^{62}$, $NR^{62}C(O)OR^{62}$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{62}$, $NHC(O)N(R^{62})_2$, $NR^{62}C(O)NHR^{62}$, $NR^{62}C(O)N(R^{62})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{62}$, $C(O)N(R^{62})_2$, $C(O)NHOH$, $C(O)NHOR^{62}$, $C(O)NHSO_2R^{62}$, $C(O)NR^{62}SO_2R^{62}$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^{62} , $SO_2N(R^{62})_2$, $C(O)H$, $C(O)OH$, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^{62}$, $C(N)N(R^{62})_2$, $CNOH$, $CNOCH_3$, OH , (O) , CN , N_3 , NO_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , OCF_3 , OCF_2CF_3 , F , Cl , Br o I ;
 R^{62} es R^{63} , R^{64} , R^{65} o R^{66} ;
 R^{63} es fenilo, que está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{63A} ; R^{63A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
 R^{64} es heteroarilo, que está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{64A} ; R^{64A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
 R^{65} es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo, cada uno de los cuales está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{65A} ; R^{65A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
 R^{66} es alquilo, alquenilo o alquinilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con uno o dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre R^{67} , OR^{67} , SR^{67} , $S(O)R^{67}$, SO_2R^{67} , $C(O)R^{67}$, $CO(O)R^{67}$, $OC(O)R^{67}$, $OC(O)OR^{67}$, NH_2 , NHR^{67} , $N(R^{67})_2$, $NHC(O)R^{67}$, $NR^{67}C(O)R^{67}$, $NHS(O)_2R^{67}$, $NR^{67}S(O)_2R^{67}$, $NHC(O)OR^{67}$, $NR^{67}C(O)OR^{67}$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{67}$, $NHC(O)N(R^{67})_2$, $NR^{67}C(O)NHR^{67}$, $NR^{67}C(O)N(R^{67})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{67}$, $C(O)N(R^{67})_2$, $C(O)NHOH$, $C(O)NHOR^{67}$, $C(O)NHSO_2R^{67}$, $C(O)NR^{67}SO_2R^{67}$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^{67} , $SO_2N(R^{67})_2$, $C(O)H$, $C(O)OH$, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^{67}$, $C(N)N(R^{67})_2$, $CNOH$, $CNOCH_3$, OH , (O) , CN , N_3 , NO_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , OCF_3 , OCF_2CF_3 , F , Cl , Br o I ;
 R^{67} es alquilo, alquenilo, alquinilo, fenilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo; donde los restos cíclicos representados por R^{58} , R^{59} , R^{60} , R^{63} , R^{64} , R^{65} y R^{67} están sin sustituir o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^{68} , OR^{68} , S^{68} , $S(O)R^{68}$, SO_2R^{68} , $C(O)R^{68}$, $CO(O)R^{68}$, $OC(O)R^{68}$, $OC(O)OR^{68}$, NH_2 , NHR^{68} , $N(R^{68})_2$, $NHC(O)R^{68}$, $NR^{68}C(O)R^{68}$, $NHS(O)_2R^{68}$, $NR^{68}S(O)_2R^{68}$, $NHC(O)OR^{68}$, $NR^{68}C(O)OR^{68}$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{68}$, $NHC(O)N(R^{68})_2$, $NR^{68}C(O)NHR^{68}$, $NR^{68}C(O)N(R^{68})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{68}$, $C(O)N(R^{68})_2$, $C(O)NHOH$, $C(O)NHOR^{68}$, $C(O)NHSO_2R^{68}$, $C(O)NR^{68}SO_2R^{68}$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^{68} , $SO_2N(R^{68})_2$, $C(O)H$, $C(O)OH$, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^{68}$, $C(N)N(R^{68})_2$, $CNOH$, $CNOCH_3$, OH , (O) , CN , N_3 , NO_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , OCF_3 , OCF_2CF_3 , F , Cl , Br o I ;
 R^{68} es R^{69} , R^{70} , R^{71} o R^{72} ;
 R^{69} es fenilo, que está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{69A} ; R^{69A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
 R^{70} es heteroarilo, que está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{70A} ; R^{70A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
 R^{71} es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo, cada uno de los cuales está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{71A} ; R^{71A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
 R^{72} es alquilo, alquenilo o alquinilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con uno o dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre R^{73} , OR^{73} , SR^{73} , $S(O)R^{73}$, SO_2R^{73} , $C(O)R^{73}$, $CO(O)R^{73}$,

OC(O)R⁷³, OC(O)OR⁷³, NH₂, NHR⁷³, N(R⁷³)₂, NHC(O)R⁷³, NR⁷³C(O)R⁷³, NHS(O)₂R⁷³, NR⁷³S(O)₂R⁷³,
 NHC(O)OR⁷³, NR⁷³C(O)OR⁷³, NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR⁷³, NHC(O)N(R⁷³)₂, NR⁷³C(O)NHR⁷³, NR⁷³C(O)N(R⁷³)₂,
 C(O)NH₂, C(O)NHR⁷³, C(O)N(R⁷³)₂, C(O)NHOH, C(O)NHOR⁷³, C(O)NHSO₂R⁷³, C(O)NR⁷³SO₂R⁷³, SO₂NH₂,
 SO₂NHR⁷³, SO₂N(R⁷³)₂, C(O)H, C(O)OH, C(N)NH₂, C(N)NHR⁷³, C(N)N(R⁷³)₂, CNOH, CNOCH₃, OH, (O), CN, N₃,
 NO₂, CF₃, CF₂CF₃, OCF₃, OCF₂CF₃, F, Cl, Br o I;

R⁷³ es alquilo, alqueno, alqueno, fenilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo o heterocicloalqueno; y los restos representados por R⁶⁹, R⁷⁰ y R⁷¹ están sin sustituir o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre NH₂, C(O)NH₂, C(O)NHOH, SO₂NH₂, CF₃, CF₂CF₃, C(O)H, C(O)OH, C(N)NH₂, OH, (O), CN, N₃, NO₂, CF₃, CF₂CF₃, OCF₃, OCF₂CF₃, F, Cl, Br o I.

En otra realización de Fórmula (I),

A¹ es N o C(A²);

A², B¹, D¹, E¹ e Y¹ se seleccionan independientemente entre H, OH, F, Cl, Br, I, CN, CF₃ o NO₂; o

E¹ e Y¹, junto con los átomos a los que están unidos, son benceno o heteroareno, y A², B¹ y D¹ se seleccionan independientemente entre H;

o

Y¹ y B¹, junto con los átomos a los que están unidos, son benceno, y A², D¹ e E¹ se selecciona independientemente de H;

o

A² y B¹, junto con los átomos a los que están unidos, son heteroareno, cicloalcano, heterocicloalcano o heterocicloalqueno; y

D¹, E¹ e Y¹ se seleccionan independientemente entre H, F, Cl, Br, I o NO₂;

Z¹ es R²⁶;

Z² es R³⁰;

Z^{1A} y Z^{2A} están ambos ausentes;

L¹ es un R³⁷;

R²⁶ es fenileno;

R³⁰ es heterocicloalqueno;

R³⁷ es R^{37A};

R^{31A} es alqueno o alqueno, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con R^{37B};

R^{37B} es fenilo;

Z³ es R³⁸ o R⁴⁰;

R³⁸ es fenilo;

R⁴⁰ es cicloalqueno;

donde los restos representados por R²⁶ y R²⁷ están sin sustituir o sustituidos, (es decir, si Z^{1A} y Z^{2A} están ausentes) o adicionalmente sin sustituir o adicionalmente sustituido (es decir, si Z^{1A} y Z^{2A} están presentes) con uno o más sustituyentes R⁴¹, OR⁴¹, SR⁴¹, S(O)R⁴¹, SO₂R⁴¹ o NHR⁴¹;

R⁴¹ es R⁴² o R⁴⁵;

R⁴² es fenilo, que está sin condensar o condensado con heteroareno,

R⁴⁵ es alquilo, que está sin sustituir o sustituido con uno o dos R⁴⁶ seleccionados independientemente;

R⁴⁶ es R⁴¹;

R⁴⁷ es fenilo;

donde los restos cíclicos representados por E¹ e Y¹ juntos, Y¹ y B¹ juntos, A² y B¹ juntos, R³⁰, R^{30A}, R^{31B}, R³⁸ y R⁴⁰ están independientemente sin sustituir, sin sustituir adicionalmente, sustituidos o sustituidos adicionalmente con uno o más

R⁵¹, OR⁵⁷, NR⁵⁷C(O)R⁵⁷ u (O) seleccionados independientemente;

R⁵⁷ es R⁵⁸ o R⁶¹;

R⁵⁸ es fenilo,

R⁶¹ es alquilo, que está sin sustituir o sustituido con uno o dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre R⁶², Cl, Br o I;

R⁶² es R⁶⁶;

R⁶⁶ es alquilo; y

donde los restos cíclicos representados por R⁵⁸ están sin sustituir o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre F, Cl, Br o I.

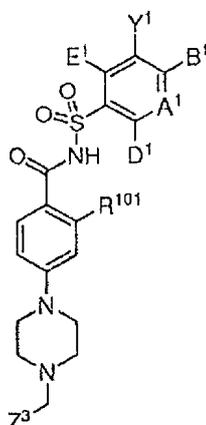
En una realización de Fórmula (I), A¹ es C(A²); y A² es H. En otra realización de Fórmula (I), A¹ es N.

En otra realización de Fórmula (I), A², B¹, D¹, E¹ e Y¹ se seleccionan independientemente entre H, OH, F, Cl, Br, I, CN, CF₃ o NO₂. En otra realización de Fórmula (I), A², B¹, D¹, E¹ e Y¹ se seleccionan independientemente entre H, OH, F, Cl, Br, CN, CF₃ o NO₂. En otra realización de Fórmula (I), A¹ es C(A²); A² es H; y B¹, D¹, E¹ e Y¹ se seleccionan independientemente entre H, OH, F, Cl, Br, CN, CF₃ o NO₂. En otra realización de Fórmula (I), A¹ es C(A²); y A², B¹, D¹, Y¹ e E¹ son H. En otra realización de Fórmula (I), A¹ es C(A²); A², B¹, D¹ y E¹ son H; y Y¹ es NO₂. En otra realización de Fórmula (I), A¹ es C(A²); A², B¹, D¹ y E¹ son H; e Y¹ es Br. En otra realización de Fórmula (I), A¹ es C(A²); A², B¹, D¹ y E¹ son H; e Y¹ es F. En otra realización de Fórmula (I), A¹ es C(A²); A², B¹, D¹ y E¹ son H; e Y¹ es CN. En otra realización de Fórmula (I), A¹ es C(A²); A², B¹, D¹ y E¹ son H; e Y¹ es CF₃. En otra realización de Fórmula (I), A¹ es C(A²); A², B¹, D¹ y E¹ son H; e Y¹ es CN. En otra realización de Fórmula (I), A¹ es C(A²); A², D¹ y E¹ son H; B¹ es Cl e Y¹ es NO₂. En otra realización de Fórmula (I), A¹ es C(A²); Y, A¹, B¹ y E¹ son H; e Y¹ es Br. En otra realización de Fórmula (I), A¹ es C(A²);

Y^1 , A^2 , D^1 y E^1 son H; y B^1 es Br. En otra realización de Fórmula (I), A^1 es $C(A^2)$; Y^1 , A^2 , D^1 y E^1 son H; y B^1 es NO_2 . En otra realización de Fórmula (I), A^1 es $C(A^2)$; Y^1 , A^2 , D^1 y E^1 son H; y B^1 es OH. En otra realización de Fórmula (I), A^1 es $C(A^2)$; Y^1 , A^2 , D^1 y E^1 son H; y B^1 es F. En otra realización de Fórmula (I), E^1 e Y^1 , junto con los átomos a los que están unidos, son heteroareno, y A^2 , B^1 y D^1 son H. En otra realización de Fórmula (I), Y^1 y B^1 , junto con los átomos a los que están unidos, son benceno, y A^2 , D^1 y E^1 son H, seleccionados independientemente. En otra realización de Fórmula (I), E^1 e Y^1 , junto con los átomos a los que están unidos, son benceno y A^2 , B^1 y D^1 son H. En otra realización de Fórmula (I), A^2 y B^1 , junto con los átomos a los que están unidos, son heteroareno; y D^1 , E^1 e Y^1 se seleccionan independientemente entre H, F, Cl, Br, I o NO_2 . En otra realización de Fórmula (I), A^2 y B^1 , junto con los átomos a los que están unidos, son cicloalcano; y D^1 , E^1 e Y^1 se seleccionan independientemente entre H, F, Cl, Br, I o NO_2 . En otra realización de Fórmula (I), A^2 y B^1 , junto con los átomos a los que están unidos, son heterocicloalcano; y D^1 , E^1 e Y^1 se seleccionan independientemente entre H, F, Cl, Br, I o NO_2 . En otra realización de Fórmula (I), A^2 y B^1 , junto con los átomos a los que están unidos, son heterocicloalqueno; y D^1 , E^1 e Y^1 se seleccionan independientemente entre H, F, Cl, Br, I o NO_2 . La presente invención proporciona compuestos que tienen Fórmula I, que son

4-[4-(3,3-difenilprop-2-enil)piperazin-1-il]-N-[(3-nitrofenil)sulfonil]benzamida
 15 N-[(2-bromofenil)sulfonil]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)ciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)benzamida;
 N-[(3-bromofenil)sulfonil]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)ciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)benzamida;
 N-[(4-bromofenil)sulfonil]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)ciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)benzamida;
 4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[(3-nitrofenil)sulfonil]benzamida;
 4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-(fenilsulfonil)benzamida;
 20 2-(benciloxi)-4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[(3-nitrofenil)sulfonil]benzamida;
 4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[(3-nitrofenil)sulfonil]-2-(2-feniletoksi)benzamida;
 4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[(3-nitrofenil)sulfonil]-2-fenoxibenzamida;
 4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-2-fenoxi-N-(fenilsulfonil)benzamida;
 N-[(4-bromofenil)sulfonil]-4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}benzamida;
 25 4-[4-(1,1'-bifenil-4-ilmetil)-3-isopropilpiperazin-1-il]-N-(fenilsulfonil)benzamida;
 4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[(3-nitrofenil)sulfonil]-2-(feniltio)benzamida;
 2-(bencilamino)-4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[(3-nitrofenil)sulfonil]benzamida;
 2-bencil-4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[(3-nitrofenil)sulfonil]benzamida;
 4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[(4-nitrofenil)sulfonil]benzamida;
 30 4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[(4-hidroxifenil)sulfonil]benzamida;
 4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[(3-nitrofenil)sulfonil]-2-(2-feniletil)benzamida;
 4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[(4-fluorofenil)sulfonil]benzamida;
 4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[(3-fluorofenil)sulfonil]benzamida;
 4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[(3-nitrofenil)sulfonil]-2-(fenilsulfonil)benzamida;
 35 4-(4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il)-N-[(4-nitrofenil)sulfonil]-2-fenoxibenzamida;
 4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[(3-fluorofenil)sulfonil]-2-fenoxibenzamida;
 4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[(4-fluorofenil)sulfonil]-2-fenoxibenzamida;
 4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-2-metoxi-N-[(3-nitrofenil)sulfonil]benzamida;
 4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[(3-nitrofenil)sulfonil]-2-(fenilsulfonil)benzamida;
 40 4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[(4-cloro-3-nitrofenil)sulfonil]-2-fenoxibenzamida;
 4-[4-[(4'-cloro-3-[2-(dimetilamino)etoxi]-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il]-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-[(3-nitro-fenil)sulfonil]
 benzamida;
 4-[4-[(4'-cloro-3-[2-(dimetilamino)etoxi]-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il]-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-(fenil-sulfonil)
 benzamida;
 45 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-[(3-nitrofenil)sulfonil]
 benzamida;
 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-(fenilsulfonil)benzamida;
 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[(3-cianofenil)sulfonil]-2-(1H-indol-5-iloxi)
 benzamida;
 50 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-[[3-(trifluorometil)fenil]
 sulfonil]benzamida;
 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[(3-clorofenil)sulfonil]-2-(1H-indol-5-iloxi)
 benzamida;
 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[(3-fluorofenil)sulfonil]-2-(1H-indol-5-iloxi)
 benzamida;
 55 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-(2-naftilsulfonil)
 benzamida;
 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxil)-N-(isoquinolin-5-ilsulfonil)
 benzamida;
 60 4-{4-[(4'-clorobifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[(2-cloropiridin-3-il)sulfonil]benzamida;
 4-{4-[(4'-clorobifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[(3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il)sulfonil]benzamida;
 4-{4-[(4'-clorobifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[(6-cloro-1,1-dioxido-2H-1,2,4-benzotiadiazin-7-il)sulfonil]benzamida;
 4-{4-[(4'-clorobifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[(5-[etil(trifluoroacetil)amino]-1-naftil)sulfonil]benzamida;
 4-{4-[(4'-clorobifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)sulfonil]benzamida;
 65 4-{4-[(4'-clorobifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[(2-oxo-2H-cromen-6-il)sulfonil]benzamida; y
 sus sales terapéuticamente aceptables de los mismos.

Otra realización de esta divulgación se refiere a compuestos o sales terapéuticamente aceptables, profármacos, metabolitos o sales de profármacos de los mismos, que son útiles como inhibidores de las proteínas Bcl-2 antiapoptóticas, los compuestos que tienen Fórmula (II)



(II),

5 donde A^1 , B^1 , D^1 , E^1 , Y^1 y Z^3 son como se han descrito para la Fórmula (I) y R^{101} es H o es como se ha descrito para los sustituyentes en R^{26} .

10 En una realización de Fórmula (II),
 A^1 es N o $C(A^2)$;
 A^2 , B^1 , D^1 , E^1 y Y^1 se seleccionan independientemente entre H, OH, F, Cl, Br, I, CN, CF_3 o NO_2 ; o
 E^1 e Y^1 , junto con los átomos a los que están unidos, son benceno o heteroareno, y A^2 , B^1 y D^1 se seleccionan independientemente entre H; o

15 Y^1 y B^1 , junto con los átomos a los que están unidos, son benceno, y A^2 , D^1 y E^1 se selecciona independientemente de H; o

A^2 y B^1 , junto con los átomos a los que están unidos, son heteroareno, cicloalcano, heterocicloalcano o heterocicloalqueno; y

20 D^1 , E^1 e Y^1 se seleccionan independientemente entre H, F, Cl, Br, I o NO_2 ;

Z^3 es R^{38} o R^{40} ;

R^{38} es fenilo;

R^{40} es cicloalqueno;

donde R^{101} es un sustituyente R^{41} , OR^{41} , SR^{41} , $S(O)R^{41}$, SO_2R^{41} o NHR^{41} ;

R^{41} es R^{42} o R^{45} ;

25 R^{42} es fenilo, que está sin condensar o condensado con heteroareno,

R^{45} es alquilo, que está sin sustituir o sustituido con uno o dos R^{46} seleccionados independientemente;

R^{46} es R^{41} ;

R^{41} es fenilo;

30 donde los restos cíclicos representados por E^1 e Y^1 juntos, Y^1 y B^1 juntos, A^2 y B^1 juntos, R^{30} , R^{30A} , R^{37B} , R^{38} y R^{40} están independientemente sin sustituir, sin sustituir adicionalmente, sustituidos o sustituidos adicionalmente con uno o más de R^{57} , OR^{57} , $NR^{57}C(O)R^{57}$ u (O) seleccionados independientemente;

R^{57} es R^{58} o R^{61} ;

R^{58} es fenilo,

35 R^{61} es alquilo, que está sin sustituir o sustituido con uno o dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre R^{62} , Cl, Br o I;

R^{62} es R^{66} ;

R^{66} es alquilo; y

donde los restos cíclicos representados por R^{58} están sin sustituir o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre F, Cl, Br o I.

40 En una realización de Fórmula (II), A^1 es $C(A^2)$; y A^2 es H. En otra realización de Fórmula (II), A^1 es N.

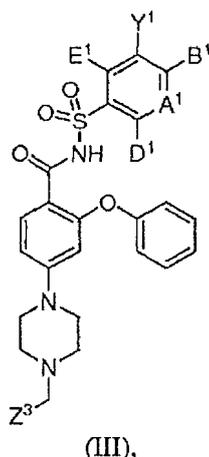
En otra realización de fórmula (II), A^2 , B^1 , D^1 , E^1 e Y^1 se seleccionan independientemente entre H, OH, F, Cl, Br, I, CN, CF_3 o NO_2 . En otra realización de fórmula (II), A^2 , B^1 , D^1 , E^1 e Y^1 se seleccionan independientemente entre H, OH, F, Cl, Br, CN, CF_3 o NO_2 . En otra realización de fórmula (II), A^1 es $C(A^2)$; A^2 es H; y B^1 , D^1 , E^1 e Y^1 se seleccionan independientemente entre H, OH, F, Cl, Br, CN, CF_3 o NO_2 . En otra realización de fórmula (II), A^1 es $C(A^2)$; y A^2 , B^1 , D^1 , Y^1 e E^1 son H. En otra realización de Fórmula (II), A^1 es $C(A^2)$; A^2 , B^1 , D^1 y E^1 son H; e Y^1 es NO_2 . En otra realización de fórmula (II), A^1 es $C(A^2)$; A^2 , B^1 , D^1 y E^1 son H; e Y^1 es F. En otra realización de Fórmula (II), A^1 es $C(A^2)$; A^2 , B^1 , D^1 y E^1 son H; e Y^1 es CN. En otra realización de fórmula (II), A^1 es $C(A^2)$; A^2 , B^1 , D^1 y E^1 son H; e Y^1 es CF_3 . En otra realización de fórmula (II), A^1 es $C(A^2)$; A^2 , B^1 , D^1

y E¹ son H; e Y¹ es CN. En otra realización de fórmula (II), A¹ es C(A²); A², D¹ y E¹ son H; B¹ es Cl e Y¹ es NO₂. En otra realización de fórmula (II), A¹ es C(A²); Y¹ A², B¹ y E¹ son H; y D¹ es Br. En otra realización de Fórmula (II), A¹ es C(A²); Y¹ A², D¹ y E¹ son H; y B¹ es Br. En otra realización de Fórmula (II), A¹ es C(A²); Y¹ A², D¹ y E¹ son H; y B¹ es OH. En otra realización de fórmula (II), A¹ es C(A²); Y¹ A², D¹ y E¹ son H; y B¹ es F. En otra realización de Fórmula (II), E¹ e Y¹, junto con los átomos a los que están unidos, son heteroareno, y A², B¹ y D¹ son H. En otra realización de Fórmula (II), Y¹ y B¹, junto con los átomos a los que están unidos, son benceno, y A², D¹ y E¹ son H, seleccionados independientemente. En otra realización de Fórmula (II), E¹ e Y¹, junto con los átomos a los que están unidos, son benceno y A², B¹ y D¹ son H. En otra realización de Fórmula (II), A² y B¹, junto con los átomos a los que están unidos, son heteroareno; y D¹, E¹ e Y¹ se seleccionan independientemente entre H, F, Cl, Br, I o NO₂. En otra realización de fórmula (II), A² y B¹, junto con los átomos a los que están unidos, son cicloalcano; y D¹, E¹ e Y¹ se seleccionan independientemente entre H, F, Cl, Br, I o NO₂. En otra realización de fórmula (II), A² y B¹, junto con los átomos a los que están unidos, son heterocicloalcano; y D¹, E¹ e Y¹ se seleccionan independientemente entre H, F, Cl, Br, I o NO₂. En otra realización de fórmula (II), A² y B¹, junto con los átomos a los que están unidos, son heterocicloalqueno; y D¹, E¹ e Y¹ se seleccionan independientemente entre H, F, Cl, Br, I o NO₂.

Otra realización más de esta divulgación se refiere a compuestos que tienen Fórmula II, que son

2-(benciloxi)-4-(4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il)-N-[(3-nitrofenil)sulfonil]benzamida;
 4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[(3-nitrofenil)sulfonil]-2-(2-feniletoksi)benzamida;
 4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[(3-nitrofenil)sulfonil]-2-fenoxibenzamida;
 4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[(3-nitrofenil)sulfonil]-2-fenoxibenzamida;
 4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[(3-nitrofenil)sulfonil]-2-(feniltio)benzamida;
 2-(bencilamino)-4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[(3-nitrofenil)sulfonil]benzamida;
 2-bencil-4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[(3-nitrofenil)sulfonil]benzamida;
 4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[(3-nitrofenil)sulfonil]-2-(2-feniletil)benzamida;
 4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[(3-nitrofenil)sulfonil]-2-(fenilsulfonil)benzamida;
 4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[(4-nitrofenil)sulfonil]-2-fenoxibenzamida;
 4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[(3-fluorofenil)sulfonil]-2-fenoxibenzamida;
 4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[(4-fluorofenil)sulfonil]-2-fenoxibenzamida;
 4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[(3-nitrofenil)sulfonil]-2-fenoxibenzamida;
 4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[(3-nitrofenil)sulfonil]-2-(fenilsulfonil)benzamida;
 4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[(4-cloro-3-nitrofenil)sulfonil]-2-fenoxibenzamida;
 4-[4-[(4'-cloro-3-[2-(dimetilamino)etoxi]-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il]-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-[(3-nitro-fenil)sulfonil]
 benzamida;
 4-[4-[(4'-cloro-3-[2-(dimetilamino)etoxi]-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il]-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-(fenil-sulfonil)
 benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-[(3-nitrofenil)sulfonil]
 benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-(fenilsulfonil)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(3-cianofenil)sulfonil]-2-(1H-in-dol-5-iloxi)
 benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-[(3-(trifluorometil)fenil]
 sulfonil]benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(3-clorofenil)sulfonil]-2-(1H-indol-5-iloxi)
 benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(3-fluorofenil)sulfonil]-2-(1H-indol-5-iloxi)
 benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-(2-naftilsulfonil)
 benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-(isoquinolin-5-ilsulfonil)
 benzamida;
 N-[(4-cloro-3-nitrofenil)sulfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-
 iloxi)benzamida;
 4-{4-[(4'-clorobifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[(2-cloropiridin-3-il)sulfonil]benzamida;
 4-{4-[(4'-clorobifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[(7-nitro-1H-benzimidazol-5-il)sulfonil]benzamida;
 4-{4-[(4'-clorobifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[(3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il)sulfonil]benzamida;
 4-{4-[(4'-clorobifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[(6-cloro-1,1-dioxido-2H-1,2,4-benzotiadiazin-7-il)sulfonil]benzamida;
 d-{4-[(4'-clorobifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[(5-[etil(trifluoroacetil)amino]-1-naftil)sulfonil]benzamida;
 4-{4-[(4'-clorobifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)sulfonil]benzamida;
 4-{4-[(4'-clorobifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[(2-oxo-2H-cromen-6-il)sulfonil]benzamida; y sales terapéuticamente
 aceptables, profármacos, sales de profármacos y metabolitos de los mismos.

Otra realización de esta divulgación se refiere a compuestos o sales terapéuticamente aceptables, profármacos, metabolitos o sales de profármacos de los mismos, que son útiles como inhibidores de las proteínas Bcl-2 antiapoptóticas, los compuestos que tienen Fórmula (III)



donde A¹, B¹, D¹, E¹, Y¹ y Z³ son como se han descrito para la Fórmula (I).

5

En una realización de Fórmula (III),

A¹ es N o C(A²);

A¹, B¹, D¹, E¹ y Y¹ se seleccionan independientemente entre H, OH, F, Cl, Br, I, CN, CF₃ o NO₂; o

10 E¹ e Y¹, junto con los átomos a los que están unidos, son benceno o heteroareno, y A², B¹ y D¹ se seleccionan independientemente entre H; o

Y¹ y B¹, junto con los átomos a los que están unidos, son benceno, y A², D¹ y E¹ se selecciona independientemente de H; o

A² y B¹, junto con los átomos a los que están unidos, son heteroareno, cicloalcano, heterocicloalcano o heterocicloalqueno; y

15 D¹, E¹ e Y¹ se seleccionan independientemente entre H, F, Cl, Br, I o NO₂;

Z³ es R³⁸ o R⁴⁰;

R³⁸ es fenilo;

R⁴⁰ es cicloalqueno;

20 donde los restos cíclicos representados por E¹ e Y¹ juntos, Y¹ y B¹ juntos, A² y B¹ juntos, R³⁰, R^{30A}, R^{37B}, R³⁸ y R⁴⁰ están independientemente sin sustituir, sin sustituir adicionalmente, sustituidos o sustituidos adicionalmente con uno o más de R⁵⁷, OR⁵⁷, NR⁵⁷C(O)R⁵⁷ u (O) seleccionados independientemente;

R⁵⁷ es R⁵⁸ o R⁶¹;

R⁵⁸ es fenilo,

25 R⁶¹ es alquilo, que está sin sustituir o sustituido con uno o dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre R⁶², Cl, Br o I;

R⁶² es R⁶⁶;

R⁶⁶ es alquilo; y

30 donde los restos cíclicos representados por R⁵⁸ están sin sustituir o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre F, Cl, Br o I.

En una realización de Fórmula (III), A¹ es C(A²); y A² es H. En otra realización de Fórmula (III), A¹ es N.

En otra realización de fórmula (III), A², B¹, D¹, E¹ e Y¹ se seleccionan independientemente entre H, OH, F, Cl, Br, I, CN, CF₃ o NO₂. En otra realización de fórmula (III), A², B¹, D¹, E¹ e Y¹ se seleccionan independientemente entre H, OH, F, Cl,

35 Br, CN, CF₃ o NO₂. En otra realización de fórmula (III), A¹ es C(A²); A² es H; y B¹, D¹, E¹ e Y¹ se seleccionan independientemente entre H, OH, F, Cl, Br, CN, CF₃ o NO₂. En otra realización de fórmula (III), A¹ es C(A²); y A², B¹, D¹, Y¹ y E¹ son H. En otra realización de Fórmula (III), A¹ es C(A²); A², B¹, D¹ y E¹ son H; e Y¹ es NO₂. En otra realización de fórmula (III), A¹ es C(A²); A², B¹, D¹ y E¹ son H; e Y¹ es Br. En otra realización de Fórmula (III), A¹ es C(A²); A², N¹, D¹ y E¹ son H; e Y¹ es F. En otra realización de Fórmula (III), A¹ es C(A²); A², B¹, D¹ y E¹ son H; e Y¹ es CN. En otra

40 realización de fórmula (III), A¹ es C(A²); A², B¹, D¹ y E¹ son H; e Y¹ es CF₃. En otra realización de fórmula (III), A¹ es C(A²); A², B¹, D¹ y E¹ son H; e Y¹ es CN. En otra realización de fórmula (III), A¹ es C(A²); A², D¹ y E¹ son H; B¹ es Cl e Y¹ es NO₂. En otra realización de fórmula (III), A¹ es C(A²); Y¹, A², B¹ y E¹ son H; y D¹ es Br. En otra realización de Fórmula (III), A¹ es C(A²); Y¹, A², D¹ y E¹ son H; y B¹ es NO₂. En otra realización de fórmula (III), A¹ es C(A²); Y¹, A², D¹ y E¹ son H; y B¹ es OH. En otra realización de

45 fórmula (III), A¹ es C(A²); Y¹, A², D¹ y E¹ son H; y B¹ es F. En otra realización de Fórmula (III), B¹ y Y¹, junto con los átomos a los que están unidos, son heteroareno, y A², B¹ y D¹ son H. En otra realización de Fórmula (III), Y¹ y B¹, junto con los átomos a los que están unidos, son benceno, y A², D¹ y E¹ son H, seleccionados independientemente. En otra

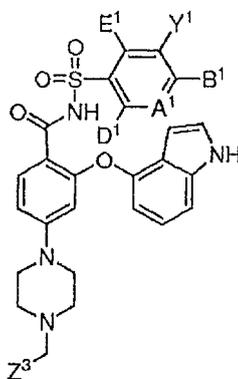
realización de Fórmula (III), E¹ e Y¹, junto con los átomos a los que están unidos, son benceno y A², B¹ y D¹ son H. En otra realización de Fórmula (III), A² y B¹, junto con los átomos a los que están unidos, son heteroareno; y D¹, E¹ e Y¹ se

50 seleccionan independientemente entre H, F, Cl, Br, I o NO₂. En otra realización de fórmula (III), A² y B¹, junto con los

átomos a los que están unidos, son cicloalcano; y D¹, E¹ e Y¹ se seleccionan independientemente entre H, F, Cl, Br, I o NO₂. En otra realización de fórmula (III), A² y B¹, junto con los átomos a los que están unidos, son heterocicloalcano; y D¹, E¹ e Y¹ se seleccionan independientemente entre H, F, Cl, Br, I o NO₂. En otra realización de fórmula (III), A² y B¹, junto con los átomos a los que están unidos, son heterocicloalqueno; y D¹, E¹ e Y¹ se seleccionan independientemente entre H, F, Cl, Br, I o NO₂.

Otra realización más de esta divulgación se refiere a compuestos que tienen Fórmula III, que son
 4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[(3-nitrofenil)sulfonyl]-2-fenoxibenzamida;
 4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-2-fenoxi-N-(fenilsulfonyl)benzamida;
 4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]pipexazin-1-il}-N-[(4-nitrofenil)sulfonyl]-2-fenoxibenzamida;
 4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[(3-fluorofenil)sulfonyl]-2-fenoxibenzamida;
 4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[(4-fluorofenil)sulfonyl]-2-fenoxibenzamida;
 4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[(4-cloro-3-nitrofenil)sulfonyl]-2-fenoxibenzamida;
 y sales terapéuticamente aceptables, profármacos, sales de profármacos y metabolitos de los mismos.

Otra realización de esta divulgación se refiere a compuestos o sales terapéuticamente aceptables, profármacos, metabolitos o sales de profármacos de los mismos, que son útiles como inhibidores de las proteínas Bcl-2 antiapoptóticas, los compuestos que tienen Fórmula (IV)



(IV),

donde A¹, B¹ D¹ E¹ Y¹ y Z³ son como se han descrito para la Fórmula (I).

En una realización de Fórmula (IV),

A¹ es N o C(A²);
 A², B¹ D¹ E¹ e Y¹ se seleccionan independientemente entre H, OH, F, Cl, Br, I, CN, CF₃ o NO₂; o
 E¹ e Y¹, junto con los átomos a los que están unidos, son benceno o heteroareno, y A², B¹ y D¹ se seleccionan independientemente entre H; o
 Y¹ y B¹, junto con los átomos a los que están unidos, son benceno, y A², D¹ e Y¹ se selecciona independientemente de H; o
 A² y B¹, junto con los átomos a los que están unidos, son heteroareno, cicloalcano, heterocicloalcano o heterocicloalqueno; y
 D¹ E¹ e Y¹ se seleccionan independientemente entre H, F, Cl, Br, I o NO₂;
 Z³ es R³⁸ o R⁴⁰;
 R³⁸ es fenilo;
 R⁴⁰ es cicloalqueno;
 donde los restos cíclicos representados por E¹ e Y¹ juntos, Y¹ y B¹ juntos, A² y B¹ juntos, R³⁰, R^{30A}, R^{37B}, R³⁸ y R⁴⁰ están independientemente sin sustituir, sin sustituir adicionalmente, sustituidos o sustituidos adicionalmente con uno o más de R⁵⁷, OR⁵⁷, NR⁵⁷C(O)R⁵⁷ u (O) seleccionados independientemente;
 R⁵⁷ es R⁵⁸ o R⁶¹;
 R⁵⁸ es fenilo,
 R⁶¹ es alquilo, que está sin sustituir o sustituido con uno o dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre N(R⁶²)₂ o F, Cl, Br o I;
 R⁶² es R⁶⁶;
 R⁶⁶ es alquilo; y
 donde los restos cíclicos representados por R⁵⁸ están sin sustituir o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre F, Cl, Br o I.

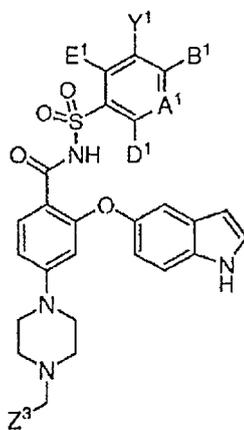
En una realización de Fórmula (IV), A¹ es C(A²); y A² es H. En otra realización de Fórmula (IV), A¹ es N.

En otra realización de fórmula (IV), A², B¹ D¹ E¹ e Y¹ se seleccionan independientemente entre H, OH, F, Cl, Br, I, CN, CF₃ o NO₂. En otra realización de fórmula (IV), A², B¹ D¹ E¹ e Y¹ se seleccionan independientemente entre H, OH, F, Cl,

Br, CN, CF₃ o NO₂. En otra realización de fórmula (IV), A¹ es C(A²); A² es H; y B¹, D¹ E¹ e Y¹ se seleccionan independientemente entre H, OH, F, Cl, Br, CN, CF₃ o NO₂. En otra realización de fórmula (IV), A¹ es C(A²); y A², B¹ D¹ Y¹ e E¹ son H. En otra realización de fórmula (IV), A¹ es C(A²); A², B¹ D¹ y E¹ son H; e Y¹ es NO₂. En otra realización de fórmula (IV), A¹ es C(A²); A², B¹ D¹ y E¹ son H; e Y¹ es Br. En otra realización de fórmula (IV), A¹ es C(A²); A², B¹ D¹ y E¹ son H; e Y¹ es F. En otra realización de fórmula (IV), A¹ es C(A²); A², B¹ D¹ y E¹ son H; e Y¹ es CN. En otra realización de fórmula (IV), A¹ es C(A²); A², B¹ D¹ y E¹ son H; e Y¹ es CF₃. En otra realización de fórmula (IV), A¹ es C(A²); A², B¹ D¹ y E¹ son H; e Y¹ es CN. En otra realización de fórmula (IV), A¹ es C(A²); A², D¹ y E¹ son H; B¹ es Cl e Y¹ es NO₂. En otra realización de fórmula (IV), A¹ es C(A²); Y¹ A², B¹ y E¹ son H; y D¹ es Br. En otra realización de fórmula (IV), A¹ es C(A²); Y¹ A², D¹ y E¹ son H; y B¹ es Br. En otra realización de fórmula (IV), A¹ es C(A²); Y¹ A², D¹ y E¹ son H; y B¹ es NO₂. En otra realización de fórmula (IV), A¹ es C(A²); Y¹ A², D¹ y E¹ son H; y B¹ es OH-. En otra realización de fórmula (IV), A¹ es C(A²); Y¹ A², D¹ y E¹ son H; y B¹ es F. En otra realización de fórmula (IV), E¹ e Y¹, junto con los átomos a los que están unidos, son heteroareno, y A², B¹ y D¹ son H. En otra realización de fórmula (IV), Y¹ y B¹, junto con los átomos a los que están unidos, son benceno, y A², D¹ y E¹ son H, seleccionados independientemente. En otra realización de fórmula (IV), E¹ e Y¹, junto con los átomos a los que están unidos, son benceno y A², B¹ y D¹ son H. En otra realización de fórmula (IV), A² y B¹, junto con los átomos a los que están unidos, son heteroareno; y D¹, E¹ e Y¹ se seleccionan independientemente entre H, F, Cl, Br, I o NO₂. En otra realización de fórmula (IV), A² y B¹, junto con los átomos a los que están unidos, son cicloalcano; y D¹, E¹ e Y¹ se seleccionan independientemente entre H, F, Cl, Br, I o NO₂. En otra realización de fórmula (IV), A² y B¹, junto con los átomos a los que están unidos, son heterocicloalcano; y D¹, E¹ e Y¹ se seleccionan independientemente entre H, F, Cl, Br, I o NO₂. En otra realización, de fórmula (IV), A² y B¹, junto con los átomos a los que están unidos, son heterocicloalqueno; y D¹, E¹ e Y¹ se seleccionan independientemente entre H, F, Cl, Br, I o NO₂.

Otra realización más de esta divulgación se refiere a compuestos que tienen Fórmula IV, que son 4-[4-({4'-cloro-3-[2-(dimetilamino)etoxi]-1,1'-bifenil-2-il}metil)piperazin-1-il]-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-[(3-nitro-fenil)sulfonyl] benzamida; 4-[4-({4'-cloro-3-[2-(dimetilamino)etoxi]-1,1'-bifenil-2-il}metil)piperazin-1-il]-2-(1N-indol-4-iloxi)-N-(fenil-sulfonyl)benzamida; y sales terapéuticamente aceptables, profármacos, sales de profármacos y metabolitos de los mismos.

Otra realización de esta divulgación se refiere a compuestos o sales, profármacos, metabolitos, o sales de profármacos de los mismos terapéuticamente aceptables, que son útiles como inhibidores de las proteínas Bcl-2 antiapoptóticas, los compuestos que tienen Fórmula (V),



(V),

donde A¹, B¹ D¹ E¹ Y¹ y Z³ son como se han descrito para la Fórmula (I).

En una realización de Fórmula (V),
 A¹ es N o C(A²);
 A², B¹ D¹ E¹ e Y¹ se seleccionan independientemente entre H, OH, F, Cl, Br, I, CN, CF₃ o NO₂; o E¹ e Y¹, junto con los átomos a los que están unidos, son benceno o heteroareno, y A², B¹ y D¹ se seleccionan independientemente entre H; o Y¹ y B¹, junto con los átomos a los que están unidos, son benceno, y A², D¹ y E¹ se selecciona independientemente de H; o A² y B¹, junto con los átomos a los que están unidos, son heteroareno, cicloalcano, heterocicloalcano o heterocicloalqueno; y D¹ E¹ e Y¹ se seleccionan independientemente entre H, F, Cl, Br, I o NO₂; Z³ es R³⁸ o R⁴⁰; R³⁸ es fenilo; R⁴⁰ es cicloalqueno;

donde los restos cíclicos representados por E¹ e Y¹ juntos, Y¹ y B¹ juntos, A² y B¹ juntos, R³⁰, R^{30A}, R^{37B}, R³⁸ y R⁴⁰ están independientemente sin sustituir, sin sustituir adicionalmente, sustituidos o sustituidos adicionalmente con uno o más de R⁵⁷, OR⁵⁷, NR⁵⁷C(O)R⁵⁷ u (O) seleccionados independientemente;

R⁵⁷ es R⁵⁸ o R⁶¹;

5 R⁵⁸ es fenilo,

R⁶¹ es alquilo, que está sin sustituir o sustituido con uno dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre N(R⁶²)₂ o F, Cl, Br o I;

R⁶² es R⁶⁶;

R⁶⁶ es alquilo; y

10 donde los restos cíclicos representados por R⁵⁸ están sin sustituir o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre F, Cl, Br o I.

En una realización de Fórmula (V), A¹ es C(A²); y A² es H. En otra realización de Fórmula (V), A¹ es N.

15 En otra realización de fórmula (V), A², B¹ D¹ E¹ e Y¹ se seleccionan independientemente entre H, OH, F, Cl, Br, I, CN, CF₃ o NO₂. En otra realización de fórmula (V), A², B¹ D¹ E¹ e Y¹ se seleccionan independientemente entre H, OH, F, Cl, Br, CN, CF₃ o NO₂. En otra realización de fórmula (V), A¹ es C(A²); A² es H; y B¹, D¹ E¹ e Y¹ se seleccionan independientemente entre H, OH, F, Cl, Br, CN, CF₃ o NO₂. En otra realización de fórmula (V), A¹ es C(A²); y A², B¹ D¹ Y¹ y E¹ son H. En otra realización de Fórmula (V), A¹ es C(A²); B¹ D¹ y E¹ son H; e Y¹ es NO₂. En otra realización de

20 fórmula (V), A¹ es C(A²); A², B¹ D¹ y E¹ son H; e Y¹ es Br. En otra realización de Fórmula (V), A¹ es C(A²); A², B¹ D¹ y E¹ son H; e Y¹ es F. En otra realización de Fórmula (V), A¹ es C(A²); A², B¹ D¹ y E¹ son H; e Y¹ es CN. En otra realización de fórmula (V), A¹ es C(A²); A², B¹ D¹ y E¹ son H; e Y¹ es CF₃. En otra realización de fórmula (V), A¹ es C(A²); A², B¹ D¹ y E¹ son H; e Y¹ es Cl. En otra realización de fórmula (V), A¹ es C(A²); A², D¹ y E¹ son H; B¹ es Cl e Y¹ es NO₂. En otra

25 realización de fórmula (V), A¹ es C(A²); Y¹ A², B¹ y E¹ son H; y D¹ es Br. En otra realización de Fórmula (V), A¹ es C(A²); Y¹ A², D¹ y E¹ son H; y B¹ es Br. En otra realización de Fórmula (V), A¹ es C(A²); Y¹ A², D¹ y E¹ son H; y B¹ es OH. En otra realización de fórmula (V), A¹ es C(A²); Y¹ A², D¹ y E¹ son H; y B¹ es F. En otra realización de Fórmula (V), B¹ y Y¹, junto con los átomos a los que están unidos, son heteroareno, y A², B¹ y D¹ son H. En otra realización de Fórmula (V), Y¹ y B¹, junto con los átomos a los que están unidos, son benceno, y A², D¹ y E¹ son H, seleccionados independientemente. En otra realización de Fórmula

30 (V), E¹ e Y¹, junto con los átomos a los que están unidos, son benceno y A², B¹ y D¹ son H. En otra realización de Fórmula (V), A² y B¹, junto con los átomos a los que están unidos, son heteroareno; y D¹, E¹ e Y¹ se seleccionan independientemente entre H, F, Cl, Br, I o NO₂. En otra realización de fórmula (V), A² y B¹, junto con los átomos a los que están unidos, son cicloalcano; y D¹, E¹ e Y¹ se seleccionan independientemente entre H, F, Cl, Br, I o NO₂. En otra

35 realización de fórmula (V), A² y B¹, junto con los átomos a los que están unidos, son heterocicloalcano; y D¹, E¹ e Y¹ se seleccionan independientemente entre H, F, Cl, Br, I o NO₂. En otra realización de fórmula (V), A² y B¹, junto con los átomos a los que están unidos, son heterocicloalqueno; y D¹, E¹ e Y¹ se seleccionan independientemente entre H, F, Cl, Br, I o NO₂.

Otra realización más de esta divulgación se refiere a compuestos que tienen Fórmula V, que son

40 4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-{{3-nitrofenil}sulfonil}benzamida;

4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-(fenilsulfonil)benzamida;

45 4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-{{3-(trifluorometil)fenil}sulfonil}benzamida;

4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-on-1-il}metil}piperazin-1-il)-N-{{3-clorofenil}sulfonil}-2-(1H-indol-1-iloxi)benzamida;

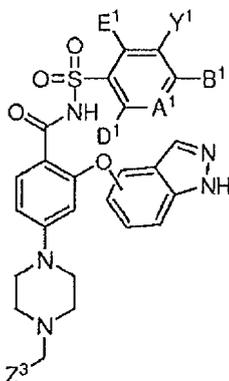
50 4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}metil}piperazin-1-il)-N-{{3-fluorofenil}sulfonil}-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida;

4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}metil}piperazin-1-il)-1-(1H-indol-5-iloxi)-N-(2-naftilsulfonil)benzamida;

4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-(isoquinolin-5-ilsulfonil)benzamida;

55 y sales terapéuticamente aceptables, profármacos, sales de profármacos y metabolitos de los mismos.

Otra realización de esta divulgación se refiere a compuestos o sales terapéuticamente aceptables, profármacos, metabolitos o sales de profármacos de los mismos, que son útiles como inhibidores de las proteínas Bcl-2 antiapoptóticas, los compuestos que tienen Fórmula (VI),



(VI),

5

donde A^1 , B^1 , D^1 , E^1 , Y^1 y Z^3 son como se han descrito para la Fórmula (I).

En una realización de Fórmula (VI),

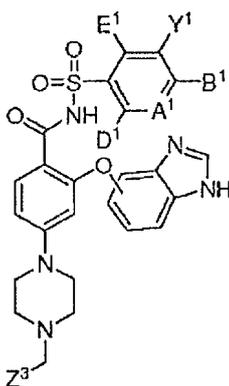
- 10 A^1 es N o $C(A^2)$;
 A^2 , B^1 , D^1 , E^1 e Y^1 se seleccionan independientemente entre H, OH, F, Cl, Br, I, CN, CF_3 o NO_2 ;
o
 E^1 e Y^1 , junto con los átomos a los que están unidos, son benceno o heteroareno, y A^2 , B^1 y D^1 se seleccionan independientemente entre H;
- 15 o
 Y^1 y B^1 , junto con los átomos a los que están unidos, son benceno, y
 A^2 , D^1 y E^1 se selecciona independientemente de H;
- o
 A^1 y B^1 , junto con los átomos a los que están unidos, son heteroareno, cicloalcano, heterocicloalcano o heterocicloalqueno; y
 D^1 , E^1 e Y^1 se seleccionan independientemente entre H, F, Cl, Br, I o NO_2 ;
 Z^3 es R^{38} o R^{40} ;
 R^{38} es fenilo;
 R^{40} es cicloalqueno;
- 25 donde los restos cíclicos representados por E^1 e Y^1 juntos, Y^1 y B^1 juntos, A^2 y B^1 juntos, R^{30} , R^{30A} , R^{37B} , R^{38} y R^{40} están independientemente sin sustituir, sin sustituir adicionalmente, sustituidos o sustituidos adicionalmente con uno o más de R^{57} , OR^{57} , $NR^{57}C(O)R^{57}$ u (O) seleccionados independientemente;
 R^{57} es R^{58} o R^{61} ;
 R^{58} es fenilo,
- 30 R^{61} es alquilo, que está sin sustituir o sustituido con uno o dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre R^{62} o F, Cl, Br o I;
 R^{62} es R^{66} ;
 R^{66} es alquilo; y
donde los restos cíclicos representados por R^{58} están sin sustituir o sustituidos con uno o más sustituyentes
- 35 seleccionados independientemente entre F, Cl, Br o I.

En una realización de Fórmula (VI), A^1 es $C(A^2)$; y A^2 es H. En otra realización de Fórmula (VI), A^1 es N.

- 40 En otra realización de fórmula (VI), A^2 , B^1 , D^1 , E^1 e Y^1 se seleccionan independientemente entre H, OH, F, Cl, Br, I, CN, CF_3 o NO_2 . En otra realización de fórmula (VI), A^2 , B^1 , D^1 , E^1 e Y^1 se seleccionan independientemente entre H, OH, F, Cl, Br, CN, CF_3 o NO_2 . En otra realización de fórmula (VI), A^1 es $C(A^2)$; A^2 es H; y B^1 , D^1 , E^1 e Y^1 se seleccionan independientemente entre H, OH, F, Cl, Br, CN, CF_3 o NO_2 . En otra realización de fórmula (VI), A^1 es $C(A^2)$; y A^2 , B^1 , D^1 , Y^1 e E^1 son H. En otra realización de Fórmula (VI), A^1 es $C(A^2)$; A^2 , B^1 , D^1 y F^1 son H; e Y^1 es NO_2 . En otra realización de fórmula (VI), A^1 es $C(A^2)$; A^2 , B^1 , D^1 y E^1 son H; e Y^1 es Br. En otra realización de Fórmula (VI), A^1 es $C(A^2)$; A^2 , B^1 , D^1 y E^1 son H; e Y^1 es F. En otra realización de Fórmula (VI), A^1 es $C(A^2)$; A^2 , B^1 , D^1 y E^1 son H; e Y^1 es CN. En otra realización de fórmula (VI), A^1 es $C(A^2)$; A^2 , B^1 , D^1 y E^1 son H; e Y^1 es CF_3 . En otra realización de fórmula (VI), A^1 es $C(A^2)$; A^2 , B^1 , D^1 y E^1 son H; e Y^1 es CN. En otra realización de fórmula (VI), A^1 es $C(A^2)$; A^2 , D^1 y E^1 son H; B^1 es Cl e Y^1 es NO_2 . En otra realización de fórmula (VI), A^1 es $C(A^2)$; Y^1 , A^2 , B^1 y E^1 son H; y D^1 es Br. En otra realización de Fórmula (VI), A^1 es $C(A^2)$; Y^1 , A^2 , D^1 y E^1 son H; y B^1 es Br. En otra realización de Fórmula (VI), A^1 es $C(A^2)$; Y^1 , A^2 , D^1 y E^1 son H; y B^1 es NO_2 . En otra realización de fórmula (VI), A^1 es $C(A^2)$; Y^1 , A^2 , D^1 y E^1 son H; y B^1 es OH. En otra realización de fórmula (VI), A^1 es $C(A^2)$; Y^1 , A^2 , D^1 y E^1 son H; y B^1 es F. En otra realización de Fórmula (VI), E^1 e Y^1 , junto con los átomos a los que están unidos, son heteroareno, y A^2 , B^1 y D^1 son H. En otra realización de Fórmula (VI),

Y¹ y B¹, junto con los átomos a los que están unidos, son benceno, y A², D¹ y E¹ son H, seleccionados independientemente. En otra realización de Fórmula (VI), E¹ e Y¹, junto con los átomos a los que están unidos, son benceno y A², B¹ y D¹ son H. En otra realización de Fórmula (VI), A² y B¹, junto con los átomos a los que están unidos, son heteroareno; y D¹, E¹ e Y¹ se seleccionan independientemente entre H, F, Cl, Br, I o NO₂. En otra realización de fórmula (VI), A² y B¹, junto con los átomos a los que están unidos, son cicloalcano; y D¹, E¹ e Y¹ se seleccionan independientemente entre H, F, Cl, Br, I o NO₂. En otra realización de fórmula (VI), A² y B¹, junto con los átomos a los que están unidos, son heterocicloalcano; y D¹, E¹ e Y¹ se seleccionan independientemente entre H, F, Cl, Br, I o NO₂. En otra realización de fórmula (VI), A² y B¹, junto con los átomos a los que están unidos, son heterocicloalqueno; y D¹, E¹ e Y¹ se seleccionan independientemente entre H, F, Cl, Br, I o NO₂.

Otra realización de esta divulgación se refiere a compuestos o sales terapéuticamente aceptables, profármacos, metabolitos o sales de profármacos de los mismos, que son útiles como inhibidores de las proteínas Bcl-2 antiapoptóticas, los compuestos que tienen Fórmula (VII),



(VII),

donde A¹, B¹, D¹, E¹, Y¹ y Z³ son como se han descrito para la Fórmula (I).

En una realización de Fórmula (VII),

A¹ es N o C(A²);

A², B¹, D¹, E¹ e Y¹ se seleccionan independientemente entre H, OH, F, Cl, Br, I, CN, CF₃ o NO₂; o

E¹ e Y¹, junto con los átomos a los que están unidos, son benceno o heteroareno, y A², B¹ y D¹ se seleccionan independientemente entre H; o

Y¹ y B¹, junto con los átomos a los que están unidos, son benceno, y A², D¹ y E¹ se selecciona independientemente de H; o

A² y B¹, junto con los átomos a los que están unidos, son heteroareno, cicloalcano, heterocicloalcano o heterocicloalqueno; y

D¹, E¹ e Y¹ se seleccionan independientemente entre H, F, Cl, Br, I o NO₂;

Z³ es R³⁸ o R⁴⁰;

R³⁸ es fenilo;

R⁴⁰ es cicloalqueno;

donde los restos cíclicos representados por E¹ e Y¹ juntos, Y¹ y B¹ juntos, A² y B¹ juntos, R³⁰, R^{30A}, R^{37B}, R³⁸ y R⁴⁰ están independientemente sin sustituir, sin sustituir adicionalmente, sustituidos o sustituidos adicionalmente con uno o más de R⁵⁷, OR⁵⁷, NR⁵⁷C(O)R⁵⁷ u (O) seleccionados independientemente;

R⁵⁷ es R⁵⁸ o R⁶¹;

R⁵⁸ es fenilo,

R⁶¹ es alquilo, que está sin sustituir o sustituido con uno o dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre N(R⁶²)₂ o F, Cl, Br o I;

R⁶² es R⁶⁶;

R⁶⁶ es alquilo; y

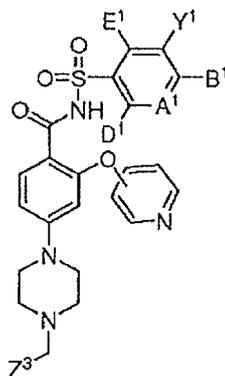
donde los restos cíclicos representados por R⁵⁸ están sin sustituir o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre F, Cl, Br o I.

En una realización de Fórmula (VII), A¹ es C(A²); y A² es H. En otra realización de fórmula (VII), A¹ es N.

En otra realización de fórmula (VII), A², B¹, D¹, E¹ e Y¹ se seleccionan independientemente entre H, OH, F, Cl, Br, I, CN, CF₃ o NO₂. En otra realización de fórmula (VII), A², B¹, D¹, E¹ e Y¹ se seleccionan independientemente entre H, OH, F, Cl, Br, CN, CF₃ o NO₂. En otra realización de fórmula (VII), A¹ es C(A²); A² es H; y B¹, D¹, E¹ e Y¹ se seleccionan independientemente entre H, OH, F, Cl, Br, CN, CF₃ o NO₂. En otra realización de fórmula (VII), A¹ es C(A²); y A², B¹, D¹, E¹ e Y¹ son H. En otra realización de Fórmula (VII), A¹ es C(A²); A², B¹, D¹ y E¹ son H; e Y¹ es NO₂. En otra realización de fórmula (VII), A¹ es C(A²); A², B¹, D¹ y E¹ son H; y Y¹ es Br. En otra realización de Fórmula (VII), A¹ es C(A²); A², B¹

D¹ y E¹ son H; e Y¹ es F. En otra realización de Fórmula (VII), A¹ es C(A²); A², B¹ D¹ y E¹ son H; e Y¹ es CN. En otra realización de fórmula (VII), A¹ es C(A²); A², B¹ D¹ y E¹ son H; e Y¹ es CF₃. En otra realización de fórmula (VII), A¹ es C(A²); A², B¹ D¹ y E¹ son H; e Y¹ es CN. En otra realización de fórmula (VII), A¹ es C(A²); A², D¹ y E¹ son H; B¹ es Cl e Y¹ es NO₂. En otra realización de fórmula (VII), A¹ es C(A²); Y¹ A², B¹ y E¹ son H; y D¹ es Br. En otra realización de Fórmula (VII), A¹ es C(A²); Y¹ A², D¹ y E¹ son H; y B¹ es Br. En otra realización de Fórmula (VII), A¹ es C(A²); Y¹ A², D¹ y E¹ son H; y B¹ es NO₂. En otra realización de fórmula (VII), A¹ es C(A²); Y¹ A², D¹ y E¹ son H; y B¹ es OH. En otra realización de fórmula (VII), A¹ es C(A²); Y¹ A², D¹ y E¹ son H; y B¹ es F. En otra realización de Fórmula (VII), E¹ e Y¹, junto con los átomos a los que están unidos, son heteroareno, y A², B¹ y D¹ son H. En otra realización de Fórmula (VII), Y¹ y B¹, junto con los átomos a los que están unidos, son benceno, y A², D¹ y E¹ son H, seleccionados independientemente. En otra realización de Fórmula (VII), E¹ e Y¹, junto con los átomos a los que están unidos, son benceno y A², B¹ y D¹ son H. En otra realización de Fórmula (VII), A² y B¹, junto con los átomos a los que están unidos, son heteroareno; y D¹, E¹ e Y¹ se seleccionan independientemente entre H, F, Cl, Br, I o NO₂. En otra realización de fórmula (VII), A² y B¹, junto con los átomos a los que están unidos, son cicloalcano; y D¹, E¹ e Y¹ se seleccionan independientemente entre H, F, Cl, Br, I o NO₂. En otra realización de fórmula (VII), A² y B¹, junto con los átomos a los que están unidos, son heterocicloalcano; y D¹, E¹ e Y¹ se seleccionan independientemente entre H, F, Cl, Br, I o NO₂. En otra realización de fórmula (VII), A² y B¹, junto con los átomos a los que están unidos, son heterocicloalqueno; y D¹, E¹ e Y¹ se seleccionan independientemente entre H, F, Cl, Br, I o NO₂.

Otra realización de esta divulgación se refiere a compuestos o sales terapéuticamente aceptables, profármacos, metabolitos o sales de profármacos de los mismos, que son útiles como inhibidores de las proteínas Bcl-2 antiapoptóticas, los compuestos que tienen Fórmula (VII),



(VIII),

donde A¹, B¹ D¹ E¹ Y¹ y Z³ son como se han descrito para la Fórmula (I).

En una realización de Fórmula (VIII),

A¹ es N o C(A²);

A², B¹ D¹ E¹ e Y¹ se seleccionan independientemente entre H, OH, F, Cl, Br, I, CN, CF₃ o NO₂;

E¹ e Y¹, junto con los átomos a los que están unidos, son benceno o heteroareno, y A², B¹ y D¹ se seleccionan independientemente entre H;

Y¹ y B¹, junto con los átomos a los que están unidos, son benceno, y A², D¹ y E¹ se selecciona independientemente de H;

A² y B¹, junto con los átomos a los que están unidos, son heteroareno, cicloalcano, heterocicloalcano o heterocicloalqueno; y

D¹, E¹ e Y¹ se seleccionan independientemente entre H, F, Cl, Br, I o NO₂;

Z³ es R³⁸ o R⁴⁰;

R³⁸ es fenilo;

R⁴⁰ es cicloalqueno;

donde los restos cíclicos representados por E¹ e Y¹ juntos, Y¹ y B¹ juntos, A² y B¹ juntos, R³⁰, R^{30A}, R^{37B}, R³⁸ y R⁴⁰ están independientemente sin sustituir, sin sustituir adicionalmente, sustituidos o sustituidos adicionalmente con uno o más de R⁵⁷, OR⁵¹, NR⁵⁷C(O)R⁵⁷ u (O) seleccionados independientemente;

R⁵¹ es R⁵⁸ o R⁶¹;

R⁵⁸ es fenilo,

R⁶¹ es alquilo, que está sin sustituir o sustituido con uno o dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre R⁶² o F, Cl, Br o I;

R⁶² es R⁶⁶;

R⁶⁶ es alquilo; y

donde los restos cíclicos representados por R⁵⁸ están sin sustituir o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre F, Cl, Br o I.

En una realización de Fórmula (VIII), A¹ es C(A²); y A² es H. En otra realización de Fórmula (VIII), A¹ es N.

5 En otra realización de fórmula (VIII), A², B¹ D¹ E¹ e Y¹ se seleccionan independientemente entre H, OH, F, Cl, Br, I, CN, CF₃ o NO₂. En otra realización de fórmula (VIII), A², B¹ D¹ E¹ e Y¹ se seleccionan independientemente entre H, OH, F, Cl, Br, CN, CF₃ o 1NO₂. En otra realización de fórmula (VIII), A¹ es C(A²); A² es H; y B¹, D¹ E¹ e Y¹ se seleccionan independientemente entre H, OH, F, Cl, Br, CN, CF₃ o NO₂. En otra realización de fórmula (VIII), A¹ es C(A²); y A², B¹ D¹ Y¹ y E¹ son H. En otra realización de Fórmula (VIII), A¹ es C(A²); A², B¹ D¹ y E¹ son H; e Y¹ es NO₂. En otra realización de fórmula (VIII), A¹ es C(A²); A², B¹ D¹ y E¹ son H; e Y¹ es Br. En otra realización de Fórmula (VIII), A¹ es C(A²); A², B¹ D¹ y E¹ son H; e Y¹ es F. En otra realización de Fórmula (VIII), A¹ es C(A²); A², B¹ D¹ y E¹ son H; e Y¹ es CN. En otra realización de fórmula (VIII), A¹ es C(A²); A², B¹ D¹ y E¹ son H; e Y¹ es CF₃. En otra realización de fórmula (VIII), A¹ es C(A²); A², B¹ D¹ y E¹ son H; e Y¹ es CN. En otra realización de fórmula (VIII), A¹ es C(A²); A², D¹ y E¹ son H; B¹ es Cl e Y¹ es NO₂. En otra realización de fórmula (VIII), A¹ es C(A²); Y¹ A², B¹ y E¹ son H; y D¹ es Br. En otra realización de Fórmula (VIII), A¹ es C(A²); Y¹ A², D¹ y E¹ son H; y B¹ es Br. En otra realización de Fórmula (VIII), A¹ es C(A²); Y¹ A², D¹ y E¹ son H; y B¹ es NO₂. En otra realización de fórmula (VIII), A¹ es C(A²); Y¹ A², D¹ y E¹ son H; y B¹ es OH. En otra realización de fórmula (VIII), A¹ es C(A²); Y¹ A², D¹ y E¹ son H; y B¹ es F. En otra realización de Fórmula (VIII), E¹ e Y¹, junto con los átomos a los que están unidos, son heteroareno, y A², B¹ y D¹ son H. En otra realización de fórmula (VIII), Y¹ y B¹, junto con los átomos a los que están unidos, son benceno, y A², D¹ y E¹ son H, seleccionados independientemente. En otra realización, de Fórmula (VIII), E¹ e Y¹, junto con los átomos a los que están unidos, son benceno y A², B¹ y D¹ son H. En otra realización de Fórmula (VIII), A² y B¹, junto con los átomos a los que están unidos, son heteroareno; y D¹, E¹ e Y¹ se seleccionan independientemente entre H, F, Cl, Br, I o NO₂. En otra realización de fórmula (VIII), A² y B¹, junto con los átomos a los que están unidos, son cicloalcano; y D¹, E¹ e Y¹ se seleccionan independientemente entre H, F, Cl, Br, I o NO₂. En otra realización de fórmula (VIII), A² y B¹, junto con los átomos a los que están unidos, son heterocicloalcano; y D¹, E¹ e Y¹ se seleccionan independientemente entre H, F, Cl, Br, I o NO₂. En otra realización de fórmula (VIII), A² y B¹, junto con los átomos a los que están unidos, son heterocicloalqueno; y D¹, E¹ e Y¹ se seleccionan independientemente entre H, F, Cl, Br, I o NO₂.

30 *Composiciones farmacéuticas, tratamientos combinados, métodos de tratamiento, y administración*

Otra realización de la divulgación comprende composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto que tiene Fórmula (I) y un excipiente.

35 Otra realización más de la divulgación comprende métodos para tratar el cáncer en un mamífero que comprende administrar a este una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I).

Otra realización más de la divulgación comprende métodos para tratar enfermedades autoinmunitarias en un mamífero que comprende administrar a este una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I).

40 Otra realización más de la divulgación se refiere a compuestos para tratar enfermedades durante las cuales se expresan proteínas Bcl-2 antiapoptóticas, comprendiendo dichas composiciones un excipiente y una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto que tiene Fórmula (I).

45 Otra realización más de la divulgación se refiere a métodos para tratar enfermedades en un paciente durante las cuales se expresan proteínas Bcl-2 antiapoptóticas, comprendiendo dichos métodos administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto que tiene Fórmula (I). La presente invención proporciona composiciones para tratar el cáncer de vejiga, cáncer de cerebro, cáncer de mama, cáncer de médula ósea, cáncer de cuello de útero, leucemia linfocítica crónica, cáncer colorrectal, cáncer de esófago, cáncer hepatocelular, leucemia linfoblástica, linfoma folicular, neoplasias linfoides originadas en los linfocitos T o en los linfocitos B, melanoma, leucemia mielógena, mieloma, cáncer oral, cáncer de ovario, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de próstata, cáncer de pulmón microcítico o cáncer de bazo, comprendiendo dichas composiciones un excipiente y una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la presente invención.

55 Otra realización más se refiere a compuestos de la presente invención para su uso en métodos para tratar el cáncer de vejiga, cáncer de cerebro, cáncer de mama, cáncer de médula ósea, cáncer de cuello de útero, leucemia linfocítica crónica, cáncer colorrectal, cáncer de esófago, cáncer hepatocelular, leucemia linfoblástica, linfoma folicular, neoplasias linfoides originadas en los linfocitos T o en los linfocitos B, melanoma, leucemia mielógena, mieloma, cáncer oral, cáncer de ovario, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de próstata, cáncer de pulmón microcítico o cáncer de bazo en un paciente, comprendiendo dichos métodos administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención.

65 Otra realización más de la divulgación se refiere a composiciones para tratar enfermedades durante las cuales se expresan proteínas Bcl-2 antiapoptóticas, comprendiendo dichas composiciones un excipiente y una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto que tiene Fórmula (I) y una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente terapéutico adicional o más de un agente terapéutico adicional.

Otra realización más de la divulgación se refiere a métodos para tratar una enfermedad en un paciente durante las cuales se expresan proteínas de Bcl-2 antiapoptóticas, comprendiendo dichos métodos administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto que tiene Fórmula (I) y una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente terapéutico adicional o más de un agente terapéutico adicional.

5 Otra realización más de la divulgación se refiere a composiciones para tratar el cáncer de vejiga, cáncer de cerebro, cáncer de mama, cáncer de médula ósea, cáncer de cuello de útero, leucemia linfocítica crónica, cáncer colorrectal, cáncer de esófago, cáncer hepatocelular, leucemia linfoblástica, linfoma folicular, neoplasias linfoides originadas en los linfocitos T o en los linfocitos B, melanoma, leucemia mielógena, mieloma, cáncer oral, cáncer de ovario, cáncer de pulmón no microcítico, leucemia linfocítica crónica, mieloma, cáncer de próstata, cáncer de pulmón microcítico o
10 cáncer de bazo, comprendiendo dichas composiciones un excipiente y una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto que tiene Fórmula (I) y una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente terapéutico adicional o más de un agente terapéutico adicional.

15 Otra realización más de la divulgación se refiere a métodos de tratamiento del cáncer de vejiga, cáncer de cerebro, cáncer de mama, cáncer de médula ósea, cáncer de cuello de útero, leucemia linfocítica crónica, cáncer colorrectal, cáncer de esófago, cáncer hepatocelular, leucemia linfoblástica, linfoma folicular, neoplasias linfoides originadas en los linfocitos T o en los linfocitos B, melanoma, leucemia mielógena, mieloma, cáncer oral, cáncer de ovario, cáncer de pulmón no microcítico, leucemia linfocítica crónica, mieloma, cáncer de próstata, cáncer de pulmón microcítico o
20 cáncer de bazo en un paciente, comprendiendo dichos métodos administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto que tiene Fórmula (I) y una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente terapéutico adicional o más de un agente terapéutico adicional.

25 Los metabolitos de compuestos que tienen Fórmula (I), producidos mediante procesos metabólicos *in vitro* o *in vivo*, también pueden tener utilidad para tratar enfermedades asociadas con proteínas Bcl-2 antiapoptóticas.

Determinados compuestos precursores que pueden metabolizarse *in vitro* o *in vivo* para formar compuestos que tienen Fórmula (I) también pueden tener utilidad para tratar enfermedades asociadas con la expresión de proteínas Bcl-2 antiapoptóticas.

30 Los compuestos que tienen Fórmula (I) pueden existir como sales de adición de ácido, sales de adición de base o compuestos zwitteriónicos. Las sales de los compuestos se preparan durante el aislamiento o después de la purificación de los compuestos. Las sales de adición de ácido de los compuestos son aquellas derivadas de la reacción de los compuestos con un ácido. Por ejemplo, las sales de acetato, adipato, alginato, bicarbonato, citrato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato, bisulfato, butirato, canforato, canforsulfonato, digluconato, formiato, fumarato, glicerofosfato, glutamato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, lactobionato, lactato, maleato, mesitileno sulfonato, metanosulfonato, naftileno sulfonato, nicotinato, oxalato, pamoato, pectinato, persulfato, fosfato, picrato, propionato, succinato, tartrato, tiocianato, tricloroacético, trifluoroacético, para-toluenosulfonato, y undecanoato de los compuestos y sus profármacos se contemplan como incluidos por la
35 presente invención. Las sales de adición básicas de los compuestos son las derivadas de la reacción entre los compuestos con un hidróxido, carbonato o bicarbonato de cationes tales como litio, sodio, potasio, calcio, y magnesio.

40 Los compuestos que tienen Fórmula (I) pueden administrarse, por ejemplo, por vía bucal, por vía oftálmica, por vía oral, osmóticamente, por vía parenteral (intramuscular, intraperitoneal, intraesternal, intravenosa, subcutánea), por vía rectal, por vía tópica, por vía transdérmica o por vía vaginal.

45 Las cantidades terapéuticamente eficaces de compuestos que tienen Fórmula (I) dependen del receptor del tratamiento, del trastorno que se está tratando y de la gravedad del mismo, de la composición que contiene el compuesto, del momento de administración, de la vía de administración, de la duración del tratamiento, de la potencia del compuesto, de su tasa de aclaramiento y de si el fármaco se administra simultáneamente con otro, o no. La cantidad de un compuesto de esta invención que tiene Fórmula (I) usada para preparar una composición para su administración diaria a un paciente en una sola dosis o en dosis divididas es de aproximadamente 0,03 a aproximadamente 200 mg/kg de peso corporal. Las composiciones en monodosis contienen estas cantidades o una combinación de submúltiplos de las mismas.

55 Los compuestos que tienen Fórmula (I) pueden administrarse con o sin un excipiente. Los excipientes incluyen, por ejemplo, materiales encapsulantes o aditivos tales como aceleradores de la absorción, antioxidantes, aglutinantes, tampones, agentes de recubrimiento, agentes colorantes, diluyentes, agentes disgregantes, emulsionantes, extensores, cargas, agentes aromatizantes, humectantes, lubricantes, perfumantes, conservantes, propulsores, agentes de liberación, agentes de esterilización, edulcorantes, solubilizantes, agentes mojantes y mezclas de los mismos.

60 Los excipientes para la preparación de composiciones que comprenden un compuesto que tiene fórmula (I) para su administración por vía oral en una forma de dosificación sólida incluyen, por ejemplo, agar, ácido algínico, hidróxido de aluminio, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, 1,3-butilenglicol, carbómeros, aceite de ricino, celulosa, acetato de celulosa, manteca de cacao, almidón de maíz, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, crospovidona,

diglicéridos, etanol, etilcelulosa, laurato de etilo, oleato de etilo, ésteres de ácidos grasos, gelatina, aceite de germen, glucosa, glicerol, aceite de cacahuete, hidroxipropilmetil celulosa, isopropanol, suero salino isotónico, lactosa, hidróxido de magnesio, estearato de magnesio, malta, manitol, monoglicéridos, aceite de oliva, aceite de cacahuete, sales de fosfato de potasio, almidón de patata, povidona, propilenglicol, solución de Ringer, aceite de cártamo, aceite de sésamo, carboximetilcelulosa de sodio, sales de fosfato de potasio, laurilsulfato de sodio, sorbitol sodio, aceite de soja, ácidos esteáricos, fumarato de estearilo, sacarosa, tensioactivos, talco, tragacanto, alcohol de tetrahidrofurfurilo, triglicéridos, agua, y mezclas de los mismos. Los excipientes para la preparación de composiciones que comprenden un compuesto de esta invención que tienen Fórmula (I) para su administración por vía oftálmica u oral en formas de dosificación líquida incluyen, por ejemplo, 1,3-butilenglicol, aceite de ricino, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, etanol, ésteres de ácidos grasos de sorbitán, aceite de germen, aceite de cacahuete, glicerol, isopropanol, aceite de oliva, polietilenglicoles, propilenglicol, aceite de sésamo, agua y mezclas de los mismos. Los excipientes para la preparación de composiciones que comprenden un compuesto de esta invención que tienen Fórmula (I) para su administración por vía osmótica incluyen, por ejemplo, clorofluorohidrocarbonos, etanol, agua y mezclas de los mismos. Los excipientes para la preparación de composiciones que comprenden un compuesto de esta invención que tienen Fórmula (I) para su administración por vía parenteral incluyen, por ejemplo, 1,3-butanodiol, aceite de ricino, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, dextrosa, aceite de germen, aceite de cacahuete, liposomas, ácido oleico, aceite de oliva, aceite de cacahuete, solución de Ringer, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de soja, USP o solución isotónica de cloruro de sodio, agua y mezclas de los mismos. Los excipientes para la preparación de composiciones que comprenden un compuesto de esta invención que tienen Fórmula (I) para su administración por vía rectal o por vía vaginal incluyen, por ejemplo, manteca de cacao, polietilenglicol, ceras y mezclas de los mismos.

Se espera que los compuestos que tienen Fórmula (I) sean útiles cuando se usen con agentes alquilantes, inhibidores de la angiogénesis, anticuerpos, antimetabolitos, antimitóticos, antiproliferativos, antivirales, inhibidores de la cinasa Aurora, otros inhibidores de promotores de la apoptosis (por ejemplo, Bcl-xL, Bcl-w y Bfl-1), activadores de la ruta del receptor de muerte, inhibidores de la cinasa Bcr-Abl, anticuerpos BiTE (enlazador biespecífico de linfocitos T), conjugados anticuerpo-fármaco, modificadores de la respuesta biológica, inhibidores de cinasas dependientes de ciclina, inhibidores del ciclo celular, inhibidores de la ciclooxigenasa-2, DVD, inhibidores del receptor homólogo del oncogén de la leucemia vírica (ErbB2), inhibidores de factores de crecimiento, inhibidores de la proteína de choque térmico (HSP)-90, inhibidores de la histona deacetilasa (HDAC), tratamientos hormonales, sustancias inmunológicas, inhibidores de los inhibidores de las proteínas de la apoptosis (IAP), antibióticos intercalantes, inhibidores de cinasas, inhibidores de cinesinas, inhibidores de Jak2, inhibidores de la diana de rapamicina de mamífero, microARN, inhibidores de la cinasa regulada por señal extracelular activada por mitógeno, proteínas de unión multivalente, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), inhibidores de poli ADP (adenosin difosfato)-ribosa polimerasa (PARP), agentes quimioterapéuticos de platino, inhibidores análogos de la cinasa polo (Plk), inhibidores de la cinasa fosfoinositida-3 (PI3K), inhibidores del proteosoma, análogos de purina, análogos de pirimidina, inhibidores de tirosina cinasas receptoras, alcaloides vegetales etinoides/deltoides, ácidos ribonucleicos inhibidores pequeños (ARNip), inhibidores de la topoisomerasa, inhibidores de la ubiquitina ligasa, y similares, y en combinación con uno o más de estos agentes.

Los anticuerpos BiTE son anticuerpos biespecíficos que dirigen a los linfocitos T para que ataquen a células cancerosas uniéndose simultáneamente a las dos células. A continuación, el linfocito T ataca la célula cancerosa diana. Los ejemplos de anticuerpos BiTE incluyen adecatumumab (Micromet MT201), blinatumomab (Micromet MT103) y similares. Sin pretender quedar limitado por teoría alguna, uno de los mecanismos mediante los cuales los linfocitos T provocan la apoptosis de la célula cancerosa diana es mediante la exocitosis de componentes granulares citolíticos, que incluyen perforina y granzima B. A este respecto, se ha demostrado que Bcl-2 atenúa la inducción de la apoptosis tanto por perforina como por granzima B. Estos datos sugieren que la inhibición de Bcl-2 podría potenciar los efectos citotóxicos provocados por los linfocitos T cuando se dirigen a células cancerosas (V.R. Sutton, D.L. Vaux y J.A. Trapani, *J. of Immunology* 1997, 158 (12), 5783).

Los ARNpi son moléculas que tienen bases de ARN endógenas o nucleótidos químicamente modificados. Las modificaciones no anulan la actividad celular, sino que proporcionan una estabilidad aumentada y/o una potencia celular aumentada. Los ejemplos de modificaciones químicas incluyen grupos fosforotioato, 2'-deoxinucleótidos, ribonucleótidos que contienen 2'-OCH₃, 2'-F-ribonucleótidos, ribonucleótidos de 2'-metoxietilo, combinaciones de los mismos y similares. El ARNpi puede tener distintas longitudes (por ejemplo, 10-200 pb) y estructuras (por ejemplo, horquillas, monocatenario/bicatenario, protuberancias, hendiduras/huecos, emparejamientos incorrectos) y se procesan en células para proporcionar un silenciamiento del gen activo. Un ARNip bicatenario (ARBbc) puede tener el mismo número de nucleótidos en cada hebra (extremos romos) o extremos asimétricos (salientes). El saliente de 1-2 nucleótidos puede estar presente en la hebra sentido y/o en la antisentido, así como estar presente en los extremos 5' y/o 3' de una hebra determinada. Por ejemplo, se ha demostrado que los ARNpi que se dirigen a Mcl-1 potencian la actividad de ABT-263, (es decir, N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonil)bencenosulfonamida) o ABT-737 (es decir, N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida) en múltiples líneas de células tumorales (Tse et al., *Cancer Research* 2008, 68(9), 3421 y referencias citadas en dicho documento).

- Las proteínas de unión multivalentes son proteínas de unión que comprenden dos o más sitios de unión a antígeno. Las proteínas de unión multivalentes se diseñan para tener tres o más sitios de unión y generalmente no son anticuerpos de origen natural. La expresión "proteína de unión multiespecífica" significa una proteína de unión capaz de unirse a dos o más dianas relacionadas o no relacionadas. Las proteínas de unión de dominio variable dual (DVD) son proteínas de unión tetravalentes o multivalentes que comprenden dos o más sitios de unión a antígeno. Dichas DVD pueden ser monoespecíficas (es decir, capaces de unirse a un antígeno) o multiespecíficas (es decir, capaces de unirse a dos o más antígenos). Las proteínas de unión DVD que comprenden dos polipéptidos de DVD de cadena pesada y dos polipéptidos de DVD de cadena ligera se citan como Ig de DVD. Cada mitad de una Ig de DVD comprende un polipéptido de DVD de cadena pesada, un polipéptido de DVD de cadena ligera, y dos sitios de unión a antígeno. Cada sitio de unión comprende un dominio variable de cadena pesada y un dominio variable de cadena ligera con un total de 6 CDR implicadas en la unión a antígeno por cada sitio de unión a antígeno. Las DVD multiespecíficas incluyen proteínas de unión DVD que se unen a DLL4 y a VEGF, o a C-met y EGFR o a ErbB3 y EGFR.
- Los agentes alquilantes incluyen altretamina, AMD-473, AP-5280, apaziquona, bendamustina, brostalicina, busulfán, carbocina, carmustina (BCNU), clorambucilo, CLORETAZINE® (laromustina, VNP 40101 M), ciclofosfamida, decarbazina, estramustina, fotemustina, glufosfamida, ifosfamida, KW-2170, lomustina (CCNU), mafosfamida, melfalán, mitobronitol, mitolactol, nimustina, N-óxido de mostaza de nitrógeno, ranimustina, temozolomida, tiotepa, TREANDA® (bendamustina), treosulfán, rofosfamida y similares.
- Los inhibidores de la angiogénesis incluyen inhibidores de la tirosina cinasa receptora específica de endotelio (Tie-2), inhibidores del receptor de factor de crecimiento epidérmico (EGFR), inhibidores del receptor de factor de crecimiento de insulina 2 (IGFR-2), inhibidores de la metaloproteínasa de matriz 2 (MMP-2), inhibidores de la metaloproteínasa de matriz 9 (MMP-9), inhibidores del receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR), análogos de la tromboespondina, inhibidores de la tirosina cinasa receptora de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR) y similares.
- Los antimetabolitos incluyen ALIMTA® (pemetrexed disodio, LY231514, MTA), 5-azacitidina, XELODA® (capecitabina), carmofur, LEUSTAT® (cladribina), clofarabina, citarabina, citarabina ocfosfato, arabinósido de citosina, decitabina, deferoxamina, doxifluridina, eflornitina, EICAR (5-etinil-1-β-D-ribofuranosilimidazol-4-carboxamida), enocitabina, etinilciticidina, fludarabina, 5-fluorouracilo solo o en combinación con leucovorina, GEMZAR® (gemcitabina), hidroxiaurea, ALKERAN® (melfalano), mercaptopurina, ribósido de 6-mercaptopurina, metotrexato, ácido micofenólico, nelarabina, nolatrexed, ocfosfato, pelitrexol, pentostatina, raltitrexed, Ribavirina, triapina, trimetrexato, S-1, tiazofurina, tegafur, TS-1, vidarabina, UFT y similares.
- Los antivirales incluyen ritonavir, hidroxiclороquina y similares.
- Los inhibidores de la cinasa Aurora incluyen ABT-348, AZD-1152, MLN-8054, VX-680, inhibidores de la cinasa específica de Aurora A, inhibidores de la cinasa específica de Aurora B y pan-inhibidores de la cinasa Aurora, y similares.
- Los inhibidores de la proteína Bcl-2 incluyen AT-101 ((-)-gossypol), GENASENSE® (G3139 u oblimersen (oligonucleótido antisentido que se dirige a Bcl-2)), IPI-194, IPI-565, N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-i)benzoil)4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida (ABT-737), N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonil)benzenosulfonamida (ABT-263), GX-070 (obatoclax) y similares.
- Los inhibidores de la cinasa Bcr-Abl incluyen DASATINIB® (BMS-354825), GLEEVEC® (imatinib) y similares.
- Los inhibidores de CDK incluyen AZD-5438, BMI-1040, BMS-032, BMS-387, CVT-2584, flavopiridol, GPC-286199, MCS-5A, PD0332991, PHA-690509, seliciclib (CYC-202, roscovitina-R), ZK-304709 y similares.
- Los inhibidores de COX-2 incluyen ABT-963, ARCOXIA® (etoricoxib), BEXTRA® (valdecoxib), BMS347070, CELEBREX® (celecoxib), COX-189 (lumiracoxib), CT-3, DERAMAXX® (deracoxib), JTE-522, 4-metil-2-(3,4-dimetilfenil)-1-(4-sulfamoilfenil-1 H-pirrol), MK-663 (etoricoxib), NS-398, parecoxib, RS-57067, SC-58125, SD-8381, SVT-2016, S-2474, T-614, VIOXX® (rofecoxib) y similares.
- Los inhibidores de EGFR incluyen ABX-EGF, inmunoliposomas anti-EGFR, vacuna EGF, EMD-7200, ERBITUX® (cetuximab), IIR3, anticuerpos de IgA, IRESSA® (gefitinib), TARCEVA® (erlotinib u OSI-774), TP-38, proteína de fusión de EGFR, TYKERB® (lapatinib) y similares.
- Los inhibidores del receptor ErbB2 incluyen CP-724-714, CI-1033 (canertinib), HERCEPTIN® (trastuzumab), TYKERB® (lapatinib), OMNITARG® (2C4, petuzumab), TAK-165, GW-572016 (ionafarnib), GW-282974, EKB-569, PI-166, dHER2 (vacuna HER2), APC-8024 (vacuna HER-2), anticuerpo biespecífico anti-HER/2neu, B7.her2lgG3, anticuerpos biespecíficos trifuncionales AS HER2, ACm AR-209, ACm 2B-1 y similares.

- Los inhibidores de la histona deacetilasa incluyen depsipéptido, LAQ-824, MS-275, trapoxina, ácido suberoilánilida hidroxámico (SAHA), TSA, ácido valproico y similares.
- 5 Los inhibidores de HSP-90 incluyen 17-AAG-nab, 17-AAG, CNF-101, CNF-1010, CNF-2024, 17-DMAG, geldanamicina, IPI-504, KOS-953, MYCOGRAB® (anticuerpo recombinante humano para HSP-90), NCS-683664, PU24FC1, PU-3, radicol, SNX-2112, STA-9090 VER49009 y similares.
- 10 Los inhibidores de inhibidores de proteínas de apoptosis incluyen HGS 1029, GDC-0145, GDC-0152, LCL-161, LBW-242 y similares.
- Los conjugados anticuerpo-fármaco incluyen anti-CD22-MC-MMAf, anti-CD22-MC-MMAE, anti-CD22-MCC-DM1, CR-011-vcMMAE, PSMA-ADC, MEDI-547, SGN-19Am SGN-35, SGN-75 y similares
- 15 Los activadores de la ruta del receptor de muerte incluyen TRAIL, anticuerpos u otros agentes que se dirigen a TRAIL o a los receptores de muerte (por ejemplo, DR4 y DR5) tal como Apomab, conatumumab, ETR2-ST01, GDC0145, (lexatumumab), HGS-1029, LBY-135, PRO-1762 y trastuzumab.
- 20 Los inhibidores de la cinesina incluyen inhibidores de Eg5 tales como AZD4877, ARRY-520; inhibidores de CENPE tales como GSK923295A y similares.
- Los inhibidores del JAK-2 incluyen CEP-701 (lesaurtinib), XL019 y INCB018424 y similares.
- Los inhibidores de MEK incluyen ARRY-142886, ARRY-438162 PD-325901, PD-98059 y similares.
- 25 Los inhibidores de mTOR incluyen AP-23573, CCI-779, everolimus, RAD-001, rapamicina, temsirolimus, inhibidores de TORC1/TORC2 competitivos con ATP, incluyendo PI-103, PP242, PP30, Torina 1 y similares.
- 30 Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos incluyen AMIGESIC® (salsalato), DOLOBID® (diflunisal), MOTRIN® (ibuprofeno), ORUDIS® (ketoprofeno), RELAFEN® (nabumetona), FELDENE® (piroxicam), ibuprofeno en crema, ALEVE® (naproxeno) y NAPROSYN® (naproxeno), VOLTAREN® (diclofenaco), INDOCIN® (indometacina), CLINORIL® (suliindac), TOLECTIN® (tolmetina), LODINE® (etodolac), TORADOL® (ketorolac), DAYPRO® (oxaprozina) y similares.
- 35 Los inhibidores de PDGFR incluyen C-451, CP-673, CP-868596 y similares.
- Los agentes quimioterapéuticos de platino incluyen cisplatino, ELOXATIN® (oxaliplatino) eptaplatino, lobaplatino, nedaplatino, PARAPLATIN® (carboplatino), satraplatino, picoplatino y similares.
- 40 Los inhibidores de la cinasa análoga a polo incluyen BI-2536 y similares.
- Los inhibidores de la cinasa fosfoinositida-3 (PI3K) incluyen wortmanina, LY294002, XL-147, CAL-120, ONC-21, AEZS-127, ETP-45658, PX-866, GDC-0941, BGT226, BEZ235, XL765 y similares.
- 45 Los análogos de la tromboespondina incluyen ABT-510, ABT-567, ABT-898, TSP-1 y similares.
- 50 Los inhibidores de VEGFR incluyen AVASTIN® (bevacizumab), ABT-869, AEE-788, ANGIOZYME™ (una ribozima que inhibe la angiogénesis (Ribozyme Pharmaceuticals (Boulder, CO.) y Chiron, (Emeryville, CA, axitinib (AG-13736), AZD-2171, CP-547,632, IM-862, MACUGEN (pegaptamib), NEXAVAR® (sorafenib, BAY43-9006), pazopanib (GW-786034), vatalanib (PTK-787, ZK-222584), SUTENT® (sunitinib, SU-11248), trampa de VEGF, ZACTIMA™ (vandetanib, ZD-6474), GA101, ofatumumab, ABT-806 (mAb-806), anticuerpos específicos de ErbB3, anticuerpos específicos de BSG2, anticuerpos específicos de DLL4y anticuerpos específicos de C-met, y similares.
- 55 Los antibióticos incluyen los antibióticos intercalantes aclarrubicina, actinomicina D, amrubicina, anamicina, adriamicina, BLENOXANE® (bleomicina), daunorrubicina, CAELYX® o MYOCET® (doxorubicina liposomal), elsamitrucina, epirbucina, glarbuicina, ZAVEDOS® (idarrubicina), mitomicina C, nemorrubicina, neocarzinostatina, peplomicina, pirarrubicina, rebecamicina, estimalamer, estreptozocina, VALSTAR® (valrubicina), zinostatina y similares.
- 60 Los inhibidores de la topoisomerasa incluyen aclarrubicina, 9-aminocamptotecina, amonafide, amsacrina, becatearina, belocatecano, BN-80915, CAMPTOSAR® (clorhidrato de irinotecan), camptotecina, CARDIOXANE® (dexrazoxina), diflomotecano, edotecarina, ELLENCE® o PHARMORUBICIN® (epirrubicina), etopósido, exatecan, 10-hidroxiamptotecina, gimatecan, lurtotecan, mitoxantrona, oratecina, pirarubicina pixantrona, rubitecan, sobuzoxano, SN-38, taflupósido, topotecan y similares.
- 65 Los anticuerpos incluyen AVASTIN® (bevacizumab), anticuerpos específicos de CD-40, chTNT-1/B, denosumab, ERBITUX® (cetuximab), HUMAX-CD4® (zanolimumab), anticuerpos específicos de IGFIR, lintuzumab, PANOREX®

(edrecolomab), RENCAREX® (WX G250), RITUXAN® (rituximab), ticilimumab, trastuzimab, anticuerpos de CD20 tipos I y II y similares.

5 Los tratamientos hormonales incluyen ARIMIDEX® (anastrozol), AROMASIN® (exemestano), arzoxifeno, CASODEX® (bicalutamida), CETROTIDE® (cetorelix), degarelix, deslorelina, DESOPAN® (trilostano), dexametasona, DROGENIL® (flutamida), EVISTA® (raloxifeno), AFEMA™ (fadrozol), FARESTON® (toremifeno), FASLODEX® (fulvestrant), FEMA-RA® (letrozol), formestano, glucocorticoides, HECTOROL® (doxercalciferol), RENAGEL® (sevelamer carbonato), lasofoxifeno, acetato de leuprólido, MEGACE® (megesterol), MIFEPREX® (mifepristona), NILANDRON™ (nilutamida), NOLVADEX® (citrato de tamoxifeno), PLENAXIS™ (abarelix),
10 prednisona, PROPECIA® (finasteride), rilostano, SUPREFAC® (buserelina), TRELSTAR® (hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH)), VANTAS® (implante de Histrelina), VETORil® (trilostano o modrastano), ZOLADEX® (fosrelina, goserelina) y similares.

15 Los deltoides y retinoides incluyen seocalcitol (EB 1089, CB1093), lexacalcitol (KH1060), fenretinida, PANRETIN® (aliretinoina), ATRAGEN® (tretinoina liposómica), TARGRETIN® (bexaroteno), LGD-1550 y similares.

Los inhibidores de PARP incluyen ABT-888 (veliparib), olaparib, KU-59436, AZD-2281, AG-014699, BSI-201, BGP-15, INO-1001, ONO-2231 y similares.

20 Los alcaloides vegetales incluyen, pero sin limitación, vincristina, vinblastina, vindesina, vinorelbina y similares.

Los inhibidores del proteosoma incluyen VELCADE® (bortezomib), MG132, NPI-0052, PR-171 y similares.

25 Los ejemplos de sustancia inmunológicas incluyen interferones y otros agentes potenciadores de la inmunidad. Los interferones incluyen interferón alfa, interferón alfa-2a, interferón alfa-2b, interferón beta, interferón gamma-la, ACTIMMUNE® (interferón gamma-1b) o interferón gamma-n1, combinaciones de los mismos y similares. Otros agentes incluyen ALFAFERONE®, (IFN-α), BAM-002 (glutación oxidado), BEROMUN® (tasonermin), BEXXAR® (tositumomab), CAMPATH® (alemtuzumab), CTLA4 (antígeno 4 de linfocito citotóxico), decarbazina, denileucina, epratuzumab, GRANOCYTE® (lenograstim), lentinan, interferón alfa de leucocitos, imiquimod, MDX-010
30 (anti-CTLA-4), vacuna del melanoma, mitumomab, molgramostim, MYLOTARG™ (gemtuzumab ozogamicina), NEUPOGEN® (filgrastim), OncoVAC-CL, OVAREX® (oregovomab), pemtumomab (Y-muHMFG1), PROVENGE® (sipuleucel-T), sargaramostim, sizofilan, teceleucina, THERACYS® (Bacilo Calmette-Guerin), ubenimex, VIRULIZIN® (compuesto inmunoterapéutico, Lorus Pharmaccuticals), Z-100 (sustancia específica de Maruyama (SSM)), WF-10 (tetraclorodecaóxido (TCDO)), PROLEUKIN® (aldesleucina), ZADAXIN® (timalfasin), ZENAPAX® (daclizumab),
35 ZEVALIN® (90Y-Ibritumomab tiuxetano) y similares.

Los modificadores de la respuesta biológica son agentes que modifican los mecanismos de defensa de los organismos vivos o sus respuestas biológicas, tales como la supervivencia, el crecimiento o la diferenciación de células tisulares para dirigir las para que tengan actividad antitumoral, en incluyen krestina, lentinan, sizofirán, picibanilo PF-3512676
40 (CpG-8954), ubenimex y similares.

Los análogos de pirimidina incluyen citarabina (ara C o Arabinósido C), arabinósido de citosina, doxifluridina, FLUDARA® (fludarabina), 5-FU (5-fluorouracilo), floxuridina, GEMZAR® (gemcitabina), TOMUDEX® (ratitrexed), TROXATil™ (triacetil uridina troxacitabina) y similares.

45 Los análogos de purina incluyen LANVIS® (tioguanina) y PURI-NetoL® (mercaptapurina).

Los agentes antimetabólicos incluyen batabulina, epitolona D (KOS-862, N-(2-((4-hidroxifenil)amino)piridin-3-il)-4-metoxibencenosulfonamida, ixabepilona (BMS 247550), paclitaxel, TAXOTERE® (docetaxel), PNU100940 (109881), patupilona, XRP-9881 (larotaxel), vinflunina, ZK-EPO (epitolona sintética) y similares.

Los inhibidores de la ubiquitina ligasa incluyen inhibidores de MDM2, tales como nutinas, inhibidores de NEDD8 tales como MLN4924 y similares.

55 Los compuestos de la presente invención también se pueden utilizar como radiosensibilizantes que potencian la eficacia de la radioterapia. Los ejemplos de radioterapia incluyen radioterapia con haces externos, teleterapia, braquiterapia, y radioterapia con fuentes selladas y no selladas, y similares.

60 Adicionalmente, los compuestos que tienen Fórmula (I) pueden combinarse con otros agentes quimioterapéuticos, tales como ABRAXANE™ (ABI-007), ABT-100 (inhibidor de farnesil transferasa), ADVEXIN® (vacuna Ad5CMV-p53), ALTOCOR® o MEVACOR® (lovastatina), AMPLIGEN® (poli I:poli C12U, un ARN sintético), APTOSYN® (exisulind), AREDIA® (ácido pamidrónico), arglabina, L-asparaginasa, atamestano (1-metil-3,17-diona-androsta-1,4-dieno), AVAGE® (tazaroteno), AVE-8062 (derivado de combrestatina) BEC2 (mitumomab), caquectina o caquecina (factor de necrosis tumoral), canvaxin (vacuna), CEAVAC® (vacuna contra el cáncer), CELEUK® (celmoleucina), CEPLENE® (diclorhidrato de histamina), CERVARIX® (vacuna de virus del papiloma humano), CHOP® (C:
65

CYTOXAN® (ciclofosfamida); H: ADRIAMYCIN® (hidroxidorrubicina); O: vincristina (ONCOVIN®); P: prednisona), CYPAT™ (acetato de ciproterona), combrestatina A4P, DAB(389)EGF (dominios catalítico y de traslocación de la toxina diftérica asociada mediante un enlazador a His-Ala con el factor del crecimiento epidérmico) o TransMID-107R™ (toxinas diftéricas), dacarbazina, dactinomicina, ácido 5,6-dimetilxanenona-4-acético (DMXAA), eniluracilo, EVIZON™ (lactato de escualamina), DIMERICINE® (loción de liposomas T4N5), discodermólido, DX-8951f (mesilato de exatecán), enzastaurina, EPO906 (epitilona B), GARDASIL® (vacuna recombinante del virus del papiloma humano cuativalente (Tipos 6, 11, 16, 18)), GASTRIMMUNE®, GENASENSE®, GMK (vacuna conjugada de gangliósido), GVAX® (vacuna del cáncer de próstata), halofuginona, histerelina, hidroxycarbamida, ácido ibrandónico, IGN-101, IL-13-PE38, IL-13-PE38QQR (cintredicina besudotox), exotoxina IL-13 de pseudomonas, interferón- α , interferón- γ , JUNOVAN™ o MEPACT™ (mifamurtide), Ionafamib, 5,10-metilentetrahidrofolato, miltefosina (hoxadecilfosfocolina), NEOVASTAT®(AE-941), NEUTREXIN® (glucuronato de trimetrexato), NIPENT® (pentostatina), ONCONASE® (una enzima ribonucleasa), ONCOPHAGE® (vacuna para el tratamiento del melanoma), ONCOVAX® (vacuna de IL-2), ORATHECIN™ (rubitecán), OSIDEM® (fármaco celular basado en anticuerpos), OVAREX® MAb (anticuerpo monoclonal murino), paclitaxel, PANDIMEX™ (saponinas de aglicona procedentes del ginseng que comprende 20(S)protopanaxadiol (aPPD) y 20(S)protopanaxatriol (aPPT)), panitumumab, PANVAC®-VF (vacuna contra el cáncer en investigación), pegaspargasa, Interferon A pegilado, fenofoxodiol, procarbazona, rebimastat, REMOVAB® (catumaxomab), REV-LIMID® (lenalidomida), RSR13 (eraproxiral), SOMATULINE® LA (lanreótido), SORIATANE® (acitretina), estauosporina (Streptomyces staurospores), talabostat (PT100), TARGRETIN® (bexaroteno), TAXOPREXIN® (DHA-paclitaxel), TEL-CYTA® (canfosfamida, TLK286), temilifeno, TEMODAR® (temozolomida), tesmilifeno, talidomida, THERATOPE® (STn-KLH), thimitaq (diclorhidrato de 2-amino-3,4-dihidro-6-metil-4-oxo-5-(4-piridiltio)quinazolina), TNFERADE™ (adenovector: ADN portador que contiene el gen para el factor de necrosis tumoral α), TRACLEER® o ZAVESCA® (bosentan), tretinoína (Retina-A), tetrandrina, TRISENOX® (trioxido de arsénico), VIRULIZIN®, ukraina (derivado de alcaloides procedente de la planta de celandina mayor), vitaxina (anticuerpo dirigido contra alfabetas3), XCYTRIN® (motexafina gadolinio), XINLAY™ (atrasentán), XYOTAX™ (paclitaxel poliglumex), YONDELIS® (trabectedina), ZD-6126, ZINECARD® (dexrazoxano), ZOMETA® (ácido zolendrílico), zorubicina y similares.

Datos

La determinación de la utilidad de los compuestos que tienen Fórmula (I) como ligandos e inhibidores de proteínas Bcl-2 antiapoptóticas se llevó a cabo usando el ensayo de transferencia de energía de resonancia de fluorescencia resuelto en tiempo (TR-FRET). El anticuerpo Tb-anti-GST se adquirió a través de Invitrogen (Nº de catálogo PV4216).

Síntesis de la sonda

Todos los reactivos se usaron tal como se obtuvieron del vendedor a menos que se especifique lo contrario. Los reactivos para la síntesis peptídica, incluyendo diisopropiletilamina (DIEA), diclorometano (DCM), N-metilpirrolidinona (NMP), hexafluorofosfato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HBTU), N-hidroxibenzotriazol (HOBt) y piperidina se obtuvieron de Applied Biosystems, Inc. (ABI), Foster City, CA o American Bioanalytical, Natick, MA; Los cartuchos precargados con aminoácido de 9-fluorofenilmetiloxycarbonil (Fmoc) (Fmoc-Ala-OH, Fmoc-Cys(Trt)-OH, Fmoc-Asp(tBu)-OH, Fmoc-Glu(tBu)-OH, Fmoc-Phe-OH, Fmoc-Gly-OH, Fmoc-His(Trt)-OH, Fmoc-Ile-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Lys(Boc)-OH, Fmoc-Met-OH, Fmoc-Asn(Trt)-OH, Fmoc-Pro-OH, Fmoc-Gln(Trt)-OH, Fmoc-Arg(Pbf)-OH, Fmoc-Ser(tBu)-OH, Fmoc-Thr(tBu)-OH, Fmoc-Val-OH, Fmoc-Trp(Boc)-OH, Fmoc-Tyr(tBu)-OH) se obtuvieron de ABI o Anaspec, San Jose, CA. La resina para la síntesis peptídica (resina Fmoc-Rink amida MBHA) y Fmoc-Lys(Mtt)-OH se obtuvieron de Novabiochem, San Diego, CA. El éster de succidimidinilo de 6-carboxifluoresceína de isómero único, (6-FAM-NHS) se obtuvo de Anaspec. El ácido trifluoroacético (TFA) se obtuvo de Oakwood Products, West Columbia, SC. El tioanisol, fenol, triisopropilsilano (TIS), 3,6-dioxa-1,8-octaneditiol (DODT) e isopropanol se obtuvieron de Aldrich Chemical Co., Milwaukee, WI). Los espectros de masas de ionización de desorción láser asistida por matriz (MALDI-MS) se registraron en un instrumento Voyager DE-PRO MS de Applied Biosystems. Los espectros de masas con electropulverización (IEN-EM) se registraron en un instrumento Finnigan SSQ7000 (Finnigan Corp., San Jose, CA) en modo de ion tanto positivo como negativo.

Procedimiento general para la síntesis peptídica en fase sólida (SPPS)

Los péptidos se sintetizaron con, como máximo, 250 μ mol de resina Wang precargada/recipiente en un sintetizador de péptidos ABI 433A usando ciclos de acoplamiento de 250 μ mol en balanza Fastmoc™. Los cartuchos precargados que contenían 1 mmol de aminoácidos Fmoc patrón, excepto por la posición de la unión del fluoróforo, donde 1 mmol Fmoc-Lys(Mtt)-OH se colocaba en el cartucho, se utilizaron en el seguimiento de la retroalimentación de la conductividad. La acetilación N terminal se llevó a cabo mediante 1 mmol de ácido acético en un cartucho en condiciones de acoplamiento estándar.

Eliminación de 4-Metiltrilito (Mtt) de la lisina

La resina procedente del sintetizador se lavó tres veces con diclorometano y se mantuvo húmeda. 150 ml de diclorometano:trioisopropilsilano:ácido trifluoroacético 95:4:1 se hicieron fluir por el lecho de la resina durante 30 minutos. La mezcla se volvió de color amarillo intenso, y después se apagó hasta color amarillo claro. 100 ml de

N,N-dimetilformamida se hicieron fluir por el lecho de la resina durante 15 minutos. A continuación, la resina se lavó dos veces con N,N-dimetilformamida y se filtró. El ensayo de la ninhidrina mostró una señal fuerte de la amina primaria.

Marcado de la resina con 6-carboxifluoresceína-NHS (6-FAM-NHS)

5 La resina se trató con 2 equivalentes de 6-FAM-NHS en DIEA/N,N-dimetilformamida al 1 % y se agitó o sacudió a temperatura ambiente durante toda la noche. Al finalizar, la resina se drenó, se lavó tres veces con N,N-dimetilformamida, tres veces con (1 x DCM y 1 x metanol) y se secó para proporcionar una resina de color naranja que dio negativo en el ensayo de la ninhidrina.

Procedimiento general para la escisión y desprotección de péptidos unidos a resina

15 Los péptidos se escindieron de la resina agitando durante 3 horas a temperatura ambiente en un cóctel de escisión formado por 80 % de TFA, 5 % de agua, 5 % de tioanisol, 5 % de fenol, 2,5 % de TIS, y 2,5 % de EDT (1 ml/0,1 g resina). La resina se eliminó por filtración y lavado dos veces con TFA. El TFA se evaporó de los filtrados, y el producto se precipitó con éter (10 ml/0,1 g resina), se recuperó mediante centrifugación, se lavó dos veces con éter (10 ml/0,1 g resina) y se secó para obtener el péptido en bruto.

Procedimiento general para la purificación de péptidos

20 Los péptidos en bruto se purificaron en un sistema HPLC preparativa Gilson que ejecuta el programa informático de análisis Unipoint® (Gilson, Inc., Middleton, WI) en una columna de compresión radial que contiene dos segmentos de 25 x 100 mm empaquetados con partículas Delta-Pak™ C18 de 15 µm con un tamaño de poro de 100 Å y se eluyeron con uno de los métodos de gradiente listados a continuación. Se purificaron de uno a dos mililitros de solución de péptido bruto (10 mg/ml en DMSO/agua al 90 %) en cada inyección. Los picos que contenían el producto o productos de cada lote se combinaron y liofilizaron. Todos las ejecuciones preparativas se ejecutaron a 20 ml/min con eluyentes tales como tampón A: TFA-agua al 0,1 % y tampón B: acetonitrilo.

Procedimiento general para la HPLC analítica

30 La HPLC analítica se llevó a cabo en un sistema Hewlett-Packard serie 1200 con un detector de matriz de diodos y un detector de fluorescencia Hewlett-Packard 1046A que ejecutaba el programa informático HPLC 3D ChemStation versión A.03.04 (Hewlett-Packard, Palo Alto, CA) en una columna de 4,6 x 250 mm YMC empaquetada con partículas ODS-AQ de 5 µm con un tamaño de poro de 120 Å y eluida con uno de los métodos de gradiente anteriormente relacionados después de preequilibrado en las condiciones de partida durante 7 minutos. Los eluyente fueron tampón A: TFA-agua al 0,1 % y tampón B: acetonitrilo. El caudal de todos los gradientes fue 1 ml/min.

F-Bak: La sonda de péptido Acetil-(SEC ID N°: 1) GQVGRQLAIIGDK(6-FAM)-(SEC ID N°: 2)INR-NH₂

40 La resina MBHA de Fmoc-Rink amida se extendió usando el procedimiento general de síntesis peptídica para proporcionar el péptido protegido unido a resina (1,020 g). El grupo Mtt se eliminó, se marcó con 6-FAM-NHS y se escindió y se desprotegió como se ha descrito anteriormente en el presente documento para proporcionar el producto bruto en forma de un sólido de color naranja (0,37 g). Ese producto se purificó mediante RP-HPLC. Las fracciones a través del pico principal se ensayaron mediante RP-HPLC analítica, y las fracciones puras se aislaron y se liofilizaron, donde el pico principal proporciona el compuesto del título (0,0802 g) en forma de un sólido de color amarillo; MALDI-MS m/z = 2137,1 [(M+H)+].

Síntesis alternativa de la Sonda peptídica F-Bak: Acetil-(SEC ID N°: 1)GQVGRQLAIIGDK(6-FAM)-(SEC ID N°:2)INR-NH₂

50 El péptido protegido se ensambló en 0,25 mmol de una resina MBHA de Fmoc-Rink amida (Novabiochem) en un sintetizador de péptidos automatizado 433A de Applied Biosystems mediante ciclos de acoplamiento Fastmoc™ usando cartuchos precargados de aminoácidos de 1 mmol, salvo por la lisina marcada con fluoresceína(6-FAM), donde se pesó 1 mmol de Fmoc-Lys(4-metiltrilito) en el cartucho. El grupo acetilo N terminal se incorporó colocando 55 1 mmol de ácido acético en un cartucho y acoplándolo tal como se ha descrito anteriormente en el presente documento. La eliminación selectiva del grupo 4-metiltrilito se llevó a cabo con una solución DCM:TIS:TFA 95:4:1 (v/v/v) que fluye por la resina durante 15 minutos, seguido por inactivación con un caudal de dimetilformamida. Se hizo reaccionar 6-carboxifluoresceína-NHS, isómero único, con la cadena secundaria de la lisina al 1 % en DIEA en N,N-dimetilformamida y se confirmó que se había completado por ensayo con ninhidrina. El péptido se escindió de la 60 resina y las cadenas secundarias se desprotegieron por tratamiento con una proporción 80:5:5:5:2.5:2.5 de TFA/agua/fenol/ tioanisol/triisopropilsilano: 3,6-dioxa-1,8-octanodiol (v/v/v/v/v/v), y el péptido en bruto se recuperó por precipitación con éter de dietilo. El péptido en bruto se purificó mediante cromatografía líquida de alto rendimiento en fase invertida, y su pureza e identidad se confirmaron mediante cromatografía líquida de alto rendimiento en fase invertida analítica y espectrometría de masas con desorción de ionización láser asistida por matriz (m/z = 2137,1 ((M+H)+)).

Ensayo de transferencia de energía de resonancia de fluorescencia (TR-FRET)

Los compuestos representativos se diluyeron en serie con dimetil sulfoxido (DMSO) desde 50 μ M (2x concentración inicial; DMSO al 10 %) y se transfirieron 10 μ l a una placa de 384 pocillos. A continuación se añadieron a cada pocillo 10 μ l de una mezcla proteína/sonda/anticuerpo a las concentraciones finales listadas en la TABLA 1. A continuación, las muestras se mezclaron en un agitador durante 1 minuto y se incubaron durante 3 horas más a temperatura ambiente. Para cada ensayo, la sonda/anticuerpo y la proteína/sonda/anticuerpo se incluyeron en cada placa de ensayo como controles positivos y negativos, respectivamente. La fluorescencia se determinó en un instrumento Envision (Perkin Elmer) con un filtro de excitación de 340/35 nm y filtros de emisión 520/525 (péptido F-Bak) y 495/510 nm (anticuerpo dirigido contra histona marcado con Tb). Las constantes de inhibición (K_i) se muestran en la TABLA 2 siguiente y se determinaron con la ecuación de Wang (Wang Z.-X. An Exact Mathematical Expression For Describing Competitive Binding Of Two Different Ligands To A Protein Molecule. FEBS Lett. 1995, 360:111-4).

TABLA 1. Proteína, sonda y anticuerpo utilizados en los ensayos TR-FRET

Proteína	Sonda	Proteína (nM)	Sonda (nM)	Anticuerpo	Anticuerpo (nM)
GST-Bcl-2	Sonda de péptido F-Bak Acetil-(SEC ID N°: 1 GQVGRQLAIIIGDK(6-FAM) SEC ID N°: 2 INR-amida)	1	100	Tb-anti-GST	1

6-FAM = 6-carboxifluoresceína; Tb = terbio; GST = glutatión S-transferasa

15

TABLA 2. K_i (μ M) de la unión TR-FRET Bcl-2

Ejemplo N°	Unión TR-FRET: Bcl-2 K_i (μ M)
5	0,184564
6	0,211918
8	0,975006
9	0,026482
11	0,208284
13	0,072896
14	0,748598
15	0,047989
16	0,273003
18	0,745889
19	0,402855
20	0,279946
21	0,087297
22	0,017280
23	0,027303
24	0,010344
26	0,626725
27	0,004156
28	0,000125
29	0,002272
30	0,00020883
31	0,021618
32	0,0059419
33	0,0040901
34	0,0051381
35	0,0088374
36	0,031748
37	0,010612
38	0,0001741
40	nd
41	nd
42	nd
43	nd
44	nd
45	nd

nd = no determinado

La constante de inhibición (K_i) es la constante de disociación de un complejo enzima-inhibidor o de un complejo proteína/molécula pequeña, donde la molécula pequeña inhibe la unión de una proteína a otra proteína. Por tanto, una valor de K_i grande indica una baja afinidad de unión y un valor de K_i pequeño indica una elevada afinidad de unión.

20

Los datos de la TABLA 2 muestran las constantes de inhibición para la inhibición de la unión de una sonda de péptido

Bak BH3 a la proteína Bcl-2 e indica que los compuestos tienen elevadas afinidades de unión por la proteína Bcl-2 anti-apoptótica. Se espera, por tanto, que los compuestos sean de utilidad en el tratamiento de enfermedades en las que se expresan proteínas Bcl-2 antiapoptóticas.

- 5 Se espera que, debido a que los compuestos que tienen Fórmula I se unen a Bcl-2, también tendrán utilidad como ligandos para proteínas antiapoptóticas que tienen una homología estructural importante con Bcl-2, tales como, por ejemplo, las proteínas anti-apoptóticas Bcl-X_L, Bcl-w, Mcl-1 y Bfl-1/A1.

10 La implicación de las proteínas Bcl-2 en el cáncer de vejiga, cáncer de cerebro, cáncer de mama, cáncer de médula ósea, cáncer de cuello de útero, leucemia linfocítica crónica, cáncer colorrectal, cáncer de esófago, cáncer hepatocelular, leucemia linfoblástica, linfoma folicular, neoplasias linfoides originadas en los linfocitos T o en los linfocitos B, melanoma, leucemia mielógena, mieloma, cáncer oral, cáncer de ovario, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de próstata, cáncer de pulmón microcítico, leucemia linfocítica crónica, mieloma, cáncer de próstata, cáncer de bazo, y similares se describe en el documento de patente de titularidad compartida PCT US 2004/36770, publicado como documento 2005/049593, y en el documento PCT US 2004/37911, publicado como documento WO 2005/024636.

20 La implicación de las proteínas Bcl-2 en las enfermedades inmunitarias y autoinmunitarias se describe en Current Allergy and Asthma Reports 2003, 3, 378-384; British Journal of Haematology 2000, 110(3), 584-90; Blood 2000, 95(4), 1283-92; y New England Journal of Medicine 2004, 351(14), 1409-1418.

La implicación de las proteínas Bcl-2 en la artritis se divulga en la Solicitud Provisional de Patente de los Estados Unidos de titularidad compartida con N° de serie 60/988.479.

- 25 La implicación de las proteínas Bcl-2 en el rechazo al trasplante de médula ósea se describe en la Solicitud de Patente de los Estados Unidos de titularidad compartida con N° de serie 11/941.196.

30 La sobreexpresión de proteínas Bcl-2 se correlaciona con la resistencia a la quimioterapia, el resultado clínico, la progresión de la enfermedad, el pronóstico general o una combinación de los anteriores en varios cánceres y trastornos del sistema inmunitario. Los cánceres incluyen, pero sin limitación, los tipos de tumores hematológicos y sólidos tales como neuroma acústico, leucemia aguda, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mielógena aguda (monocítica, mieloblástica, adenocarcinoma, angiosarcoma, astrocitoma, mielomonocítica y promielocítica), leucemia aguda de linfocitos T, carcinoma de células basales, carcinoma del conducto biliar, cáncer de vejiga, cáncer de cerebro, cáncer de mama (incluyendo el cáncer de mama positivo para el receptor de estrógenos), carcinoma broncogénico, linfoma de Burkitt, cáncer de cuello de útero, condrosarcoma, cordoma, coriocarcinoma, leucemia crónica, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielocítica crónica (granulocítica), leucemia mielógena crónica, cáncer de colon, cáncer colorrectal, craneofaringioma, cistadenocarcinoma, cambios disproliferativos (displasias y metaplasias), carcinoma embrionario, cáncer de endometrio, endoteliosarcoma, ependimoma, carcinoma epitelial, eritroleucemia, cáncer de esófago, cáncer de mama positivo para el receptor de estrógenos, trombocitemia esencial, tumor de Ewing, fibrosarcoma, carcinoma gástrico, carcinoma testicular de células germinales, enfermedad trofoblástica gestacional, glioblastoma, cáncer de cabeza y cuello, enfermedad de la cadena pesada, hemangioblastoma, hepatoma, cáncer hepatocelular, cáncer de próstata insensible a hormonas, leiomiomasarcoma, liposarcoma, cáncer de pulmón (incluyendo el cáncer de pulmón microcítico y el cáncer de pulmón no microcítico), linfangioendoteliosarcoma, linfangiosarcoma, leucemia linfoblástica, linfoma (linfoma, incluyendo linfoma difuso de linfocitos B, linfoma folicular, linfoma de Hodgkin y linfoma no de Hodgkin), neoplasias y trastornos hiperproliferativos de la vejiga, mama, colon, pulmón, ovarios, páncreas, próstata, piel y útero, neoplasias linfoides originadas en los linfocitos T o en los linfocitos B, leucemia, carcinoma medular, meduloblastoma, melanoma, meningioma, mesotelioma, mieloma múltiple, leucemia mielógena, mieloma, mixosarcoma, neuroblastoma, oligodendroglioma, cáncer oral, sarcoma osteogénico, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, adenocarcinomas papilares, carcinoma papilar, linfoma periférico de linfocitos T, pinealoma, policitemia vera, cáncer de próstata (incluyendo el cáncer de próstata insensible a hormona (resistente a tratamiento)), cáncer rectal, carcinoma de células renales, retinoblastoma, rhabdomyosarcoma, sarcoma, carcinoma de las glándulas sebáceas, seminoma, cáncer de piel, carcinoma de pulmón microcítico, tumores sólidos (carcinomas y sarcomas), cáncer de estómago, carcinoma de células escamosas, sinovioma, carcinoma de las glándulas sudoríparas, cáncer testicular (incluyendo el carcinoma testicular de células germinales), cáncer de tiroides, macroglobulinemia de Waldenstrom, tumores testiculares, cáncer de útero, tumor de Wilms y similares.

60 También se espera que los compuestos de la invención inhiban el crecimiento de células que expresan proteínas Bcl-2 derivadas de un cáncer o neoplasia infantil incluyendo el rhabdomyosarcoma embrionario, leucemia linfoblástica aguda pediátrica, leucemia mielógena aguda pediátrica, rhabdomyosarcoma alveolar pediátrico, ependimoma anaplásico pediátrico, linfoma anaplásico macrocítico pediátrico, meduloblastoma anaplásico pediátrico, tumor atípico teratoide/rabdoide del sistema nervioso central pediátrico, leucemia aguda bifenotípica pediátrica, linfoma de Burkitt pediátrico, cánceres pediátricos de la familia de Ewing de tumores tales como tumores neuroectodérmicos primitivos, tumor de Wilm anaplásico difuso pediátrico, tumor de Wilm pediátrico con histología favorable, glioblastoma pediátrico, meduloblastoma pediátrico, neuroblastoma pediátrico, mielocitomatosis pediátrica derivada de neuroblastoma, cánceres de pre-linfocitos B pediátricos (tales como leucemia), osteosarcoma pediátrico, tumor de riñón rabdoide

pediátrico, rabdomiosarcoma pediátrico, y cánceres pediátricos de linfocitos T tales como linfoma y cáncer de piel y similares.

Los trastornos autoinmunes incluyen el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), síndrome linfoproliferativo autoinmunitario, anemia hemolítica, enfermedades inflamatorias, y trombocitopenia, enfermedades inmunitarias agudas o crónicas asociadas con el trasplante de órganos, enfermedad de Addison, enfermedades alérgicas, alopecia, alopecia areata, enfermedad ateromatosa/arterioesclerosis, ateroesclerosis, artritis (incluyendo artrosis, artritis crónica juvenil, artritis séptica, artritis de Lyme, artritis psoriásica y artritis reactiva), enfermedad bullosa autoinmune, abetalipoproteinemia, enfermedades relacionadas con la inmunodeficiencia adquirida, enfermedad inmunitaria agua asociada con el trasplante de órganos, acrocianosis adquirida, procesos parasíticos o infecciosos agudos o crónicos, pancreatitis aguda, insuficiencia renal aguda, fiebre reumática aguda, mielitis transversal aguda, adenocarcinomas, latido ectópico aéreo, síndrome de dificultad respiratoria en el adulto (agudo), complejo de demencia por SIDA, cirrosis alcohólica, lesión hepática inducida por alcohol, hepatitis inducida por alcohol, conjuntivitis alérgica, dermatitis alérgica de contacto, rinitis alérgica, alergia y asma, rechazo de aloinjerto, deficiencia en alfa-1-antitripsina, enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica, anemia, angina de pecho, enfermedad pulmonar asociada a espondilitis anquilosante, degeneración de las células del asta del coxis, citotoxicidad mediada por anticuerpos, síndrome antifosfolípido, reacciones de hipersensibilidad anti-receptor, aneurisma aórtico y periférico, disección aórtica, hipertensión arterial, arterioesclerosis, fístula arteriovenosa, artropatía, astenia, asma, ataxia, alergia atópica, fibrilación auricular (mantenida o paroxística), aleteo auricular, bloqueo auriculoventricular), hipotiroidismo atrófico autoinmunitario, anemia hemolítica autoinmunitaria, hepatitis autoinmunitaria, hepatitis autoinmunitaria de tipo 1 (hepatitis autoinmunitaria clásica o de tipo lupoides), hipoglucemia autoinmunitaria mediada, neutropenia autoinmunitaria, trombocitopenia autoinmunitaria, enfermedad del tiroides autoinmunitaria, linfoma de linfocitos B, rechazo del injerto de hueso, rechazo del trasplante de médula ósea (BMT), bronquiolitis obliterante, hemibloqueo ventricular, quemaduras, caquexia, arritmias cardíacas, síndrome de miocardio aturdido, tumores cardíacos, cardiomiopatía, respuesta inflamatoria a la derivación cardiopulmonar, rechazo al trasplante de cartílago, degeneraciones de la corteza cerebelar, trastornos cerebelares, taquicardia auricular caótica o multifocal, trastornos asociados a la quimioterapia, clamidia, colestasis, alcoholismo crónico, hepatitis crónica activa, síndrome de fatiga crónica, enfermedad inmunitaria crónica asociada con el trasplante de órganos, neumonía eosinofílica crónica, patologías inflamatorias crónicas, candidiasis mucocutánea crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), intoxicación crónica por salicilato, inmunodeficiencia colorrectal variada común (hipogammaglobuliemia variada común), conjuntivitis, enfermedad pulmonar intersticial asociada al tejido conectivo, dermatitis de contacto, anemia hemolítica positiva de Coombs, cor pulmonar, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, hepatitis autoinmunitaria criptogénica, alveolitis fibrosante criptogénica, septicemia de cultivo negativo, fibrosis quística, trastornos asociados a la terapia con citocinas, enfermedad de Crohn, demencia pugilística, enfermedades desmielinizantes, fiebre hemorrágica del dengue, dermatitis, dermatitis con escleroderma, afecciones dermatológicas, enfermedad pulmonar asociada a dermatomiositis/polimiositis, diabetes, enfermedad arterioesclerótica diabética, diabetes mellitus, enfermedad de cuerpos de Lewy difusos, cardiomiopatía dilatada, cardiomiopatía congestiva dilatada, lupus sistémico discoide, trastornos de los ganglios basales, coagulación intravascular diseminada, síndrome de Down en la mediana edad, enfermedad pulmonar intersticial inducida por fármacos, hepatitis inducida por fármacos, trastornos del movimiento inducidos por fármacos, inducidos por fármacos que bloquean la dopamina del SNC, receptores, sensibilidad a fármacos, eccema, encefalomielitis, endocarditis, endocrinopatía, sinovitis enteropática, epiglotitis, infección por el virus de Epstein-Barr, eritromelalgia, trastornos extrapiramidales y cerebelares, linfohistiocitosis hematofagocítica familiar, rechazo de implante de timo fetal, ataxia de Friedreich, trastornos funcionales de las arterias periféricas, infertilidad femenina, fibrosis, enfermedad fibrótica pulmonar, septicemia fúngica, gangrena gaseosa, úlcera gástrica, arteritis de células gigantes, nefritis glomerular, glomerulonefritis, síndrome de Goodpasture, hipotiroidismo con bocio autoinmune (enfermedad de Hashimoto), artritis gotosa, rechazo de injerto de cualquier órgano o tejido, enfermedad de injerto contra hospedador, septicemia gram negativa, septicemia gram positiva, granulomas debidos a organismos intracelulares, infección por estreptococos del grupo B (GBS), enfermedad de Grave, enfermedad pulmonar asociada a hemosiderosis, tricoleucemia, tricoleucemia, enfermedad de Hallerorden-Spatz, tiroiditis de Hashimoto, fiebre del heno, rechazo de trasplante de corazón, hemacromatosis, neoplasias hematopoyéticas (leucemia y linfoma), anemia hemolítica, síndrome de anemia hemolítica/púrpura trombocitopénica trombótica, hemorragia, púrpura de Henoch-Schoenlein, Hepatitis A, Hepatitis B, Hepatitis C, infección por VIH/neuropatía por VIH, enfermedad de Hodgkin, hipoparatiroidismo, corea de Huntington, trastornos hiperkinéticos de movimiento, reacciones de hipersensibilidad, neumonitis por hipersensibilidad, hipertiroidismo, trastornos hipocinéticos de movimiento, evaluación del eje hipotalámico-pituitario-adrenal, enfermedad de Addison idiopática, leucopenia idiopática, fibrosis pulmonar idiopática, trombocitopenia idiopática, enfermedad hepática idiosincrásica, atrofia muscular espinal infantil, enfermedades infecciosas, inflamación de la aorta, enfermedad inflamatoria del intestino, diabetes mellitus insulino dependiente, neumonitis intersticial, iridociclitis/uveítis/neuritis óptica, lesión por isquemia-reperusión, ictus isquémico, anemia perniciosa juvenil, artritis reumatoide juvenil, atrofia muscular espinal juvenil, sarcoma de Kaposi, enfermedad de Kawasaki, rechazo de trasplante de riñón, legionela, leishmaniosis lepra, lesiones del sistema corticoespinal, enfermedad de IgA lineal, lipidema, rechazo de trasplante de hígado, enfermedad de Lyme, linfedema, enfermedad pulmonar linfocítica infiltrativa, malaria, infertilidad masculina idiopática o NOS, histiocitosis maligna, melanoma maligno, meningitis, meningococemia, vasculitis microscópica de los riñones, cefalea por migraña, trastorno mitocondrial multisistémico, enfermedad del tejido conectivo mixto, enfermedad pulmonar asociada al tejido conectivo mixto, gammopatía monoclonal, mieloma múltiple, degeneración multisistémica (Mencel Dejerine-Thomas Shi-Drager y Machado-Joseph), encefalitis miálgica/enfermedad de Royal Free, miastenia grave, vasculitis

microscópica de los riñones, micobacteria aviar intracelular, *mycobacterium tuberculosis*, síndrome mielodisplásico, infarto de miocardio, trastornos isquémicos del miocardio, carcinoma nasofaríngeo, enfermedad pulmonar crónica neonatal, nefritis, nefrosis, síndrome nefrótico, enfermedades neurodegenerativas, atrofiyas neurogénicas / musculares, fiebre neutropénica, esteatohepatitis no alcohólica, oclusión de la aorta abdominal y sus ramas, trastornos

5 oclusivos de las arterias, rechazo de trasplante de órganos, orquitis/epididimitis, orquitis/procedimientos reversión de vasectomía, organomegalia, osteoartrosis, osteoporosis, insuficiencia ovárica, rechazo de trasplante de páncreas, enfermedades parasíticas, rechazo de trasplante de paratiroides, enfermedad de Parkinson, enfermedad inflamatoria

10 pélvica, pénfigo vulgar, pénfigo foliar, penfingoide, rinitis perenne, patología del pericardio, patología aterosclerótica periférica, trastornos vasculares periféricos, peritonitis, anemia perniciosa, uveítis facogénica, neumonía por *Pneumocystis carinii*, neumonía, síndrome POEMS (polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, gammopatía monoclonal, y síndrome de cambios cutáneos), síndrome post-perfusión, síndrome post-bomba, síndrome post

cardiotomía debida a IM, enfermedad pulmonar intersticial postinfecciosa, insuficiencia ovárica prematura, cirrosis biliar primaria, hepatitis esclerosante primaria, mixoedema primario, hipertensión pulmonar primaria, colangitis esclerosante primaria, vasculitis primaria, parálisis supranuclear progresiva, psoriasis, psoriasis de tipo 1, psoriasis de

15 tipo 2, artropatía psoriásica, hipertensión pulmonar secundaria a enfermedad del tejido conectivo, manifestación pulmonar de poliarteritis nodosa, enfermedad pulmonar intersticial posterior a inflamación, fibrosis por radiación, radioterapia, fenómeno y enfermedad de Raynaud, enfermedad de Raynaud, enfermedad de Refsum, taquicardia de QRS regular estrecha, enfermedad de Reiter, enfermedad renal NOS, hipertensión renovascular, lesión por

20 reperfusión, cardiomiopatía restrictiva, enfermedad pulmonar asociada a artritis reumatoide, espondilitis reumatoide, sarcoidosis, síndrome de Schmidt, escleroderma, corea senil, demencia senil del tipo de cuerpos de Lewy, síndrome de septicemia, choque séptico, artropatías seronegativas, choque, anemia de células falciformes, enfermedad pulmonar asociada a enfermedad de Sjögren, síndrome de Sjögren, rechazo de aloinjerto de piel, síndrome de cambios cutáneos, rechazo de trasplante de intestino delgado, autoinmunidad frente al esperma, esclerosis múltiple (todos los subtipos), ataxia de la espina dorsal, degeneraciones espinocerebelares, espondiloartropatía,

25 espondiloartropatía, deficiencia poliglandular de tipo I esporádica, deficiencia poliglandular de tipo II esporádica, enfermedad de Still, miositis estreptocócica, ictus, lesiones estructurales del cerebelo, panencefalitis esclerosante subaguda, oftalmia simpática, síncope, sífilis del sistema cardiovascular, anafilaxia sistémica, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, artritis reumatoide juvenil de inicio sistémico, lupus sistémico eritematoso, enfermedad pulmonar asociada a lupus sistémico eritematoso, esclerosis sistémica, enfermedad pulmonar asociada a esclerosis sistémica, ALL de linfocitos T o FAB, enfermedad/artritis de Takayasu, telangiectasia, enfermedades mediadas por el

30 tipo Th2 y por el tipo Th1, tromboangitis obliterante, trombocitopenia, timiditis, toxicidad, síndrome de choque tóxico, trasplantes, traumatismo/hemorragia, hepatitis autoinmune de tipo 2 (hepatitis con anticuerpos anti-LKM), resistencia a la insulina de tipo B con acantosis pigmentaria, reacciones de hipersensibilidad de tipo III, hipersensibilidad de tipo IV, artropatía por colitis ulcerosa, colitis ulcerosa, angina inestable, uremia, septicemia urinaria, urticaria, uveítis, patología

35 cardíaca valvular, venas varicosas, vasculitis, enfermedad pulmonar por vasculitis difusa, patologías venosas, trombosis venosa, fibrilación ventricular, enfermedad hepática por vitiligo agudo, infecciones víricas y fúngicas, encefalitis/meningitis aséptica del centro respiratorio, síndrome hemafagocítico asociado al centro respiratorio, granulomatosis de Wegner, síndrome de Wernicke-Korsakoff, enfermedad de Wilson, rechazo de xenoinjerto de cualquier órgano o tejido, artropatía asociada a *Yersinia* y *Salmonella* y similares.

40

Esquemas y parte experimental

Las siguientes abreviaturas tienen los significados indicados. ADDP se refiere a 1,1'-(azodicarbonil)piperidina; AD-mix- β se refiere a una mezcla de (DHQD)₂PHAL, K₃Fe(CN)₆, K₂CO₃ y K₂SO₄; 9-BBN se refiere a

45 9-borabicyclo(3.3.1)nonano; Boc se refiere a *tert*-butoxicarbonilo; (DHQD)₂PHAL se refiere a 1,4-ftalazinediil dietil éter de hidroquinidina; DBU se refiere a 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno; DIBAL se refiere a hidruro de diisobutilaluminio; DIEA se refiere a diisopropiletilamina; DMAP se refiere a N,N-dimetilaminopiridina; DMF se refiere a N,N-dimetilformamida; dmpc se refiere a 1,2-bis(dimetilfosfino)etano; DMSO se refiere a dimetilsulfóxido; dppb se refiere a 1,4-bis(difenilfosfino)-butano; dppe se refiere a 1,2-bis(difenilfosfino)etano; dppf se refiere a

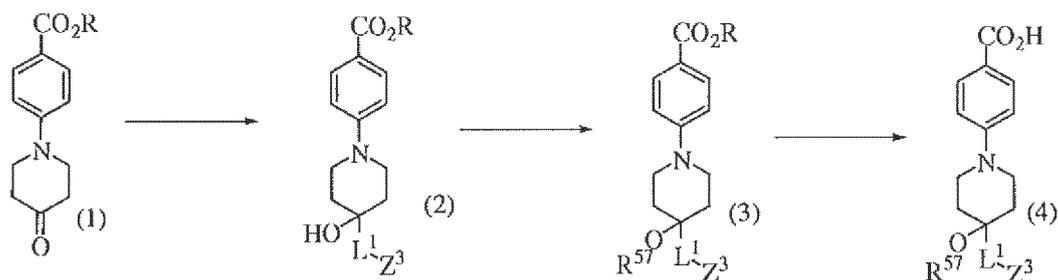
50 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno; dppm se refiere a 1,1-bis(difenilfosfino)metano; EDAC-HCl se refiere a clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida; Fmoc se refiere a fluorofenilmetoxicarbonilo; HATU se refiere a hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio; HM-PA se refiere a hexametilfosforamida; IPA se refiere a alcohol isopropílico; MP-BH₃ se refiere a cianoborohidruro metilpoliestireno de trimetilamonio macroporoso; TEA se refiere a trietilamina; TFA se refiere a ácido trifluoroacético; THF se refiere a tetrahidrofurano;

55 NCS se refiere a N-clorosuccinimida; NMM se refiere a N-metilmorfolina; NMP se refiere a N-metilpirrolidina; PPh₃ se refiere a trifenilfosfina.

Los siguientes esquemas se presentan para proporcionar lo que se cree que es la descripción más útil y rápidamente comprensible de los procedimientos y aspectos conceptuales de esta invención. Los compuestos de la presente

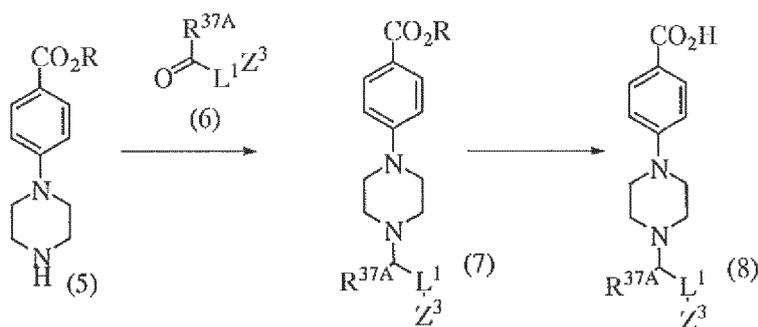
60 invención pueden prepararse mediante procesos químicos sintéticos, ejemplos de los mismos se muestran en el presente documento. Debe entenderse que puede variarse el orden de las etapas en los procesos, de forma que los reactivos, disolventes y condiciones de reacción pueden sustituirse por los que se mencionan de manera específica y que los restos vulnerables pueden protegerse y desprotegerse, según sea necesario.

ESQUEMA 1



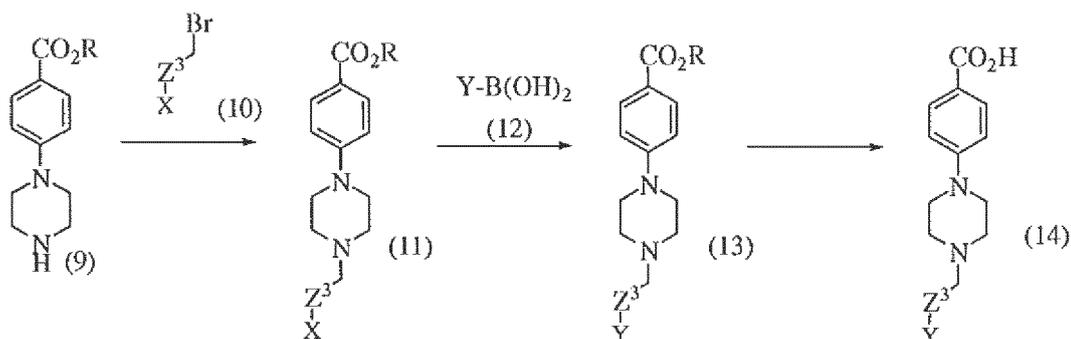
- 5 Los Compuestos de Fórmula (4) pueden prepararse como se muestra en el ESQUEMA 1 y pueden usarse como se describe en el ESQUEMA 8 para preparar compuestos de Fórmula I, que son representativos de los compuestos de la presente invención. Los compuestos de Fórmula (1) donde R es alquilo, pueden convertirse en los compuestos de Fórmula (2) usando $Z^3L^1MgX^1$, donde X^1 es un haluro, en un disolvente, tal como, pero sin limitación, éter o tetrahidrofurano. Los compuestos de Fórmula (3) pueden prepararse a partir de compuestos de Fórmula (2) usando una base fuerte como NaH y $R^{57}X^2$, donde X^2 es un haluro y R^{57} es como se ha descrito en el presente documento. Los
- 10 compuestos de Fórmula (3), cuando se tratan con una solución acuosa de NaOH o LiOH, proporcionarán los compuestos de Fórmula (4).

ESQUEMA 2



- 15 Como se muestra en el ESQUEMA 2, los compuestos de Fórmula (5) pueden hacerse reaccionar con compuestos de Fórmula (6) y un agente reductor para proporcionar los compuestos de Fórmula (7). Los ejemplos de agentes reductores incluyen borohidruro sódico, cianoborohidruro sódico, triacetoxiborohidruro sódico, cianoborohidruro soportado por polímero y similares. La reacción se realiza típicamente en un disolvente, tal como, pero sin limitación, metanol, tetrahidrofurano y diclorometano o mezclas de los mismos. Los compuestos de Fórmula (8) pueden prepararse a partir de compuestos de Fórmula (7), tal como se describe en el ESQUEMA 1 y pueden usarse como se describe en el ESQUEMA 8 para preparar compuestos de Fórmula I.
- 20

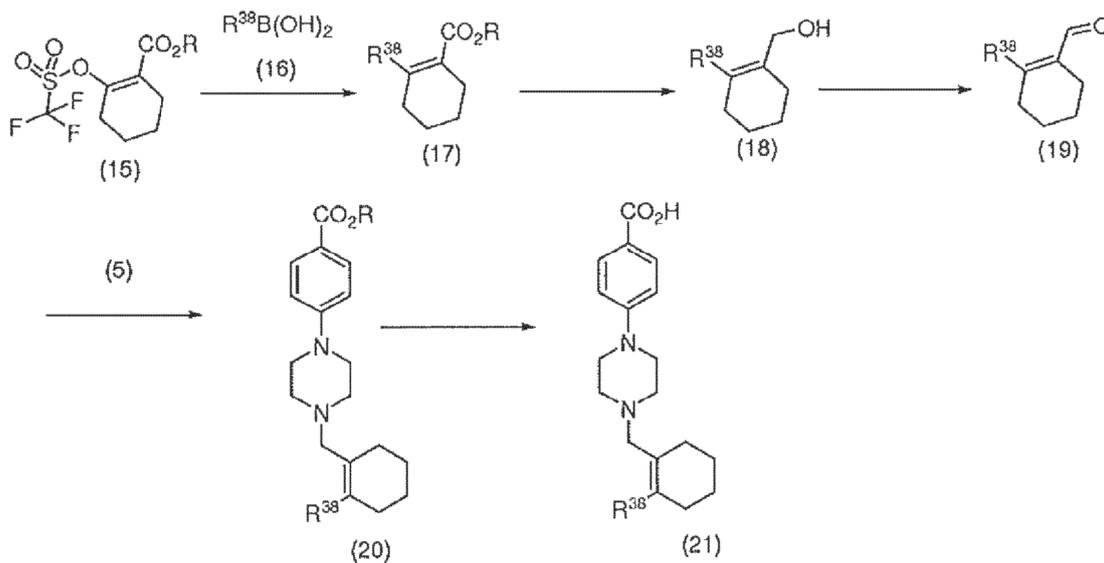
ESQUEMA 3



- 25 Los compuestos de Fórmula (9), cuando reaccionan con un compuesto de Fórmula (10) donde X es un haluro o triflato

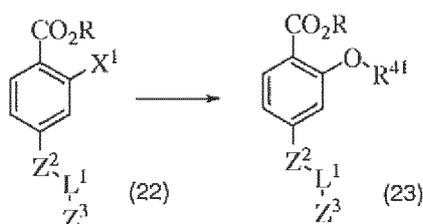
y una base, proporcionarán un compuesto de Fórmula (11). Las bases útiles en la reacción incluyen trietilamina, diisopropilamina y similares. Los compuestos de Fórmula (13), donde Y es como se describe en el presente documento para sustituyentes en Z³, pueden prepararse a partir de compuestos de Fórmula (11) y compuestos de Fórmula (12) usando condiciones de acoplamiento de Suzuki conocidas para los expertos en la materia y fácilmente disponibles en la bibliografía. Los compuestos de Fórmula (14) pueden prepararse a partir de compuestos de Fórmula (13) como se describe en el ESQUEMA 1 y pueden usarse como se describe en el ESQUEMA 8 para preparar compuestos de Fórmula 1.

ESQUEMA 4



Como se muestra en el ESQUEMA 4, los compuestos de Fórmula (17) pueden prepararse a partir de compuestos de Fórmula (15) y compuestos de Fórmula (16), donde R es alquilo y R³⁸ es como se describe en el presente documento, usando condiciones de acoplamiento de Suzuki conocidas para los expertos en la materia y fácilmente disponibles en la bibliografía. Los compuestos de Fórmula (17) pueden reducirse a compuestos de Fórmula (18) usando un agente reductor, tal como LiAlH₄ en un disolvente, tal como, pero sin limitación, dietil éter o THF. Los compuestos de Fórmula (19) pueden prepararse a partir de compuestos de Fórmula (18) usando peryodinano de Dess-Martin o condiciones de oxidación de Swern usando condiciones de conocidas para los expertos en la materia y fácilmente disponibles en la bibliografía. Los compuestos de Fórmula (19) pueden hacerse reaccionar con un compuesto de Fórmula (5) y un agente reductor para proporcionar los compuestos de Fórmula (20). Los ejemplos de agentes reductores incluyen borohidruro sódico, cianoborohidruro sódico, triacetoxiborohidruro sódico, cianoborohidruro soportado sobre polímero y similares. La reacción se realiza típicamente en un disolvente, tal como, pero sin limitación, metanol, tetrahidrofurano 1,2-dicloroetano y diclorometano o mezclas de los mismos. Los compuestos de Fórmula (21) pueden prepararse a partir de compuestos de Fórmula (20) como se describe en el ESQUEMA 1 y pueden usarse como se describe en el ESQUEMA 8 para preparar compuestos de Fórmula I.

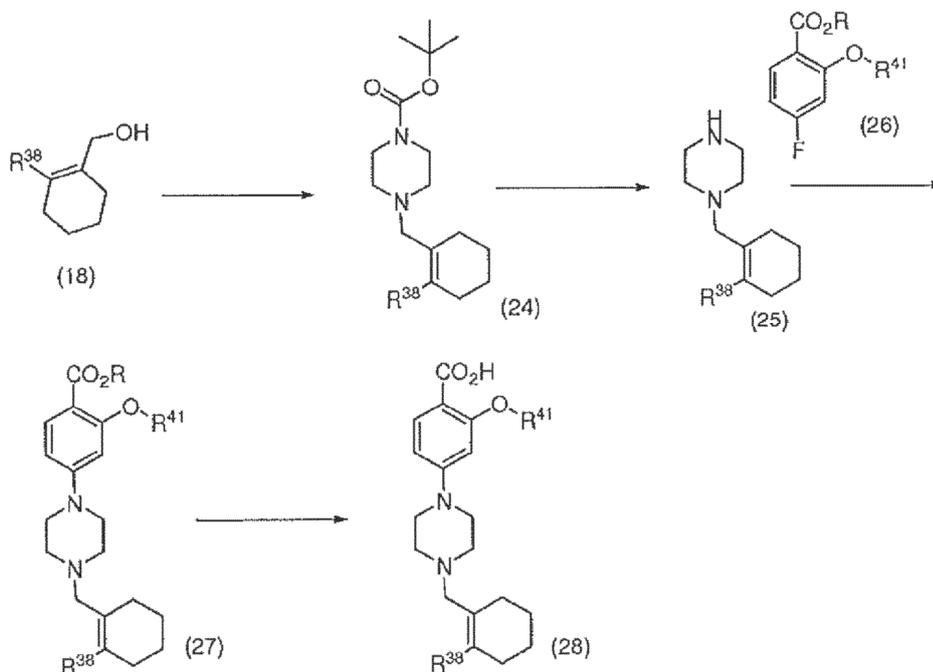
ESQUEMA 5



Como se muestra en el ESQUEMA 5, los compuestos de Fórmula (22), donde R es alquilo, pueden convertirse en compuestos de Fórmula (23) haciendo reaccionar el primero, donde X¹ es Cl, Br, I o CF₃SO₃⁻ y compuestos de Fórmula R⁴¹-OH y un catalizador, con o sin una primera base. Los ejemplos de catalizadores incluyen complejo de trifluorometanosulfonato de cobre(I)-tolueno, PdCl₂, Pd(OAc)₂ y Pd₂(dba)₃. Los ejemplos de primeras bases incluyen trietilamina, N,N-diisopropilamina, Cs₂CO₃, Na₂CO₃, K₃PO₄ y mezclas de las mismas.

Los compuestos de Fórmula (22) también pueden convertirse en compuestos de Fórmula (23) haciendo reaccionar el primero, cuando X¹ es Cl, F o NO₂ y compuestos de Fórmula R⁴¹-OH con una primera base. Los ejemplos de primeras bases incluyen trietilamina, N,N-diisopropilamina, Cs₂CO₃, Na₂CO₃, K₃PO₄ y mezclas de los mismos.

ESQUEMA 6

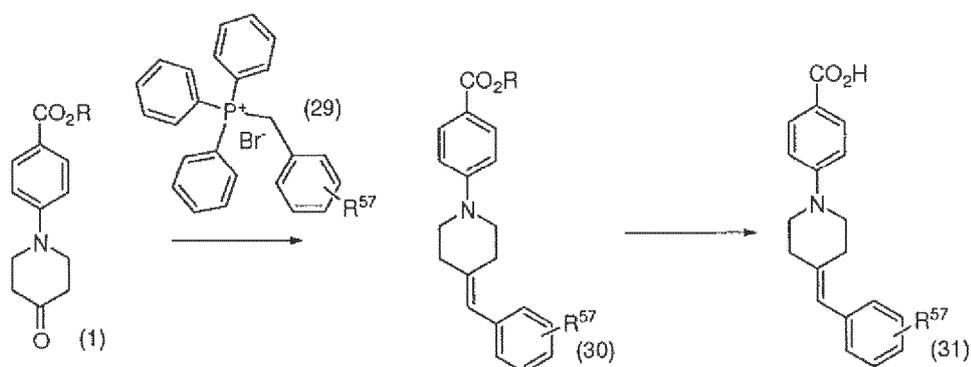


5

Los compuestos de Fórmula (18) pueden hacerse reaccionar con cloruro de mesilo y una base, tal como, pero sin limitación, trietilamina, seguido de N-t-butoxicarbonilpiperazina, para proporcionar compuestos de Fórmula (24). Los compuestos de Fórmula (25) pueden prepararse haciendo reaccionar compuestos de Fórmula (24) con trietilsilano y ácido trifluoroacético. Los compuestos de Fórmula (25) pueden hacerse reaccionar compuestos de Fórmula (26) y HK₂PO₄ para proporcionar compuestos de Fórmula (27) en un disolvente, tal como, pero sin limitación dimetilsulfóxido. Los compuestos de Fórmula (28) pueden prepararse a partir de compuestos de Fórmula (27) como se describe en el ESQUEMA 1 y pueden usarse como se describe en el ESQUEMA 8 para preparar compuestos de Fórmula I.

10

ESQUEMA 7

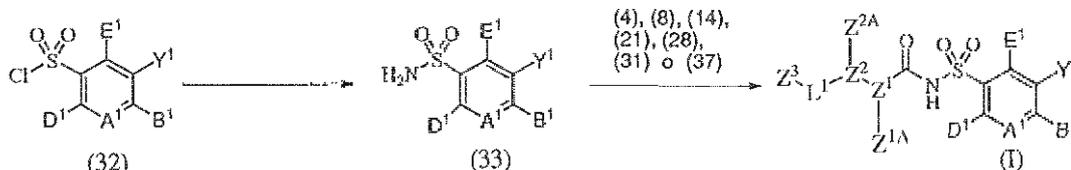


15

Como se muestra en el ESQUEMA 7, los compuestos de Fórmula (1) se pueden hacer reaccionar con un bromuro de trifenilfosfonio adecuado de Fórmula (29) y una base, tal como, pero sin limitación, hidruro sódico o n-butil litio para proporcionar compuestos de Fórmula (30). La reacción se realiza típicamente en un disolvente, tal como THF o DMSO. Los compuestos de Fórmula (31) pueden prepararse a partir de compuestos de Fórmula (30) como se describe en el ESQUEMA 1 y pueden usarse como se describe en el ESQUEMA 8 para preparar compuestos de Fórmula I.

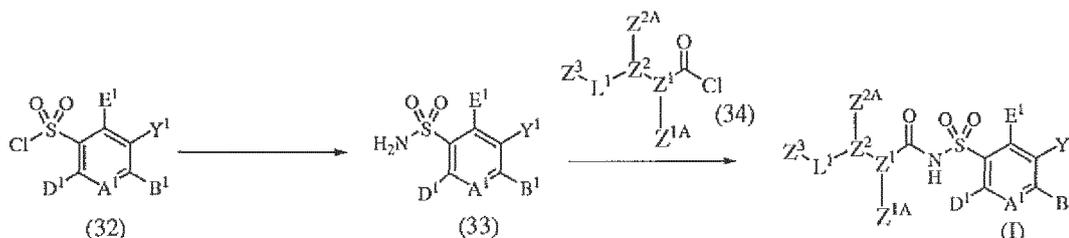
20

ESQUEMA 8



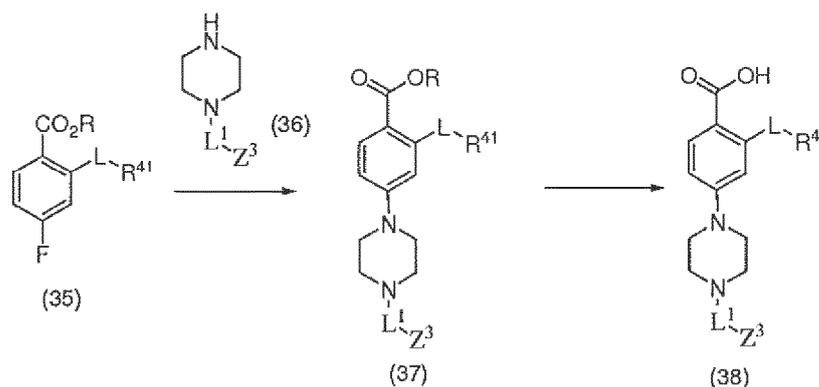
Como se muestra en el ESQUEMA 8, los compuestos de Fórmula (32), que pueden prepararse como se describe en el presente documento, pueden convertirse en compuestos de Fórmula (33) haciendo reaccionar el primero con amoníaco. Los compuestos de Fórmula (33) pueden convertirse en compuestos de Fórmula (I) haciendo reaccionar el primero y compuestos de Fórmula (4), (8), (14), (21), (28), (31) o (37) y un agente de acoplamiento, con o sin una primera base. Los ejemplos de agentes de acoplamiento incluyen clorhidrato de 1-etil-3-[3-(dimetil-amino)propil]-carbodiimida, 1,1'-carbonildiimidazol y hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitripirrolidinofosfonio. Los ejemplos de primeras bases incluyen trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, 4-(dimetilamino)piridina y mezclas de los mismos.

ESQUEMA 9



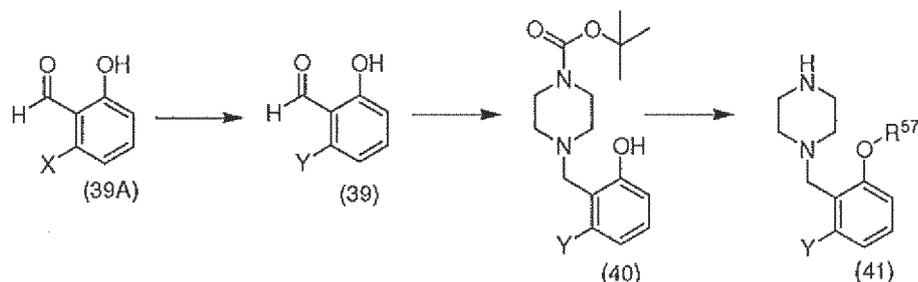
Los compuestos de Fórmula (33), preparados como se describe en el ESQUEMA 1, también pueden convertirse en compuestos de Fórmula (I) haciendo reaccionar el primero y compuestos de Fórmula (34) y una primera base. Los ejemplos de primeras bases incluyen, pero sin limitación, hidruro sódico, trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, 4-(dimetilamino)piridina y mezclas de los mismos.

ESQUEMA 10



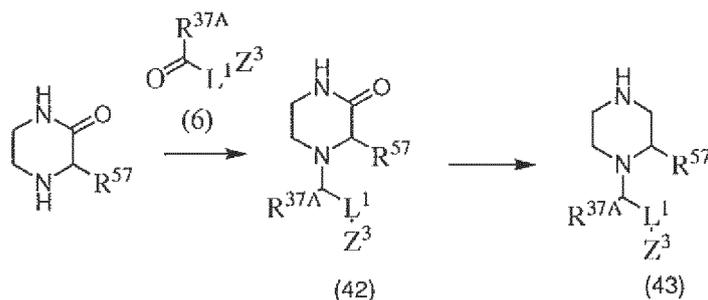
Como se muestra en el ESQUEMA 10, los compuestos de Fórmula (35), donde L es un enlace, alquilo, O, S, S(O), S(O)₂, NH, etc., pueden hacerse reaccionar con compuestos de Fórmula (36), para proporcionar compuestos de Fórmula (37). La reacción se realiza típicamente a temperatura elevada en un disolvente, tal como pero sin limitación, a dimetilsulfóxido y puede requerir el uso de una base, tal como, pero sin limitación, fosfato potásico, carbonato potásico y similares. Los compuestos de Fórmula (38) pueden prepararse a partir de compuestos de Fórmula (37) como se describe en el ESQUEMA 1 y pueden usarse como se describe en el ESQUEMA 8 para preparar compuestos de Fórmula I.

ESQUEMA 11



Los compuestos de Fórmula (39), donde Y es como se describe en el presente documento para sustituyentes en Z³, pueden prepararse a partir de compuestos de Fórmula (39A) donde X es un haluro o triflato e Y-B(OH)₂ usando condiciones de acoplamiento de Suzuki conocidas para los expertos en la materia y fácilmente disponibles en la bibliografía. Los compuestos de Fórmula (39) pueden hacerse reaccionar con piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo y un agente reductor, tal como triacetoxiborohidruro sódico para proporcionar compuestos de Fórmula (40). La reacción se realiza típicamente en un disolvente, tal como, pero sin limitación, cloruro de metileno. Los compuestos de Fórmula (41) pueden prepararse a partir de compuestos de Fórmula (40) por reacción de este último con R⁵⁷X, donde X es un haluro y NaH es un disolvente, tal como, N,N-dimetilformamida, y después, el material resultante puede tratarse con trimetilsilano y ácido trifluoroacético en diclorometano. Los compuestos de Fórmula (41) pueden usarse como se describe en el Esquema 10, donde L¹-Z³ es como se muestra en la Fórmula (41).

ESQUEMA 12



Como se muestra en el ESQUEMA 12, las piperazin-2-onas sustituidas, donde R⁵⁷ es alquilo, pueden hacerse reaccionar con compuestos de Fórmula (6) y un agente reductor, tal como, triacetoxiborohidruro sódico en diclorometano para proporcionar compuestos de Fórmula (42). Los compuestos de Fórmula (42) pueden reducirse a compuestos de Fórmula (43) usando un agente reductor, tal como, pero sin limitación, hidruro de litio y aluminio en un disolvente, tal como, pero sin limitación, tetrahidrofurano. Los compuestos de Fórmula (43) pueden usarse como se describe en el Esquema 10, donde L¹-Z³ es como se muestra en la Fórmula (43).

Los siguientes ejemplos se presentan para proporcionar lo que se cree que es la descripción más útil y fácilmente comprensible de los procedimientos y aspectos conceptuales de esta invención. Los compuestos ilustrados se nombraron con ACD/ChemSketch Versión 5.06 (5 junio de 2001, Advanced Chemistry Development Inc., Toronto, Ontario) o Chem-Draw® Ver. 9.0.5 (CambridgeSoft, Cambridge, MA), Los compuestos intermedios se nombraron usando Chem-Draw® Ver. 9.0.5 (CambridgeSoft, Cambridge, MA),

EJEMPLO 1

4-[4-(3,3-difenilprop-2-enil)piperazin-1-il]-N-[(3-nitrofenil)sulfonil]benzamida

EJEMPLO 1A

4-(3-(3-clorofenoxi)4-(etoxicarbonil)fenil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo

Una suspensión de etil-4-fluorobenzoato (16,8 g, 0,1 mol), piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (18,6 g, 0,1 mol) y carbonato potásico (20,7 g, 0,15 mol) en dimetilsulfóxido (100 ml), se agitó en una atmósfera de N₂ a 120 °C durante 10 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en agua (1 l). El producto sólido se retiró por filtración, se lavó con agua y se secó en un horno de vacío durante una noche a 40 °C.

EJEMPLO 1B

4-(piperazin-1-il)benzoato de etilo

- 5 El EJEMPLO 1A (13,3 g, 39,8 mmol) se disolvió en diclorometano (50 ml) y se añadió HCl (40 ml, solución 4 M en dioxano). La mezcla se agitó hasta que todo el material de partida estaba desprotegido, según se controló por TLC. La mezcla se concentró parcialmente y se diluyó con éter. La sal de HCl sólida se retiró por filtración y se lavó con éter. El sólido seco se disolvió en agua y se neutralizó con carbonato potásico a pH-10-11. El producto sólido se retiró por filtración, se lavó con acetona y se secó en un horno de vacío.

10

EJEMPLO 1C

4-(4-(3,3-difenilalil)piperazin-1-il)benzoato de etilo

- 15 A una solución del EJEMPLO 1B (6,27 g, 26,8 mmol) y 3,3-difenilacrilaldehído (7,26 g, 34,8 mmol) en diclorometano/metanol (30 ml/30 ml) se le añadió ácido acético (0,6 ml), seguido de adición de triacetoxiborohidruro sódico (8,52 g, 40,2 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Los disolventes orgánicos se concentraron al vacío y el residuo se repartió entre diclorometano y bicarbonato sódico acuoso saturado. La fase orgánica se lavó con agua y con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y el disolvente se evaporó al vacío. El residuo restante se cristalizó en acetonitrilo.

20

EJEMPLO 1D

ácido 4-(4-(3,3-difenilalil)piperazin-1-il)benzoico

25

A una solución del EJEMPLO 1C (10,00 g, 23,4 mmol) en tetrahidrofurano/metanol (100/50 ml), se le añadió una solución de monohidrato de hidróxido de litio (2,59 g, 70 mmol) en agua (30 ml). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 16 horas, después se enfrió a temperatura ambiente y los disolventes orgánicos se concentraron. El residuo sólido de color blanco se disolvió en agua caliente y después el producto se neutralizó con HCl (3 equivalentes). Después de enfriar a temperatura ambiente, el precipitado se retiró por filtración, se lavó con agua y se secó en un horno de vacío durante una noche a 40 °C.

30

EJEMPLO 1E

- 35 4-[4-(3,3-difenilprop-2-enil)piperazin-1-il]-N-[(3-nitrofenil)sulfonil]benzamida

Una suspensión del EJEMPLO 1D (39,8 mg, 0,05 mmol), 3-nitrobenzenosulfonamida (20,2 mg, 0,05 mmol), 4-dimetilaminopiridina (24,4 mg, 0,1 mmol) y clorhidrato de 1-etil-3-[3-(dimetilamino)propil]-carbodiimida (38,4 mg, 0,1 mmol) en diclorometano (3 ml), se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por HPLC FI (Zorbax SB-C8, gradiente del 30 % al 100 % de CH₃CN/agua/TFA al 0,1 %). RMN ¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 10,49 (s a, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,43 - 8,52 (m, 1H), 8,36 (d, 1H), 7,90 (t, 1H), 7,79 (d, 2H), 7,47 (t, 2H), 7,43 (t, 1H), 7,32 - 7,40 (m, 3H), 7,27 (d, 2H), 7,18 (d, 2H), 6,99 (d, 2H), 6,26 (t, 1H), 3,84 (d, 2H), 3,38 - 3,54 (s a, 4H), 3,32 (s a, 4H).

40

EJEMPLO 2

N-[(2-bromofenil)sulfonil]-4-(4-[(2-(4-clorofenil)ciclohex-1-en-1-il)metil]piperazin-1-il)benzamida

EJEMPLO 2A

50

4-(4-((2-bromociclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoato de etilo

Un matraz de fondo redondo de 100 ml se cargó con 2-bromociclohex-1-enocarbaldehído, (preparado como se describe por Arnold, A. *et al.* Collect. Czech. Chem. Commun. 1961,26, 3059-3073), (42 mmol), éster etílico del ácido 4-piperazin-1-il-benzoico (42 mmol) y etanol (50 ml). La mezcla se agitó y se añadió cianoborohidruro sódico (42 mmol). Se usó ácido acético para ajustar el pH a 5-6. La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de N₂ a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se filtró y se lavó con etanol. El sólido filtrado se descartó y las fases orgánicas combinadas se concentraron al vacío. La mezcla se purificó por cromatografía de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 5-10 % en hexanos para proporcionar el compuesto del título.

55

60

EJEMPLO 2B

4-(4-((2-(4-clorofenil)ciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoato de etilo

- 65 Este compuesto se preparó sustituyendo el EJEMPLO 5A por el EJEMPLO 2A en el EJEMPLO 5B.

EJEMPLO 2C

ácido 4-(4-((2-(4-clorofenil)ciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoico

5 Este compuesto se preparó sustituyendo el EJEMPLO 5B por el EJEMPLO 2B en el EJEMPLO 5C.

EJEMPLO 2D

N-[(2-bromofenil)sulfonyl]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)ciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)benzamida

10 Este compuesto se preparó sustituyendo el EJEMPLO 1D y 3-nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 2C y 2-bromobencenosulfonamida, respectivamente, en el EJEMPLO 1E. RMN ¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 12,54 (s a, 1H) 9,29 (s a, 1H) 8,18 (dd, 1H) 7,84 (m, 3H) 7,66 (m, 1H) 7,59 (m, 1H) 7,42 (m, 2H) 7,16 (m, 2H) 6,96 (m, 2H) 3,95 (m, 2H) 3,62 (m, 2H) 3,17 (m, 2H) 2,83 (m, 2H) 2,24 (m, 4H) 1,72 (m, 4H).

15 EJEMPLO 3

N-[(3-bromofenil)sulfonyl]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)ciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)benzamida

20 Este compuesto se preparó sustituyendo el EJEMPLO 1D y 3-nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 2C y 3-bromobencenosulfonamida, respectivamente, en el EJEMPLO 1E. RMN ¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 12,29 (s a, 1H) 9,26 (s, 1H) 8,08 (m, 1H) 7,94 (m, 2H) 7,78 (d, 2H) 7,60 (t, 1H) 7,42 (d, 2H) 7,15 (d, 2H) 6,96 (d, 2H) 3,91 (m, 2H) 3,61 (m, 2H) 3,16 (m, 2H) 2,80 (m, 2H) 2,24 (m, 4H) 1,71 (m, 4H).

25 EJEMPLO 4

N-[(4-bromofenil)sulfonyl]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)ciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)benzamida

30 Este compuesto se preparó sustituyendo el EJEMPLO 1D y 3-nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 2C y 4-bromobencenosulfonamida, respectivamente, en el EJEMPLO 1E. RMN ¹H (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 12,24 (s a, 1H) 9,33 (s a, 1H) 7,87 (m, 4H) 7,77 (m, 2H) 7,40 (m, 2H) 7,15 (m, 2H) 6,95 (m, 2H) 3,91 (m, 2H) 3,61 (m, 2H) 3,16 (m, 2H) 2,82 (m, 2H) 2,24 (m, 4H) 1,72 (m, 4H).

EJEMPLO 5

35 4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[(3-nitrofenil)sulfonyl]benzamida

EJEMPLO 5A

40 4-(4-(2-bromobencil)piperazin-1-il)benzoato de etilo

45 Una solución del EJEMPLO 1B (23,43 g, 100,0 mmol), bromuro de 2-bromobencilo (26,24 g, 105,0 mmol) y diisopropiletamina (20,94 ml, 120,0 mmol) en acetonitrilo (200 ml), se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. El precipitado resultante se recogió por filtración para dar el compuesto del título, que se usó sin purificación adicional.

EJEMPLO 5B

50 4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoato de etilo

55 Una suspensión del EJEMPLO 5A (13,83 g, 34,3 mmol), ácido 4-clorofenilborónico (7,04 g, 45,0 mmol), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (0,481 g, 0,686 mmol, 2 %mol) y Na₂CO₃ acuoso 2 M (22,5 ml, 45,0 mmol) en 1,2-dimetoxietano/H₂O/etanol (7:3:2, 200 ml) se calentó a 90 °C durante 4,5 horas y se diluyó con acetato de etilo (200 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de gel de sílice, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 5 %-40 % /hexanos para dar el compuesto del título.

EJEMPLO 5C

60 ácido 4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoico

65 Una suspensión del EJEMPLO 5B (13,0 g, 29,9 mmol) y monohidrato de LiOH (3,78 g, 90,0 mmol) en dioxano (250 ml) y agua (100 ml), se calentó a durante 95 °C durante 16 horas, se concentró a sequedad, se trató con agua (600 ml), se calentó a 80 °C y se filtró. El filtrado se trató con HCl 1 M (90 ml) y el precipitado resultante se recogió por filtración y se secó para dar el compuesto del título.

EJEMPLO 5D

4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[(3-nitrofenil)sulfonyl]benzamida

- 5 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 1D por el EJEMPLO 5C en el EJEMPLO 1E. RMN ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 8,66 (t, 1H), 8,52 (m, 1H), 8,37 (d, 1H), 7,93 (t, 1H), 7,74 (d, 3H), 7,52 (m, 4H), 7,39 (m, 2H), 7,32 (m, 1H), 6,92 (d, 2H), 4,37 (s a, 2H), 3,90 (m, 2H), 3,11 (m, 4H), 2,87 (m, 2H).

EJEMPLO 6

10

4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-(fenilsulfonyl)benzamida

- 15 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 1D y 3-nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 5C y bencenosulfonamida, respectivamente, en el EJEMPLO 1E. RMN ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 12,16 (s a, 1H), 7,98 (m, 1H), 7,95 (m, 1H), 7,75 (m, 3H), 7,70 (m, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,71 (d, 2H), 7,54 (m, 4H), 7,38 (d, 2H), 7,34 (d, 1H), 6,93 (d, 2H), 4,37 (s a, 2H), 3,91 (m, 2H), 3,26 (m, 2H), 3,09 (m, 2H), 2,86 (m, 2H).

EJEMPLO 7

- 20 2-(benciloxi)-4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[(3-nitrofenil)sulfonyl]benzamida

EJEMPLO 7A

25

4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

- 30 Se agitaron 4'-clorobifenil-2-carboxaldehído (4,1 g), piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (4,23 g) y triacetoxiborohidruro sódico (5,61 g) en CH₂Cl₂ (60 ml), durante 24 horas. La reacción se detuvo con metanol y se vertió en éter. La solución se lavó agua y salmuera, se concentró y se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo al 2-25 %/hexanos.

EJEMPLO 7B

1-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazina

- 35 Se agitaron el EJEMPLO 7A (3,0 g) y trietilsilano (1 ml), en CH₂Cl₂ (30 ml) y ácido trifluoroacético (30 ml) durante 2 horas y la reacción se concentró, y después se recogió en éter y se concentró de nuevo. El producto se usó sin purificación adicional.

EJEMPLO 7C

40

2-(benciloxi)-4-fluorobenzoato de metilo

- 45 Se agitaron 4-fluoro-2-hidroxibenzoato de metilo (2,00 g), bromuro de bencilo (1,54 ml) y carbonato de cesio (4,60 g) en N,N-dimetilformamida (50 ml) durante 24 horas. La reacción se recogió en éter y se lavó 3 x con una solución 1 M de NaOH y con salmuera, después se concentró para dar el compuesto del título.

EJEMPLO 7D

50 2-(benciloxi)-4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoato de metilo

- Se agitaron el EJEMPLO 7C (570 mg), el EJEMPLO 7B (754 mg) y K₂CO₃ (605 mg) en dimetilsulfóxido a 125 °C durante 5 horas. La mezcla se enfrió y se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo al 10 %/hexanos.

EJEMPLO 7E

Ácido 2-(benciloxi)-4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoico

- 60 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 5B por el EJEMPLO 7D en el EJEMPLO 5C.

EJEMPLO 7F

2-(benciloxi)-4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[(3-nitrofenil)sulfonyl]benzamida

- 65 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 1D por el EJEMPLO 7E en el EJEMPLO 1E. El material en bruto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo al 20-50 %/hexanos. RMN ¹H (300 MHz,

dimetilsulfóxido- d_6) δ 11,95 (s a, 1H), 8,66 (d, 1H), 8,59 (d, 1H), 8,47 (m, 2H), 8,25 (m, 2H), 7,89 (m, 2H), 7,71 (d, 2H), 7,37-7,54 (m, 7H), 7,26 (m, 1H), 6,60 (d, 1H), 6,54 (d, 1H), 5,21 (s, 2H), 3,42 (s, 2H), 3,26 (m, 4H), 2,38 (m, 4H).

EJEMPLO 8

5

4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[(3-nitrofenil)sulfonyl]-2-(2-feniletoksi)benzamida

EJEMPLO 8A

10 4-fluoro-2-fenetoibenzoato de metilo

Se añadieron 4-fluoro-2-hidroxibenzoato de metilo (1,00 g) y alcohol fenético (0,64 ml) a trifetilfosfina (1,54 g) y azodicarboxilato de diisopropilo (1,04 ml) en tetrahidrofurano (20 ml) a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La reacción se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo al 5 %/hexanos.

15

EJEMPLO 8B

4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-fenetoibenzoato de metilo

20

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 7C por el EJEMPLO 8A en el EJEMPLO 7D.

EJEMPLO 8C

25 ácido 4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-fenotoibenzoico

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 5B por el EJEMPLO 8B en el EJEMPLO 5C.

EJEMPLO 8D

30

4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[(3-nitrofenil)sulfonyl]-2-(2-feniletoksi)benzamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 1D por el EJEMPLO 8C en el EJEMPLO 1E. La reacción se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo al 20-50 %/hexanos. RMN ^1H (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 11,05 (s a, 1H), 8,71 (d, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,37 (d, 1H), 7,93 (dd, 2H), 7,30-7,50 (m, 11H), 7,25 (m, 2H), 6,49 (m, 2H), 4,33 (t, 2H), 3,42 (s, 2H), 3,26 (m, 4H), 3,14 (t, 2H), 2,37 (m, 4H).

35

EJEMPLO 9

40 4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[(3-nitrofenil)sulfonyl]-2-fenoxibenzamida

EJEMPLO 9A

4-fluoro-2-fenoxibenzoato de metilo

45

Se agitaron 2-bromo-4-fluorobenzoato de metilo (1 g), fenol (0,565 g), carbonato de cesio (1,96 g), complejo de triflato de cobre (I)-tolueno (0,087 g) y acetato de etilo (0,034 ml) en tolueno (12 ml) a 110 °C durante 24 horas. La reacción se enfrió y se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo al 5 %/hexanos.

50

EJEMPLO 9B

4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-fenoxibenzoato de metilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 7C por el EJEMPLO 9A en el EJEMPLO 7D.

55

EJEMPLO 9C

Ácido 4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-fenoxibenzoico

60

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 5B por el EJEMPLO 9B en el EJEMPLO 5C.

EJEMPLO 9D

4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[(3-nitrofenil)sulfonyl]-2-fenoxibenzamida

65

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 1D por el EJEMPLO 9C en el EJEMPLO 1E. La reacción

se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo al 20-50 %/hexanos. RMN ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,50 (s a, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,16 (d, 1H), 7,78 (t, 1H), 7,33-7,57 (m, 8H), 7,22 (m, 3H), 6,96 (dd, 1H), 6,77 (m, 3H), 6,39 (d, 1H), 3,49 (s, 2H), 3,18 (m, 4H), 2,43 (m, 4H).

5 EJEMPLO 10

4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-2-fenoxy-N-(fenilsulfonil)benzamida

10 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 1D por el EJEMPLO 9C y 3-nitrobenzenosulfonamida por benzenosulfonamida en el EJEMPLO 1E. La reacción se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo al 20-50 %/hexanos. RMN ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,55 (s a, 1H), 7,82 (m, 3H), 7,42-7,64 (m, 7H), 7,34 (m, 5H), 7,25 (d, 1H), 7,10 (dd, 1H), 6,90 (d, 2H), 6,75 (d, 1H), 6,35 (d, 1H), 3,37 (s, 2H), 3,14 (m, 4H), 2,34 (m, 4H).

15 EJEMPLO 11

N-[(4-bromofenil)sulfonil]-4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}benzamida

20 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 1D por el EJEMPLO 5C y 3-nitrobenzenosulfonamida por 4-bromobenzenosulfonamida en el EJEMPLO 1E, excepto porque aquí la purificación se realizó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con un gradiente de acetato de etilo al 30 %/hexanos a acetato de etilo al 50 %/hexanos, RMN ¹H (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 7,89 - 7,78 (m, 4H), 7,73 (d, 2H), 7,55 - 7,43 (m, 5H), 7,39 (m, 2H), 7,27 - 7,24 (m, 1H), 6,90 (d, 2H), 3,48, (s a, 2H), 3,26, (s a, 4H), 2,45 (s a, 4H).

25 EJEMPLO 12

4-[4-(1,1'-bifenil-4-ilmetil)-3-isopropilpiperazin-1-il]-N-(fenilsulfonil)benzamida

EJEMPLO 12A

30

3-isopropilpiperazin-2-ona

35 Se añadió gota a gota 2-bromo-3-metilbutanoato de etilo (2,2 g, 10,52 mmol) en etanol (15 ml) durante un periodo de 2,5 horas a una solución en agitación a reflujo de etano-1,2-diamina (13,2 ml, 197 mmol) en etanol (60 ml). La mezcla se calentó durante 2,5 horas más y se añadió etóxido sódico en etanol (21 % en peso) (4,0 ml, 10,80 mmol) y la mezcla se calentó durante 90 minutos más. Después, la reacción se enfrió y se concentró. Después de la trituración con éter, el compuesto del título se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

EJEMPLO 12B

40

4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)-3-isopropilpiperazin-2-ona

45 Se disolvieron el EJEMPLO 12A (590 mg, 4,15 mmol) y 4'-clorobifenil-2-carboxaldehído (970 mg, 4,48 mmol) en CH₂Cl₂ (16 ml) y se añadió triacetoxiborohidruro sódico (1050 mg, 4,95 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante dos días en un tubo desecador. La reacción se repartió entre NaHCO₃ acuoso saturado y acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se purificó por cromatografía ultrarrápida usando 7/3 de hexanos/acetato de etilo.

EJEMPLO 12C

50

1-(bifenil-2-ilmetil)-2-isopropilpiperazina

55 Una solución 1,0 M de hidruro de litio y aluminio en tetrahidrofurano (4,8 ml, 4,8 mmol) se enfrió a 0 °, después se añadió gota a gota una solución del EJEMPLO 12B (0,45 g, 1,31 mmol) en tetrahidrofurano (9 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Al día siguiente, se añadió más cantidad de solución de hidruro de litio y aluminio (4,8 ml, 4,8 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante dos días más. Después, la reacción se enfrió a 0 ° y se añadió cuidadosamente agua (0,75 ml), seguido de NaOH 4 N (0,75 ml) y más cantidad de agua (2,2 ml). Se añadieron Na₂SO₄ y éter (25 ml) y después de agitar durante 45 minutos, la mezcla se filtró a través de Celite® (tierra de diatomeas). La concentración del filtrado dio el compuesto del título.

60

EJEMPLO 12D

4-(4-(bifenil-2-ilmetil)-3-isopropilpiperazin-1-il)-2-fenoxibenzoato de metilo

65 El compuesto del título se preparó sustituyendo piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo por el EJEMPLO 12C y etil-4-fluorobenzoato por el EJEMPLO 9A en el EJEMPLO 1A.

EJEMPLO 12E

Ácido 4-(4-(bifenil-2-ilmetil)-3-isopropilpiperazin-1-il)-2-fenoxibenzoico

5 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 5B por el EJEMPLO 12D en el EJEMPLO 5C.

EJEMPLO 12F

4-[4-(1,1'-bifenil-4-ilmetil)-3-isopropilpiperazin-1-il]-N-(fenilsulfonyl)benzamida

10 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 1D por el EJEMPLO 12E y 3-nitrobenzenosulfonamida por benzenosulfonamida en el EJEMPLO 1E, excepto porque aquí la purificación se realizó por HPLC preparativa usando una columna C18, 250 x 50 mm, μ , y eluyendo con un gradiente de CH_3CN al 20-100 % frente a TFA al 0,1 % en agua, dando el producto en forma una sal trifluoroacetato. RMN ^1H (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 8,12,15 (s a, 1H), 8,90 (s a, 1H), 7,99 (d, 2H), 7,75 (m, 4H), 7,65 (m, 3H), 7,40 (m, 8H), 6,90 (m, 2H), 4,82 (d s a, 1H), 4,50 (d s a, 1H), 4,20 (d s a, 1H), 3,77, 3,20, 2,90 (todos d s a, total 6H), 2,10 (d s a, 1H), 0,95 (d, 3H), 0,80 (d, 3H).

EJEMPLO 13

20 4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[(3-nitrofenil)sulfonyl]-2-(feniltio)benzamida

EJEMPLO 13A

4-fluoro-2-(feniltio)benzoato de metilo

25 Se agitaron ácido 5-fluoro-2-(metoxicarbonil)fenilborónico (1,00 g), 2-(feniltio)isoindolin-1,3-diona (0,86 g) y (2-hidroxi-3,5-diisopropilbenzoiloxi)cobre (0,29 g) en dioxano (15 ml) a 50 °C durante 24 horas. La mezcla de reacción se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo al 5 %/hexanos.

EJEMPLO 13B

4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(feniltio)benzoato de metilo

35 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 7C por el EJEMPLO 13A en el EJEMPLO 7D.

EJEMPLO 13C

ácido 4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(feniltio)benzoico

40 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 5B por el EJEMPLO 13B en el EJEMPLO 5C.

EJEMPLO 13D

4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[(3-nitrofenil)sulfonyl]-2-(feniltio)benzamida

45 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 1D por el EJEMPLO 13C en el EJEMPLO 1E. La reacción se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo al 20-50 %/hexanos. RMN ^1H (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 8,63 (d, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,32 (d, 1H), 7,84 (dd, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,30-7,56 (m, 10H), 7,25 (m, 2H), 7,17 (m, 1H), 6,71 (dd, 1H), 6,11 (d, 1H), 3,68 (s, 2H), 3,31 (m, 4H), 2,97 (m, 4H).

50

EJEMPLO 14

2-(bencilamino)-4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[(3-nitrofenil)sulfonyl]benzamida

EJEMPLO 14A

2-(bencilamino)-4-fluorobenzoato de metilo

60 Se agitaron 2-amino-4-fluorobenzoato de metilo (0,90 g), benzaldehído (0,54 ml), triacetoxiborohidruro sódico (1,58 g) y ácido acético (0,3 ml) en CH_2Cl_2 (20 ml) durante 3 horas. La reacción se interrumpió con metanol, se concentró y se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo 5 %/hexanos.

EJEMPLO 14B

2-(bencilamino)-4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoato de metilo

5 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 7C por el EJEMPLO 14A en el EJEMPLO 7D.

EJEMPLO 14C

Ácido 2-(bencilamino)-4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoico

10 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 5B por el EJEMPLO 14B en el EJEMPLO 5C.

EJEMPLO 14D

15 2-(bencilamino)-4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[(3-nitrofenil)sulfonyl]benzamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 1D por el EJEMPLO 14C en el EJEMPLO 1E. La reacción se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo al 20-50 %/hexanos. RMN ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 9,75 (s a, 1H), 8,62 (d, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,29 (d, 1H), 7,85 (dd, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,42-7,58 (m, 7H), 7,14-7,31 (m, 6H), 6,14 (dd, 1H), 5,88 (s, 1H), 4,32 (d, 2H), 3,60 (s, 2H), 3,16 (m, 4H), 2,55 (m, 4H).

EJEMPLO 15

2-bencil-4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[(3-nitrofenil)sulfonyl]benzamida

25

EJEMPLO 15A

2-bencil-4-fluorobenzoato de metilo

30 Se agitaron ácido 5-fluoro-2-(metoxicarbonil)fenilborónico (100 g), bromuro de bencilo (0,50 ml), K₂CO₃ (1,75 g) y [1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]dicloropaldio (II) (0,17 g) en tetrahidrofurano (20 ml) a 60 °C durante 24 horas. La mezcla de reacción se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo al 2 %/hexanos.

EJEMPLO 15B

35

2-bencil-4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 7C por el EJEMPLO 15A en el EJEMPLO 7D.

EJEMPLO 15C

ácido 2-bencil-4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoico

40 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 5B por el EJEMPLO 15B en el EJEMPLO 5C.

EJEMPLO 15D

2-bencil-4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[(3-nitrofenil)sulfonyl]benzamida

50 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 1D por el EJEMPLO 15C en el EJEMPLO 1E. La reacción se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo al 20-50 %/hexanos. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11,95 (s a, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,22 (d, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,36-7,56 (m, 8H), 7,25 (d, 1H), 6,98 (m, 3H), 6,92 (m, 2H), 6,72 (s, 1H), 6,69 (d, 1H), 4,15 (s, 2H), 3,46 (s a, 4H), 3,15 (s a, 4H), 2,44 (s a, 4H).

EJEMPLO 16

4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[(4-nitrofenil)sulfonyl]benzamida

60 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 1D y 3-nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 5C y 4-nitrobencenosulfonamida, respectivamente, en el EJEMPLO 1E. RMN ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 8,41 (d, 2H), 8,20 (d, 2H), 7,75 (d, 2H), 7,71 (s a, 1H), 7,52 (m, 4H), 7,40 (d, 2H), 7,33 (m, 1H), 6,92 (d, 2H), 4,18 (s a, 2H), 3,42 (m, 4H), 2,89 (m, 4H).

EJEMPLO 17

4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[(4-hidroxifenil)sulfonyl]benzamida

- 5 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 1D y 3-nitrobenzenosulfonamida por el EJEMPLO 5C y 4-hidroxibencenosulfonamida, respectivamente, en el EJEMPLO 1E. RMN ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 7,95 (d, 2H), 7,90 (d, 2H), 7,54 (m, 5H), 7,42 (m, 6H), 7,04 (d, 2H), 4,30 (s a, 2H), 3,19 (m, 4H), 2,89 (m, 4H).

EJEMPLO 18

10

4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[(3-nitrofenil)sulfonyl]-2-(2-feniletíl)benzamida

EJEMPLO 18A

- 15 4-fluoro-2-fenetylbenzoato de metilo

Se agitaron 2-bromo-4-fluorobenzoato de metilo (1,00 g), ácido (E)-estirilborónico (0,89 g), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,50 g) y K₃PO₄ (2,28 g) en dioxano (17 ml) a 90 °C durante 24 horas. La mezcla de reacción se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo al 1-5 %/hexanos. El producto en metanol (10 ml) se añadió a un 20 % en peso de Pd al 5 %-C seco recién preparado y se agitó durante 4 días con H₂ en un frasco presurizado. La mezcla se filtró a través de una membrana de nailon y se concentró.

20

EJEMPLO 18B

- 25 4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-fenetylbenzoato de metilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 7C por el EJEMPLO 18A en el EJEMPLO 7D.

EJEMPLO 18C

30

Ácido 4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-fenetylbenzoico

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 5B por el EJEMPLO 18B en el EJEMPLO 5C.

- 35 EJEMPLO 18D

4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[(3-nitrofenil)sulfonyl]-2-(2-feniletíl)benzamida

- 40 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 1D por el EJEMPLO 18C en el EJEMPLO 1E. La reacción se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo al 20-50 %/hexanos. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12,20 (s a, 1H), 8,70 (d, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,24 (d, 1H), 7,82 (dd, 1H), 7,35-7,56 (m, 8H), 7,26 (d, 1H), 7,17 (m, 3H), 6,95 (m, 2H), 6,69 (m, 2H), 3,46 (s a, 4H), 3,15 (s a, 4H), 2,85 (t, 2H), 2,62 (t, 2H), 2,44 (s a, 4H).

EJEMPLO 19

45

4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[(4-fluorofenil)sulfonyl]benzamida

- 50 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 1D y 3-nitrobenzenosulfonamida por el EJEMPLO 5C y 4-fluorobencenosulfonamida, respectivamente, en el EJEMPLO 1E. RMN ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 8,03 (m, 2H), 7,75 (m, 3H), 7,52 (m, 3H), 7,47 (m, 3H), 7,40 (m, 2H), 7,34 (s a, 1H), 6,92 (d, 2H), 4,38 (s a, 2H), 3,88 (m, 2H), 3,12 (m, 4H), 2,87 (m, 2H).

EJEMPLO 20

- 55 4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[(3-fluorofenil)sulfonyl]benzamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 5C y 3-fluorobencenosulfonamida por el EJEMPLO 1D y 3-nitrobenzenosulfonamida, respectivamente, en el EJEMPLO 1E. RMN ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 7,82 (m, 1H), 7,77-7,68 (m, 5H), 7,59 (m, 1H), 7,52 (m, 4H), 7,40 (m, 2H), 7,34 (m, 1H), 6,93 (d, 2H), 4,23 (s a, 2H), 3,53 (m, 4H), 2,94 (m, 4H).

60

EJEMPLO 21

4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[(3-nitrofenil)sulfonyl]-2-(fenilsulfinil)benzamida

65

EJEMPLO 21A

4-fluoro-2-(fenilsulfinil)benzoato de metilo

- 5 Se añadió en porciones OXONE® (peroxisulfato potásico) (5,60 g) durante 1 hora al EJEMPLO 13A (1,00 g) en una mezcla de ácido acético (30 ml), agua (30 ml) y CH₂Cl₂ (20 ml), y la reacción se agitó durante 1 hora más. La mezcla de reacción se recogió en acetato de etilo, se lavó con una solución de Na₂S₂O₃, agua y salmuera, se concentró y se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo al 5-25 %/hexanos.

10 EJEMPLO 21B

4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(fenilsulfonyl)benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 7C por el EJEMPLO 21A en el EJEMPLO 7D.

15 EJEMPLO 21C

Ácido 4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(fenilsulfonyl)benzoico

- 20 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 5B por el EJEMPLO 21B en el EJEMPLO 5C.

EJEMPLO 21D

4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[(3-nitrofenil)sulfonyl]-2-(fenilsulfinil)benzamida

- 25 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 1D por el EJEMPLO 21C en el EJEMPLO 1E. La reacción se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo al 20-50 %/hexanos. RMN ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 8,53 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,875 (d, 1H), 7,69 (dd, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,37-7,51 (m, 7H), 7,23 (m, 2H), 7,15 (m, 3H), 6,95 (d, 2H), 3,42 (s, 2H), 3,26 (m, 4H), 2,48 (m, 4H).

30 EJEMPLO 22

4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[(4-nitrofenil)sulfonyl]-2-fenoxibenzamida

- 35 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 1D y 3-nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 9C y 4-nitrobencenosulfonamida, respectivamente, en el EJEMPLO 1E. RMN ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 12,14 (s a, 1H), 8,31 (d, 2H), 8,02 (d, 2H), 7,70 (s a, 1H), 7,51 (m, 5H), 7,38 (d, 2H), 7,32 (d, 1H), 7,26 (t, 2H), 7,02 (t, 1H), 6,78 (m, 3H), 6,46 (s, 1H), 4,31 (s a, 2H), 3,74 (m, 2H), 3,05 (m, 4H), 2,80 (m, 2H).

40 EJEMPLO 23

4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[(3-fluorofenil)sulfonyl]-2-fenoxibenzamida

- 45 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 1D y 3-nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 9C y 3-fluorobencenosulfonamida, respectivamente, en el EJEMPLO 1E. RMN ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,89 (s a, 1H), 7,70 (s a, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,59 (m, 3H), 7,52 (m, 5H), 7,38 (d, 2H), 7,32 (m, 3H), 7,07 (t, 1H), 6,85 (d, 2H), 6,77 (dd, 1H), 6,44 (s, 1H), 4,35 (s a, 2H), 3,77 (m, 2H), 3,24 (m, 2H), 3,03 (m, 2H), 2,86 (m, 2H).

EJEMPLO 24

4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[(4-fluorofenil)sulfonyl]-2-fenoxibenzamida

- 50 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 1D y 3-nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 9C y 4-fluorobencenosulfonamida, respectivamente, en el EJEMPLO 1E. RMN ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,80 (s a, 1H), 7,85 (m, 2H), 7,70 (s a, 1H), 7,51 (m, 5H), 7,39-7,29 (m, 7H), 7,08 (t, 1H), 6,85 (d, 2H), 6,77 (dd, 1H), 6,44 (s, 1H), 4,34 (s a, 2H), 3,74 (m, 2H), 3,03 (m, 4H), 2,82 (m, 2H).

EJEMPLO 25

- 60 4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-2-metoxi-N-[(3-nitrofenil)sulfonyl]benzamida

EJEMPLO 25A

4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-metoxibenzoato de metilo

- 65 Se agitaron 4-bromo-2-metoxibenzoato de metilo (700 mg), el EJEMPLO 7B (983 mg), K₃PO₄ (909 mg),

tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (78 mg) y 2-(di-*t*-butilfosfino)bifenilo (102 mg) en 1,2-dimetoxietano (10 ml) a 80 °C durante 24 horas. La mezcla de reacción se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo al 20-50 %/hexanos.

5 EJEMPLO 25B

Ácido 4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-metoxibenzoico

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 5B por el EJEMPLO 25A en el EJEMPLO 5C.

10 EJEMPLO 25C

4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-2-metoxi-*N*-[(3-nitrofenil)sulfonyl]benzamida

15 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 1D por el EJEMPLO 25B en el EJEMPLO 1E. La reacción se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo al 20-50 %/hexanos. RMN ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ 11,15 (s a, 1H), 8,73 (d, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,39 (d, 1H), 7,91 (dd, 2H), 7,34-7,55 (m, 7H), 7,27 (m, 1H), 6,50 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,43 (s, 2H), 3,28 (m, 4H), 2,40 (m, 4H).

20 EJEMPLO 26

4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-*N*-[(3-nitrofenil)sulfonyl]-2-(fenilsulfonyl)benzamida

EJEMPLO 26A

25

4-fluoro-2-(fenilsulfonyl)benzoato de metilo

Se agitaron el EJEMPLO 13A (0,30 g) y KMnO₄ (1,80 g) en ácido acético (40 ml) a 60 °C durante 24 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de gel de sílice, se concentró y se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo 50 %/hexanos.

30

EJEMPLO 26B

4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(fenilsulfonyl)benzoato de metilo

35

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 7C por el EJEMPLO 26A en el EJEMPLO 7D.

EJEMPLO 26C

40 Ácido 4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(fenilsulfonyl)benzoico

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 5B por el EJEMPLO 26B en el EJEMPLO 5C.

EJEMPLO 26D

45

4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-*N*-[(3-nitrofenil)sulfonyl]-2-(fenilsulfonyl)benzamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 1D por el EJEMPLO 26C en el EJEMPLO 1E. La reacción se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo al 20-50 %/hexanos. RMN ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ 11,90 (s a, 1H), 8,66 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,24 (d, 1H), 7,73 (dd, 2H), 7,74 (d, 1H), 7,32-7,56 (m, 13H), 7,25 (m, 1H), 7,12 (d, 1H), 3,41 (s, 2H), 3,06 (m, 4H), 2,44 (m, 4H).

50

EJEMPLO 27

55 4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-*N*-[(4-cloro-3-nitrofenil)sulfonyl]-2-fenoxibenzamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 1D por el EJEMPLO 9C y 3-nitrobenzenosulfonamida por 4-cloro-3-nitrobenzenosulfonamida en el EJEMPLO 1E, excepto porque aquí la purificación se realizó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con acetato de etilo al 50 % (en hexanos). RMN ¹H (400 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ 8,33 (s a, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,56 (d, 2H), 7,50 - 7,39 (m, 6H), 7,28 - 7,25 (m, 1H), 7,21 (t, 2H), 6,95 (t, 1H), 6,75 (d, 3H), 6,42 (d, 1H), 3,30 (s a, 4H), 3,20 (s a, 2H), 2,51 (s a, 4H).

60

EJEMPLO 28

4-[4-((4'-cloro-3-[2-(dimetilamino)etoxi]-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il]-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-[(3-nitro-fenil)sulfonyl]benzamida

5

EJEMPLO 28A

4'-cloro-3-hidroxibifenil-2-carbaldehído

10 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 5A por 2-bromo-6-hidroxibenzaldehído en el EJEMPLO 5B.

EJEMPLO 28B

15 4-((4'-cloro-4-hidroxibifenil-2-il)metil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo 4'-clorobifenil-2-carboxaldehído por el EJEMPLO 28A en el EJEMPLO 7A.

20 EJEMPLO 28C

4-((4'-cloro-3-(2-(dimetilamino)etoxi)bifenil-2-il)metil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

25 Se disolvió el EJEMPLO 28B (500 mg, 1,24 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidra (8 ml) y se añadió NaH (suspensión en aceite mineral al 60 %, 150 mg, 3,72 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos en una atmósfera de N₂, seguido de la adición de sal clorhidrato de 2-cloro-N,N-dimetiletanamina (360 mg, 2,48 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se interrumpió con una solución acuosa saturada de NH₄Cl, se extrajo con acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con agua y salmuera y se secó con Na₂SO₄. Después de la filtración, el filtrado se concentró para proporcionar un residuo oleoso que se usó

30 en la siguiente etapa sin purificación adicional.

EJEMPLO 28D

2-(4'-cloro-2-(piperazin-1-ilmetil)bifenil-3-iloxi)-N,N-dimetiletanamina

35

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 7A por el EJEMPLO 28C en el EJEMPLO 7B.

EJEMPLO 28E

40 2-(1H-indol-4-iloxi)-4-fluorobenzoato de metilo

Se agitaron 2,4-difluorobenzoato de metilo (2 g, 11,6 mmol), K₃PO₄ (2,4 g, 11,3 mmol) y 4-hidroxiindazol (1,40 g, 10,5 mmol) a 115 °C en diglima (20 ml) durante 24 horas. La reacción se enfrió y se vertió en éter. La solución se lavó tres veces con una solución 1 M de NaOH, seguido de salmuera y después se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. Después,

45 el filtrado se concentró y el producto en bruto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo al 20 %/hexanos.

EJEMPLO 28F

50 2-(1H-indol-4-iloxi)-4-(4-((4'-cloro-3-(2-(dimetilamino)etoxi)bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoato de metilo

Una solución del EJEMPLO 28D (100 mg, 0,269 mmol) y del EJEMPLO 28E (161 mg, 0,538 mmol) en dimetilsulfóxido (15 ml) se trató con fosfato potásico dibásico (94 mg, 0,538 mmol) a 135 °C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con diclorometano. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, y se concentró. El residuo se purificó con amoníaco 7 N al 0 %-10 % en metanol/diclorometano.

55

EJEMPLO 28G

Ácido 2-(1H-indol-4-iloxi)-4-(4-((4'-cloro-3-(2-(dimetilamino)etoxi)bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoico

60

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 5B por el EJEMPLO 28F en el EJEMPLO 5C.

EJEMPLO 28H

4-[4-((4'-cloro-3-[2-(dimetilamino)etoxi]-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il]-2-(1H-indol-4-iloxi)-*N*-[(3-nitro-fenil)sulfonyl]benzamida

5 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 1D por el EJEMPLO 28G en el EJEMPLO 1E. RMN ¹H (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,08 (s, 1H), 8,43 (t, 1H), 8,19 (dd, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,50 - 7,43 (m, 5H), 7,35 (m, 1H), 7,19 (t, 1H), 7,10-7,01 (m, 2H), 6,86 (m, 2H), 6,62 (dd, 1H), 6,21 (m, 3H), 4,28 (m, 2H), 2,92 (m, 4H), 2,76 (s, 6H), 2,46 (m, 2H), 2,30 (m, 6H).

EJEMPLO 29

4-[4-((4'-cloro-3-[2-(dimetilamino)etoxi]-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il]-2-(1H-indol-4-iloxi)-*N*-(fenil-sulfonyl)-benzamida

15 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 1D y 3-nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 28G y bencenosulfonamida, respectivamente, en el EJEMPLO 1E. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,31 (s, 1H), 7,73 (m, 2H), 7,57 (d, 1H), 7,51 (m, 3H), 7,37-7,44 (m, 4H), 7,28 (m, 2H), 7,16 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 6,97 (m, 1H), 6,84 (d, 1H), 6,67 (dd, 1H), 6,38 (d, 1H), 6,28 (m, 1H), 6,25 (d, 1H), 4,15 (m, 2H), 3,29 (m, 2H), 2,96 (m, 6H), 2,46 (s, 6H), 2,28 (m, 4H).

EJEMPLO 30

4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-*N*-[(3-nitrofenil)sulfonyl]-benzamida

EJEMPLO 30A

2-(1H-indol-5-iloxi)-4-fluorobenzoato de etilo

30 Se agitaron 2,4-difluorobenzoato de etilo (1,14 g), K₃PO₄ (1,30 g) y 5-hidroxiindol (0,90 g) a 110 °C en diglima (12 ml) durante 24 horas. La reacción se enfrió y se vertió en éter. La solución se lavó tres veces con una solución acuosa 1 M de NaOH y salmuera, y se secó sobre Na₂SO₄. Después, la solución se filtró, se concentró y el producto en bruto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo al 20 %/hexanos.

EJEMPLO 30B

4,4-dimetil-2-(trifluorometilsulfonyloxi)ciclohex-1-enocarboxilato de metilo

40 A una suspensión de NaH lavado con hexano (17 g) en diclorometano (700 ml), se le añadió gota a gota 5,5-dimetil-2-metoxicarbonilciclohexanona (38,5 g) a 0 °C. Después de agitar durante 30 minutos, la mezcla se enfrió a -78 °C y se añadió anhídrido trifluorometanosulfónico (40 ml). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 24 horas. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar el producto.

EJEMPLO 30C

2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enocarboxilato de metilo

50 Se calentaron el EJEMPLO 30B (62,15 g), ácido 4-clorofenilborónico (32,24 g), CsF (64 g) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (2 g) en 2:1 de 1,2-dimetoxietano/metanol (600 ml) a 70 °C durante 24 horas. La mezcla se concentró. Se añadió éter (4 x 200 ml) y la mezcla se filtró. La solución de éter combinada se concentró para dar el producto.

EJEMPLO 30D

(2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metanol

60 A una mezcla de LiBH₄ (13 g), EJEMPLO 30C (53,8 g) y éter (400 ml), se le añadió lentamente metanol (25 ml) mediante una jeringuilla. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La reacción se interrumpió con HCl acuoso 1 N en refrigeración con hielo. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con éter (3 x 100 ml). Los extractos se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo al 0-30 %/hexanos.

65

EJEMPLO 30E

2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enocarbaldehído

- 5 A una mezcla del EJEMPLO 30D (1,25 g) en diclorometano (20 ml) se le añadió lentamente Peryodinano de Dess-Martin (2,78 g). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y se diluyó con éter. La mezcla resultante se lavó con NaOH acuoso y agua. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida, eluyendo con diclorometano al 0-100 % en hexano, para proporcionar el compuesto del título.

10

EJEMPLO 30F

4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

- 15 Este ejemplo se preparó sustituyendo 4'-clorobifenil-2-carboxaldehído por el EJEMPLO 30E en el EJEMPLO 7A.

EJEMPLO 30G

1-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazina

20

Este EJEMPLO se preparó sustituyendo el EJEMPLO 7A por el EJEMPLO 30F en el EJEMPLO 7B.

EJEMPLO 30H

- 25 2-(1H-indol-5-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoato de etilo

El EJEMPLO 30A (330 mg), el EJEMPLO 30G (335 mg) y HK₂PO₄ (191 mg) se agitaron en dimetilsulfóxido (5 ml) a 140 °C durante 24 horas. La reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó tres veces con agua, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto en bruto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo al 30 %/hexanos.

30

EJEMPLO 30I

ácido 2-(1H-indol-5-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoico

35

Este EJEMPLO se preparó sustituyendo el EJEMPLO 5B por el EJEMPLO 30H en el EJEMPLO 5C.

EJEMPLO 30J

- 40 4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-*N*-[(3-nitrofenil)sulfonil]-benzamida

Este EJEMPLO se preparó sustituyendo el EJEMPLO 1D por el EJEMPLO 30I en el EJEMPLO 1E.

EJEMPLO 31

4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-*N*-(fenilsulfonil)benzamida

- 50 Este ejemplo se preparó sustituyendo 3-nitrobenzenosulfonamida por benzenosulfonamida y el EJEMPLO 1D por el EJEMPLO 30I en el EJEMPLO 1E. RMN ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,19 (s, 1H), 7,88 (d, 2H), 7,65 (t, 1H), 7,48 (m, 5H), 7,33 (d, 2H), 7,20 (d, 1H), 7,03 (d, 2H), 6,88 (dd, 1H), 6,64 (dd, 1H), 6,42 (m, 1H), 6,13 (d, 1H), 3,03 (m, 4H), 2,72 (m, 2H), 2,18 (m, 6H), 1,94 (m, 2H), 1,39 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

EJEMPLO 32

55

4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-*N*-[(3-cianofenil)sulfonil]-2-(1H-indol-5-iloxi)-benzamida

- 60 Este ejemplo se preparó sustituyendo 3-nitrobenzenosulfonamida por 3-cianobenzenosulfonamida y el EJEMPLO 1D por el EJEMPLO 30I en el EJEMPLO 1E. RMN ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,14 (s, 1H), 8,28 (s a, 1H), 8,12 (d, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,66 (t, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,37 (m, 4H), 7,13 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,83 (dd, 1H), 6,64 (dd, 1H), 6,38 (m, 1H), 6,16 (d, 1H), 3,06 (m, 4H), 2,83 (m, 2H), 2,27 (m, 4H), 2,15 (m, 2H), 1,96 (s, 2H), 1,39 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

EJEMPLO 33

4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-*N*-[[3-(trifluorometil)fenil]-sulfonil]benzamida

5 Este ejemplo se preparó sustituyendo 3-nitrobenzenosulfonamida por 3-(trifluorometil)benzenosulfonamida y el EJEMPLO 1D por el EJEMPLO 30I en el EJEMPLO 1E. RMN ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,15 (s, 1H), 8,20 (s a, 1H), 8,12 (d, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,73 (t, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,39 (m, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,16 (d, 1H), 7,03 (d, 2H), 6,84 (dd, 1H), 6,63 (dd, 1H), 6,39 (t, 1H), 6,14 (d, 1H), 3,04 (m, 4H), 2,79 (m, 2H), 2,24 (m, 4H), 2,15 (m, 2H), 1,95 (m, 2H), 1,39 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

EJEMPLO 34

4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-[(3-clorofenil)sulfonil]-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida

15 Este ejemplo se preparó sustituyendo 3-nitrobenzenosulfonamida por 3-clorobenzenosulfonamida y el EJEMPLO 1D por el EJEMPLO 30I en el EJEMPLO 1E. RMN ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,15 (s, 1H), 7,90 (m, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,40 (m, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,17 (d, 1H), 7,03 (d, 2H), 6,85 (dd, 1H), 6,63 (dd, 1H), 6,40 (t, 1H), 6,15 (d, 1H), 3,03 (m, 4H), 2,74 (m, 2H), 2,19 (m, 6H), 1,95 (m, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

EJEMPLO 35

4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-[(3-fluorofenil)sulfonil]-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida

25 Este ejemplo se preparó sustituyendo 3-nitrobenzenosulfonamida por 3-fluorobenzenosulfonamida y el EJEMPLO 1D por el EJEMPLO 30I en el EJEMPLO 1E. RMN ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,01 (s, 1H), 8,20 (m, 3H), 7,54 (m, 2H), 7,34 (d, 2H), 7,29 (m, 2H), 7,04 (d, 2H), 6,92 (m, 2H), 6,70 (dd, 1H), 6,56 (dd, 1H), 6,30 (t, 1H), 6,15 (d, 1H), 2,97 (m, 4H), 2,74 (m, 2H), 2,17 (m, 6H), 1,95 (m, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

EJEMPLO 36

4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-*N*-(2-naftil-sulfonil)-benzamida

35 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 1D por el EJEMPLO 30I y 3-nitrobenzenosulfonamida por naftalen-2-sulfonamida en el EJEMPLO 1E. RMN ¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,27 (s, 1H), 11,20 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,12 (d, 1H), 8,02 (dd, 2H), 7,87 (dd, 1H), 7,72 (t, 1H), 7,66 (t, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,40 - 7,45 (m, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,22 (d, 1H), 7,03 (d, 2H), 6,89 (dd, 1H), 6,63 (dd, 1H), 6,42 (s, 1H), 6,14 (d, 1H), 3,02 (s, 4H), 2,71 (s, 2H), 2,09 - 2,21 (m, 6H), 1,94 (s, 2H), 1,37 (t, 2H), 0,91 (s, 6H)

EJEMPLO 37

4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-*N*-(isoquinolin-5-il-sulfonil)-benzamida

EJEMPLO 37A

50 Isoquinolin-5-sulfonamida

Se disolvió cloruro de isoquinolin-5-sulfonilo (528 mg) en tetrahidrofurano (8 ml), se enfrió a 0 °C, después se añadió NH₄OH concentrado (0,7 ml) y se dejó que la reacción alcanzará temperatura ambiente durante una noche. El producto se retiró por filtración, se lavó con agua y se secó al vacío.

EJEMPLO 37B

4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-*N*-(isoquinolin-5-il-sulfonil)-benzamida

60 Este ejemplo se preparó sustituyendo el 3-nitrobenzenosulfonamida por el EJEMPLO 37A y el EJEMPLO 1D por el EJEMPLO 30I en el EJEMPLO 1E. RMN ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,17 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,39 (s, 2H), 7,82 (t, 1H), 7,40 (m, 3H), 7,34 (d, 2H), 7,15 (s, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,78 (dd, 1H), 6,60 (dd, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,12 (d, 1H), 3,01 (s a, 4H), 2,80 (d s a, 2H), 2,25 (d s a, 4H), 2,13 (t a, 2H), 1,95 (s, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

EJEMPLO de REFERENCIA 38.

N-[(4-cloro-3-nitrofenil)sulfonyl]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-iloxi)benzamida

5

EJEMPLO 38A

Éster *terc*-butílico del ácido 4-hidroxi-indazol-1-carboxílico y éster *terc*-butílico del ácido 4-hidroxi-indazol-2-carboxílico

- 10 Se añadió 4-hidroxiindazol (3,94 g) a tetrahidrofurano (250 ml) y se enfrió a 0 °C usando un baño de hielo. Se añadió hidruro sódico (dispersión al 60 % en aceite mineral, 1,23 g) y la mezcla se agitó a 0 °C durante cinco minutos. La solución se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 20 minutos más. La solución se enfrió de nuevo a 0 °C usando un baño de hielo y se añadió *terc*-butildimetilclorosilano (4,65 g). La solución se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. El volumen del disolvente se redujo al vacío, el residuo se filtró al vacío sobre un lecho de gel de sílice y se lavó con acetato de etilo, y el disolvente se retiró al vacío. Al residuo se le añadieron acetonitrilo (200 ml), dicarbonato de di-*terc*-butilo (7,06 g) y 4-9-dimetilamino)piridina (0,359 g). La solución se agitó a temperatura ambiente durante tres horas y el disolvente se retiró al vacío. Al residuo se le añadieron tetrahidrofurano (200 ml) y fluoruro de tetrabutilamonio (1 M en tetrahidrofurano, 82 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante cuatro días, el disolvente se retiró al vacío y el residuo se suspendió en acetato de etilo.
- 20 La solución se extrajo con cloruro de amonio acuoso saturado, se extrajo con salmuera y se secó sobre sulfato sódico anhidro. La solución se filtró al vacío sobre gel de sílice y el disolvente se retiró al vacío.

EJEMPLO 38B

- 25 Éster metílico del ácido 4-fluoro-2-(1H-indazol-4-iloxi)-benzoico

Se añadió el EJEMPLO 38A (5,56 g) a diglima (200 ml) y se añadió *terc*-butóxido potásico (1 M en tetrahidrofurano, 30,8 ml). La solución se mezcló a temperatura ambiente durante 15 minutos, se añadió 2,4-difluorobenzoato de metilo y la solución se calentó a 115 °C durante 16 horas. La solución se enfrió, el disolvente se retiró al vacío, el residuo se suspendió en diclorometano (100 ml) y se añadió ácido trifluoroacético (22,6 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, el disolvente se retiró al vacío, el residuo se suspendió en acetato de etilo y se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y la fase orgánica se secó con sulfato sódico anhidro. El material se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 30 % (hexanos) aumentando hasta acetato de etilo al 40 % (hexanos).

35

EJEMPLO 38C

Éster metílico de ácido 2-(1H-indazol-4-iloxi)-4-piperazin-1-il-benzoico

- 40 Se añadieron el EJEMPLO 38B (2,00 g) y piperazina (2,71 g) a dimetilsulfóxido (60 ml) y la mezcla se calentó a 100 °C durante una hora. La solución se enfrió, se añadió a diclorometano, se lavó dos veces con agua, se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró al vacío.

EJEMPLO 38D

45

Éster metílico del ácido 4-{4-[2-(4-cloro-fenil)-4,4-dimetil-ciclohex-1-enilmetil]-piperazin-1-il}-2-(1H-indazol-4-iloxi)-benzoico

- 50 Este ejemplo se preparó sustituyendo el 4'-clorobifenil-2-carboxaldehído por el EJEMPLO 30E y piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo por el EJEMPLO 38C en el EJEMPLO 7A.

EJEMPLO 38E

Ácido 4-{4-[2-(4-cloro-fenil)-4,4-dimetil-ciclohex-1-enilmetil]-piperazin-1-il}-2-(1H-indazol-5-iloxi)-benzoico

55

Este EJEMPLO se preparó sustituyendo el EJEMPLO 5B por el EJEMPLO 38D en el EJEMPLO 5C.

EJEMPLO 38F

- 60 N-[(4-cloro-3-nitrofenil)sulfonyl]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-iloxi)benzamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 1D por el EJEMPLO 38E y 3-nitrobencenosulfomamida por 4-cloro-3-nitrobencenosulfonamida en el EJEMPLO 1E. RMN ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 13,04 (s, 1H), 8,17 (s a, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,66-7,61 (m, 2H), 7,38 (d, 2H), 7,11-7,01 (m, 4H), 6,79 (dd, 1H), 6,54 (d, 1H), 6,10 (dd, 1H), 3,38-3,05 (m, 8H), 2,73 (s a, 2 H), 2,19 (m, 2H), 2,00 (s a, 2H), 1,44 (t, 2H), 0,95 (s, 6H).

65

EJEMPLO 39

4-{4-[(4'-clorobifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[(2-cloropiridin-3-il)sulfonil]benzamida

- 5 Este compuesto se preparó sustituyendo el EJEMPLO 1D y 3-nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 5C y 2-cloropiridin-3-sulfonamida, respectivamente, en el EJEMPLO 1E. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ, 9,70 (m, 1H), 8,67 (m, 1H), 8,54 (m, 1H), 7,77 (m, 4H), 7,53 (m, 4H), 7,36 (m, 3H), 6,93 (m, 2H), 4,36 (m, 2H), 3,93 (m, 2H), 3,27 (m, 2H), 3,11 (m, 2H), 2,89 (m, 2H).

10 EJEMPLO de REFERENCIA 40

4-{4-[(4'-clorobifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[(7-nitro-1H-benzimidazol-5-il)sulfonil]benzamida

- 15 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 1D y 3-nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 5C y 7-nitro-1H-benzo[d]imidazol-5-sulfonamida, respectivamente, en el EJEMPLO 1E. RMN ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 8,70 (s, 1H), 8,65 (dd, 2H), 7,75 (m, 3H), 7,54 (m, 4H), 7,37 (m, 3H), 6,92 (d, 2H), 4,70 (s, 2H), 4,32 (s a, 2H), 3,77 (s a, 2H), 3,27, 3,18, 2,91 (todos s a, total 6H).

EJEMPLO 41

20

4-{4-[(4'-clorobifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[(3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il)sulfonil]benzamida

- 25 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 1D por el EJEMPLO 5C y 3-nitrobencenosulfonamida por 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-sulfonamida en el EJEMPLO 1E, excepto porque aquí la purificación se realizó por HPLC preparativa usando una columna C18, 250 x 50 mm, 10 μ, y eluyendo con un gradiente de CH₃CN al 20-100 % frente a TFA al 0,1 % en agua, dando el producto en forma de una sal trifluoroacetato. RMN ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 812,08 (d s a, 1H), 11,02 (s, 1H), 7,77 (d, 3H), 7,55 (m, 6H), 7,40 (m, 3H), 7,14 (d, 1H), 6,92 (d, 2H), 4,70 (s, 2H), 4,38 (s a, 1H), 3,77 (s a, 1H), 3,45 (m, 2H), 3,25, 3,10, 2,94 (todos s a, total 6H).

30 EJEMPLO 42

4-{4-[(4'-clorobifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[(6-cloro-1,1-dioxido-2H-1,2,4-benzotiadiazin-7-il)sulfonil]-benzamida

- 35 Este EJEMPLO se preparó sustituyendo el EJEMPLO 1D por el EJEMPLO 5C y 3-nitrobencenosulfonamida por clorotizaida en el EJEMPLO 1E. RMN ¹H (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 8,36 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,78 (d, 2H), 7,64 (s, 1H), 7,50 (m, 7H), 7,28 (m, 1H), 6,88 (d, 2H), 3,32 (m, 10H).

EJEMPLO 43

40 4-{4-[(4'-clorobifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[(5-[etil(trifluoroacetil)amino]-1-naftil)sulfonil]benzamida

EJEMPLO 43A

- 45 Se disolvieron N-etil-2,2,2-trifluoro-N-(5-sulfamoiinaftalen-1-il)acetamida, cloruro de 5-(N-etil-2,2,2-trifluoroacetamido)-naftalen-1-sulfonilo (100 mg) en tetrahidrofurano (1,0 ml), se enfriaron a 0 °C, después se añadió amoniaco concentrado (0,11 ml). La mezcla se agitó a 0 °C durante 3 horas, después se concentró y se repartió entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró para obtener el compuesto del título.

EJEMPLO 43B

50

4-{4-[(4'-clorobifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[(5-[etil(trifluoroacetil)amino]-1-naftil)sulfonil]benzamida

- 55 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 1D por el EJEMPLO 5C y 3-nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 43A en el EJEMPLO 1E, excepto porque aquí la purificación se realizó por HPLC preparativa usando una columna C18, 250 x 50 mm, μ, y eluyendo con un gradiente de CH₃CN al 20-100 % frente a ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua, dando el producto en forma de una sal trifluoroacetato. RMN ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 12,50 (d s a, 1H), 9,58 (d s a, 1H), 8,83 (d, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 7,85 (m, 1H) 7,78 (m, 5H), 7,55 (d, 4H), 7,39 (m, 3H), 6,90 (d, 2H), 4,38 (s a, 1H), 4,25 (m, 1H), 3,83 (s a, 1H), 3,45 (m, 2H), 3,30 (m, 1H) 3,25, 3,10, 2,85 (todos s a, total 6H), 1,12 (t, 3H).

60

EJEMPLO 44

4-{4-[(4'-clorobifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)- sulfonil]benzamida

- 65 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 1D y 3-nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 5C y 5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-sulfonamida respectivamente, en el EJEMPLO 1E. RMN ¹H (300 MHz,

dimetilsulfóxido-d₆) δ 12,00 (s a, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,73 (d, 2H), 7,69 (dd, 1H), 7,55 (d, 2H), 7,47 (m, 4H), 7,37 (m, 2H), 7,24 (m, 1H), 6,90 (d, 2H), 3,40 (s, 2H), 3,24 (m a, 4H), 2,39 (m a, 4H), 1,66 (s a, 4H), 1,25 (s, 12H).

EJEMPLO 45

5

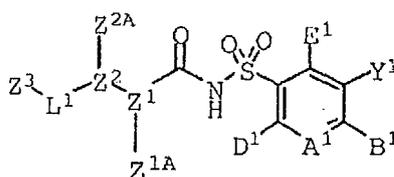
4-{4-[(4'-clorobifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[(2-oxo-2H-cromen-6-il)sulfonyl]benzamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 1D y 3-nitrobenzenosulfonamida por el EJEMPLO 5C y 2-oxo-2H-cromen-6-sulfonamida respectivamente, en el EJEMPLO 1E. RMN ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 12,08 (s a, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,11 (dd, 1H), 7,75 (m, 3H), 7,61 (d, 1H), 7,54 (m, 4H), 7,40 (d, 2H), 7,34 (dd, 1H), 6,93 (d, 2H), 6,64 (d, 1H), 4,38 (s a, 2H), 3,88 (s a, 1H), 3,25, 3,10, 2,94 (todos s a, total 6H).

10

La presente divulgación define adicionalmente las siguientes realizaciones:

15 1. Un compuesto que tiene Fórmula I



(I),

o sales terapéuticamente aceptables, profármacos, sales de profármacos o metabolitos de los mismos, donde

20

A¹ es N o C(A²);
A², B¹, D¹, E¹ e Y¹ se seleccionan independientemente entre H, OH, F, Cl, Br, I, CN, CF₃, C(O)OH, C(O)NH₂, C(O)OR^{1A}, NO₂, OCF₃, CF₂CF₃, OCF₂CF₃, NH₂, C(O)NH₂, NR¹C(O)R¹, NR¹S(O)₂R¹, NR¹C(O)OR¹, NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR¹, NHC(O)N(R¹)₂, C(O)NHOH, C(O)NHOR¹, C(O)NHSO₂R¹, SO₂NH₂, C(O)H, C(N)NH₂, C(N)NHR¹, C(N)N(R¹)₂, CNOH, CNOCH₃, N₃ o NHS(O)R¹;

25

o
E¹ y Y¹, junto con los átomos a los que están unidos, son benceno, naftileno, heteroareno, cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno; y

30

A², B¹ y D¹ se seleccionan independientemente entre H, OH, F, Cl, Br, I, CN, CF₃, C(O)OH, C(O)NH₂, C(O)OR^{1A}, NO₂, OCF₃, CF₂CF₃, OCF₂CF₃, NH₂, C(O)NH₂, NR¹C(O)R¹, NR¹S(O)₂R¹, NR¹C(O)OR¹, NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR¹, NHC(O)N(R¹)₂, C(O)NHOH, C(O)NHOR¹, C(O)NHSO₂R¹, SO₂NH₂, C(O)H, C(N)NH₂, C(N)NHR¹, C(N)N(R¹)₂, CNOH, CNOCH₃, N₃ o NHS(O)R¹;

35

o
Y¹ y B¹, junto con los átomos a los que están unidos, son benceno, naftileno, heteroareno, cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno; y

40

A², D¹ y E¹ se seleccionan independientemente entre H, OH, F, Cl, Br, I, CN, CF₃, C(O)OH, C(O)NH₂, C(O)OR^{1A}, NO₂, OCF₃, CF₂CF₃, OCF₂CF₃, NH₂, C(O)NH₂, NR¹C(O)R¹, NR¹S(O)₂R¹, NR¹C(O)OR¹, NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR¹, NHC(O)N(R¹)₂, C(O)NHOH, C(O)NHOR¹, C(O)NHSO₂R¹, SO₂NH₂, C(O)H, C(N)NH₂, C(N)NHR¹, C(N)N(R¹)₂, CNOH, CNOCH₃, N₃ o NHS(O)R¹;

45

o
A² y B¹, junto con los átomos a los que están unidos, son benceno, naftileno, heteroareno, cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno; y
D¹, E¹ e Y¹ se seleccionan independientemente entre H, OH, F, Cl, Br, I, CN, CF₃, C(O)OH, C(O)NH₂, C(O)OR^{1A}, NO₂, OCF₃, CF₂CF₃, OCF₂CF₃, NH₂, C(O)NH₂, NR¹C(O)R¹, NR¹S(O)₂R¹, NR¹C(O)OR¹, NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR¹, NHC(O)N(R¹)₂, C(O)NHOH, C(O)NHOR¹, C(O)NHSO₂R¹, SO₂NH₂, C(O)H, C(N)NH₂, C(N)NHR¹, C(N)N(R¹)₂, CNOH, CNOCH₃, N₃ o NHS(O)R¹;

50

o
A² y D¹, junto con los átomos a los que están unidos, son benceno, naftaleno, heteroareno, cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno; y
B¹, E¹ e Y¹ se seleccionan independientemente entre H, OH, F, Cl, Br, I, CN, CF₃, C(O)OH, C(O)NH₂, C(O)OR^{1A}, NO₂, OCF₃, CF₂CF₃, OCF₂CF₃, NH₂, C(O)NH₂, NR¹C(O)R¹, NR¹S(O)₂R¹, NR¹C(O)OR¹, NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR¹, NHC(O)N(R¹)₂, C(O)NHOH, C(O)NHOR¹, C(O)NHSO₂R¹, SO₂NH₂, C(O)H, C(N)NH₂, C(N)NHR¹, C(N)N(R¹)₂, CNOH, CNOCH₃, N₃ o NHS(O)R¹.

55

R¹ es R², R³, R⁴ o R⁵;
R^{1A} es cicloalquilo, cicloalquenilo o cicloalquinilo;
R² es fenilo, que está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{2A}; R^{2A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
R³ es heteroarilo, que está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{3A}; R^{3A} es cicloalcano,

cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

R⁴ es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo, cada uno de los cuales está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{4A}; R^{4A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

5 R⁵ es alquilo, alquenilo o alquinilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con uno o dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre R⁶, NC(R^{6A})(R^{6B}), R⁷, OR⁷, SR⁷, S(O)R⁷, SO₂R⁷, NHR⁷, N(R⁷)₂, C(O)R⁷, C(O)NH₂, C(O)NHR⁷, (O)N(R⁷)₂, NHC(O)R⁷, NR⁷C(O)R⁷, NHSO₂R⁷, NHC(O)OR⁷, SO₂NH₂, SO₂NHR⁷, SO₂N(R⁷)₂, NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR⁷, NHC(O)CH(CH₃)NHC(O)CH(CH₃)NH₂, NHC(O)CH(CH₃)NHC(O)CH(CH₃)NHR¹, OH, (O), C(O)OH, (O), N₃, CN, NH₂, CF₃, CF₂CF₃, F, Cl, Br o I;

10 R⁶ es espiralquilo C₂-C₅, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con OH, (O), N₃, CN, CF₃, CF₂CF₃, F, Cl, Br, I, NH₂, NH(CH₃) o N(CH₃)₂;

R^{6A} y R^{6B} se seleccionan independientemente entre alquilo o, junto con el N al que están unidos, R^{6C};

R^{6C} es aziridin-1-ilo, azetidín-1-ilo, pirrolidin-1-il o piperidin-1-ilo, teniendo cada uno un resto CH₂ sin reemplazar o reemplazado por O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ o NH;

15 R⁷ es R⁸, R⁹, R¹⁰ o R¹¹;

R⁸ es fenilo, que está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{8A}; R^{8A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

R⁹ es heteroarilo, que está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{9A}; R^{9A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

20 R¹⁰ es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo, cada uno de los cuales está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{10A}; R^{10A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

R¹¹ es alquilo, alquenilo o alquinilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con uno o dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre R¹², OR¹², SR¹², S(O)R¹², SO₂R¹², C(O)R¹², CO(O)R¹², OC(O)R¹², OC(O)OR¹², NH₂, NHR¹², N(R¹²)₂, NHC(O)R¹², NR¹²C(O)R¹², NHS(O)₂R¹², NR¹²S(O)₂R¹², NHC(O)OR¹², NR¹²C(O)OR¹², NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR¹², NHC(O)N(R¹²)₂, NR¹²C(O)NHR¹², NR¹²C(O)N(R¹²)₂, C(O)NH₂, C(O)NHR¹², C(O)N(R¹²)₂, C(O)NHOH, C(O)NHOR¹², C(O)NHSO₂R¹², C(O)NR¹²SO₂R¹², SO₂NH₂, SO₂NHR¹², SO₂N(R¹²)₂, C(O)H, C(O)OH, C(N)NH₂, C(N)NHR¹², C(N)N(R¹²)₂, CNOH, CNOCH₃, OH, (O), CN, N₃, NO₂, CF₃, CF₂CF₃, OCF₃, OCF₂CF₃, F, Cl, Br o I;

30 R¹² es R¹³, R¹⁴, R¹⁵ o R¹⁶;

R¹³ es fenilo, que está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{13A}; R^{13A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

R¹⁴ es heteroarilo, que está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{14A}; R^{14A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

35 R¹⁵ es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno, cada uno de los cuales está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{15A}; R^{15A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno; R¹⁶ es alquilo, alquenilo o alquinilo;

Z¹ es R²⁶ o R²⁷;

Z² es R²⁸, R²⁹ o R³⁰;

40 Z^{1A} y Z^{2A} están ambos ausentes o se toman juntos para formar CH₂, CH₂CH₂ o Z^{12A};

Z^{12A} es alquilenilo C₂-C₆ que tiene uno o dos restos CH₂ reemplazados por NH, N(CH₃), S, S(O) o SO₂;

L¹ es un R³⁷, OR³⁷, SR³⁷, S(O)R³⁷, SO₂R³⁷, C(O)R³⁷, CO(O)R³⁷, OC(O)R³⁷, OC(O)OR³⁷, NHR³⁷, C(O)NH, C(O)NR³⁷, C(O)NHOR³⁷, C(O)NHSO₂R³⁷, SO₂NH, SO₂NHR³⁷, C(N)NH, C(N)NHR³⁷;

45 R²⁶ es fenileno que está sin condensar o condensado con benceno o heteroareno o R^{26A}; R^{26A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

R²⁷ es heteroarileno, que está sin condensar o condensado con benceno o heteroareno o R^{27A}; R^{27A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

R²⁸ es fenileno, que está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{28A}; R^{28A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

50 R²⁹ es heteroarileno, que está sin condensar o condensado con benceno o heteroareno o R^{29A}; R^{29A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

R³⁰ es cicloalquileno, cicloalquenilo, heterocicloalquileno o heterocicloalquenileno, cada uno de los cuales está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{30A}; R^{30A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalqueno o heterocicloalqueno;

55 R³⁷ es un enlace o R^{37A};

R^{37A} es alquilenilo, alquenileno o alquinileno, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con uno o dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre R^{37B}, OR^{37B}, SR^{37B}, S(O)R^{37B}, SO₂R^{37B}, C(O)R^{37B}, CO(O)R^{37B}, OC(O)R^{37B}, OC(O)OR^{37B}, NH₂, NHR^{37B}, N(R^{37B})₂, NHC(O)R^{37B}, NR^{37B}C(O)R^{37B}, NHS(O)₂R^{37B}, NR^{37B}S(O)₂R^{37B}, NHC(O)OR^{37B}, NR^{37B}C(O)OR^{37B}, NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR^{37B}, NHC(O)N(R^{37B})₂, NR^{37B}C(O)NHR^{37B}, NR^{37B}C(O)N(R^{37B})₂, C(O)NH₂, C(O)NHR^{37B}, C(O)N(R^{37B})₂, C(O)NHOH, C(O)NHOR^{37B}, C(O)NHSO₂R^{37B}, C(O)NR^{37B}SO₂R^{37B}, SO₂NH₂, SO₂NHR^{37B}, SO₂N(R^{37B})₂, C(O)H, C(O)OH, C(N)NH₂, C(N)NHR^{37B}, C(N)N(R^{37B})₂, CNOH, CNOCH₃, OH, (O), CN, N₃, NO₂, CF₃, CF₂CF₃, OCF₃, OCF₂CF₃, F, Cl, Br o I;

65 R^{37B} es alquilo, alquenilo, alquinilo, fenilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo;

Z³ es R³⁸, R³⁹ o R⁴⁰;

- R³⁸ es fenilo, que está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{38A}; R^{38A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- R³⁹ es heteroarilo, que está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{39A}; R^{39A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- 5 R⁴⁰ es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo, cada uno de los cuales está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{40A}; R^{40A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno; donde los restos representados por R²⁶ y R²⁷ están sin sustituir o sustituidos, (es decir, si Z^{1A} y Z^{2A} están ausentes) o adicionalmente sin sustituir o adicionalmente sustituidos (es decir, si Z^{1A} y Z^{2A} están presentes) son uno o más sustituyentes R⁴¹, OR⁴¹, SR⁴¹, S(O)R⁴¹, SO₂R⁴¹, C(O)R⁴¹, CO(O)R⁴¹, OC(O)R⁴¹, OC(O)OR⁴¹, NH₂, NHR⁴¹, N(R⁴¹)₂, NHC(O)R⁴¹, NR⁴¹C(O)R⁴¹, NHS(O)₂R⁴¹, NR⁴¹S(O)₂R⁴¹, NHC(O)OR⁴¹, NR⁴¹C(O)OR⁴¹, NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR⁴¹, NHC(O)N(R⁴¹)₂, NR⁴¹C(O)NHR⁴¹, NR⁴¹C(O)N(R⁴¹)₂, C(O)NH₂, C(O)NHR⁴¹, C(O)N(R⁴¹)₂, C(O)NHOH, C(O)NHOR⁴¹, C(O)NHSO₂R⁴¹, C(O)NR⁴¹SO₂R⁴¹, SO₂NH₂, SO₂NHR⁴¹, SO₂N(R⁴¹)₂, C(O)H, C(O)OH, C(N)NH₂, C(N)NHR⁴¹, C(N)N(R⁴¹)₂, CNOH, CNOCH₃, OH, (O), CN, N₃, NO₂, CF₃, CF₂CF₃, OCF₃, OCF₂CF₃, F, Cl, Br o I;
- 10 R⁴¹ es R⁴², R⁴³, R⁴⁴ o R⁴⁵;
- R⁴² es fenilo, que está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{42A}; R^{42A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- R⁴³ es heteroarilo, que está sin condensar o condensado con benceno o R^{43A}; R^{43A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- 20 R⁴⁴ es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo, cada uno de los cuales está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{44A}; R^{44A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- R⁴⁵ es alquilo, alquenilo o alquinilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre R⁴⁶, OR⁴⁶, SR⁴⁶, S(O)R⁴⁶, SO₂R⁴⁶, C(O)R⁴⁶, CO(O)R⁴⁶, OC(O)R⁴⁶, OC(O)OR⁴⁶, NH₂, NHR⁴⁶, N(R⁴⁶)₂, NHC(O)R⁴⁶, NR⁴⁶C(O)R⁴⁶, NHS(O)₂R⁴⁶, NR⁴⁶S(O)₂R⁴⁶, NHC(O)OR⁴⁶, NR⁴⁶C(O)OR⁴⁶, NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR⁴⁶, NHC(O)N(R⁴⁶)₂, NR⁴⁶C(O)NHR⁴⁶, NR⁴⁶C(O)N(R⁴⁶)₂, C(O)NH₂, C(O)NHR⁴⁶, C(O)N(R⁴⁶)₂, C(O)NHOH, C(O)NHOR⁴⁶, C(O)NHSO₂R⁴⁶, C(O)NR⁴⁶SO₂R⁴⁶, SO₂NH₂, SO₂NHR⁴⁶, SO₂N(R⁴⁶)₂, C(O)H, C(O)OH, C(N)NH₂, C(N)NHR⁴⁶, C(N)N(R⁴⁶)₂, CNOH, CNOCH₃, OH, (O), CN, N₃, NO₂, CF₃, CF₂CF₃, OCF₃, OCF₂CF₃, F, Cl, Br o I;
- 25 R⁴⁶ es alquilo, alquenilo, alquinilo, R⁴⁷, R⁴⁸ o R⁴⁹; R⁴⁷ es fenilo, que está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{47A}; R^{47A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- R⁴⁸ es heteroarilo, que está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{48A}; R^{48A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- 30 R⁴⁹ es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo, cada uno de los cuales está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{49A}; R^{49A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno; donde los restos cíclicos representados por E¹ e Y¹ juntos, Y¹ y B¹ juntos, A² y B¹ juntos, A² y D¹ juntos, R^{1A}, R², R^{2A}, R³, R^{3A}, R⁴, R^{4A}, R⁶, R^{6C}, R⁸, R^{8A}, R⁹, R^{9A}, R¹⁰, R^{10A}, R¹³, R^{13A}, R¹⁴, R^{14A}, R¹⁵, R^{15A}, R²⁸, R^{28A}, R²⁹, R^{29A}, R³⁰, R^{30A}, R^{37B}, R³⁸, R^{38A}, R³⁹, R^{39A}, R⁴⁰ y R^{40A} están independientemente sin sustituir, sin sustituir adicionalmente, sustituidos o sustituidos adicionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R⁵⁷, OR⁵⁷, SR⁵⁷, S(O)R⁵⁷, SO₂R⁵⁷, C(O)R⁵⁷, CO(O)R⁵⁷, OC(O)R⁵⁷, OC(O)OR⁵⁷, NH₂, NHR⁵⁷, N(R⁵⁷)₂, NHC(O)R⁵⁷, NR⁵⁷C(O)R⁵⁷, NHS(O)₂R⁵⁷, NR⁵⁷S(O)₂R⁵⁷, NHC(O)OR⁵⁷, NR⁵⁷C(O)OR⁵⁷, NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR⁵⁷, NHC(O)N(R⁵⁷)₂, NR⁵⁷C(O)NHR⁵⁷, NR⁵⁷C(O)N(R⁵⁷)₂, C(O)NH₂, C(O)NHR⁵⁷, C(O)N(R⁵⁷)₂, C(O)NHOH, C(O)NHOR⁵⁷, C(O)NHSO₂R⁵⁷, C(O)NR⁵⁷SO₂R⁵⁷, SO₂NH₂, SO₂NHR⁵⁷, SO₂N(R⁵⁷)₂, C(O)H, C(O)OH, C(N)NH₂, C(N)NHR⁵⁷, C(N)N(R⁵⁷)₂, CNOH, CNOCH₃, OH, (O), CN, N₃, NO₂, CF₃, CF₂CF₃, OCF₃, OCF₂CF₃, F, Cl, Br o I;
- 35 R⁵⁷ es R⁵⁸, R⁵⁹, R⁶⁰ o R⁶¹;
- R⁵⁸ es fenilo, que está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{58A}; R^{58A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- R⁵⁹ es heteroarilo, que está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{59A}; R^{59A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- 50 R⁶⁰ es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo, cada uno de los cuales está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{60A}; R^{60A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- R⁶¹ es alquilo, alquenilo o alquinilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con uno o dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre R⁶², OR⁶², SR⁶², S(O)R⁶², SO₂R⁶², C(O)R⁶², CO(O)R⁶², OC(O)R⁶², OC(O)OR⁶², NH₂, NHR⁶², N(R⁶²)₂, NHC(O)R⁶², NR⁶²C(O)R⁶², NHS(O)₂R⁶², NR⁶²S(O)₂R⁶², NHC(O)OR⁶², NR⁶²(O)OR⁶², NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR⁶², NHC(O)N(R⁶²)₂, NR⁶²C(O)NHR⁶², NR⁶²C(O)N(R⁶²)₂, C(O)NH₂, C(O)NHR⁶², C(O)N(R⁶²)₂, C(O)NHOH, C(O)NHOR⁶², C(O)NHSO₂R⁶², C(O)NR⁶²SO₂R⁶², SO₂NH₂, SO₂NHR⁶², SO₂N(R⁶²)₂, C(O)H, C(O)OH, C(N)NH₂, C(N)NHR⁶², C(N)N(R⁶²)₂, CNOH, CNOCH₃, OH, (O), CN, N₃, NO₂, CF₃, CF₂CF₃, OCF₃, OCF₂CF₃, F, Cl, Br o I;
- 55 R⁶² es R⁶³, R⁶⁴, R⁶⁵ o R⁶⁶;
- R⁶³ es fenilo, que está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{63A}; R^{63A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- R⁶⁴ es heteroarilo, que está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{64A}; R^{64A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- 60 R⁶⁵ es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo, cada uno de los cuales está sin

condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{65A} ; R^{65A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

R^{66} es alquilo, alqueno o alqueno, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con uno o dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre R^{67} , OR^{67} , SR^{67} , $S(O)R^{67}$, SO_2R^{67} , $C(O)R^{67}$, $CO(O)R^{67}$, $OC(O)R^{67}$, $OC(O)OR^{67}$, NH_2 , NHR^{67} , $N(R^{67})_2$, $NHC(O)R^{67}$, $NR^{67}C(O)R^{67}$, $NHS(O)_2R^{67}$, $NR^{67}S(O)_2R^{67}$, $NHC(O)OR^{67}$, $NR^{67}C(O)OR^{67}$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{67}$, $NHC(O)N(R^{67})_2$, $NR^{67}C(O)NHR^{67}$, $NR^{67}C(O)N(R^{67})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{67}$, $C(O)N(R^{67})_2$, $C(O)NHOH$, $C(O)NHOR^{67}$, $C(O)NHSO_2R^{67}$, $C(O)NR^{67}SO_2R^{67}$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^{67} , $SO_2N(R^{67})_2$, $C(O)H$, $C(O)OH$, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^{67}$, $C(N)N(R^{67})_2$, $CNOH$, $CNOCH_3$, OH , (O) , CN , N_3 , NO_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , OCF_3 , OCF_2CF_3 , F , Cl , Br o I ;

R^{67} es alquilo, alqueno, alqueno, fenilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo o heterocicloalqueno; donde los restos cíclicos representados por R^{68} , R^{69} , R^{60} , R^{63} , R^{64} , R^{65} y R^{67} están sin sustituir o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^{68} , OR^{68} , SR^{68} , $S(O)R^{68}$, SO_2R^{68} , $C(O)R^{68}$, $CO(O)R^{68}$, $OC(O)R^{68}$, $OC(O)OR^{68}$, NH_2 , NHR^{68} , $N(R^{68})_2$, $NHC(O)R^{68}$, $NR^{68}C(O)R^{68}$, $NHS(O)_2R^{68}$, $NR^{68}S(O)_2R^{68}$, $NHC(O)OR^{68}$, $NR^{68}C(O)OR^{68}$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{68}$, $NHC(O)N(R^{68})_2$, $NR^{68}C(O)NHR^{68}$, $NR^{68}C(O)N(R^{68})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{68}$, $C(O)N(R^{68})_2$, $C(O)NHOH$, $C(O)NHOR^{68}$, $C(O)NHSO_2R^{68}$, $C(O)NR^{68}SO_2R^{68}$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^{68} , $SO_2N(R^{68})_2$, $C(O)H$, $C(O)OH$, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^{68}$, $C(N)N(R^{68})_2$, $CNOH$, $CNOCH_3$, OH , (O) , CN , N_3 , NO_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , OCF_3 , OCF_2CF_3 , F , Cl , Br o I ;

R^{68} es R^{69} , R^{70} , R^{71} o R^{72} ;

R^{69} es fenilo, que está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{69A} ; R^{69A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

R^{70} es heteroarilo, que está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{70A} ; R^{70A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

R^{71} es cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo o heterocicloalqueno, cada uno de los cuales está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{71A} ; R^{71A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

R^{72} es alquilo, alqueno o alqueno, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con uno o dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre R^{73} , OR^{73} , SR^{73} , $S(O)R^{73}$, SO_2R^{73} , $C(O)R^{73}$, $CO(O)R^{73}$, $OC(O)R^{73}$, $OC(O)OR^{73}$, NH_2 , NHR^{73} , $N(R^{73})_2$, $NHC(O)R^{73}$, $NR^{73}C(O)R^{73}$, $NHS(O)_2R^{73}$, $NR^{73}S(O)_2R^{73}$, $NHC(O)OR^{73}$, $NR^{73}C(O)OR^{73}$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{73}$, $NHC(O)N(R^{73})_2$, $NR^{73}C(O)NHR^{73}$, $NR^{73}C(O)N(R^{73})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{73}$, $C(O)N(R^{73})_2$, $C(O)NHOH$, $C(O)NHOR^{73}$, $C(O)NHSO_2R^{73}$, $C(O)NR^{73}SO_2R^{73}$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^{73} , $SO_2N(R^{73})_2$, $C(O)H$, $C(O)OH$, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^{73}$, $C(N)N(R^{73})_2$, $CNOH$, $CNOCH_3$, OH , (O) , CN , N_3 , NO_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , OCF_3 , OCF_2CF_3 , F , Cl , Br o I ;

R^{73} es alquilo, alqueno, alqueno, fenilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo o heterocicloalqueno; y

los restos representados por R^{69} , R^{70} y R^{71} están sin sustituir o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre NH_2 , $C(O)NH_2$, $C(O)NHOH$, SO_2NH_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , $C(O)H$, $C(O)OH$, $C(N)NH_2$, OH , (O) , CN , N_3 , NO_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , OCF_3 , OCF_2CF_3 , F , Cl , Br o I .

2. El compuesto del apartado 1 o sales terapéuticamente aceptables, profármacos, sales de profármacos o metabolitos de los mismos, donde

A^1 es $C(A^2)$;

A^2 , B^1 , D^1 , E^1 e Y^1 se seleccionan independientemente entre H , OH , F , Cl , Br , I , CN , CF_3 o NO_2 ;

o

E^1 y Y^1 , junto con los átomos a los que están unidos, son benceno o heteroareno, y

A^2 , B^1 y D^1 se seleccionan independientemente entre H ;

o

Y^1 y B^1 , junto con los átomos a los que están unidos, son benceno, y

A^2 , D^1 y E^1 se selecciona independientemente de H ;

o

A^2 y B^1 , junto con los átomos a los que están unidos, son heteroareno, cicloalcano, heterocicloalcano o heterocicloalqueno; y

D^1 , E^1 e Y^1 se seleccionan independientemente entre H , F , Cl , Br , I o NO_2 ;

Z^1 es R^{26} ;

Z^2 es R^{30} ;

Z^{1A} y Z^{2A} están ambos ausentes;

L^1 es un R^{37} ;

R^{26} es fenileno;

R^{30} es heterocicloalqueno;

R^{37} es R^{37A} ;

R^{37A} es alqueno o alqueno, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con R^{37B} ;

R^{37B} es fenilo;

Z^3 es R^{38} o R^{40} ;

R^{38} es fenilo;

R^{40} es cicloalqueno;

donde los restos representados por R^{26} y R^{27} están sin sustituir o sustituidos, (es decir, si Z^{1A} y Z^{2A} están ausentes) o adicionalmente sin sustituir o adicionalmente sustituidos (es decir, si Z^{1A} y Z^{2A} están presentes) con uno o más

sustituyentes R^{41} , OR^{41} , SR^{41} , $S(O)R^{41}$, SO_2R^{41} o NHR^{41} ;

R^{41} es R^{42} o R^{45} ;

R^{42} es fenilo, que está sin condensar o condensado con heteroareno,

R^{45} es alquilo, que está sin sustituir o sustituido con uno o dos R^{46} seleccionados independientemente;

R^{46} es R^{47} ;

R^{47} es fenilo;

donde los restos cíclicos representados por E^1 e Y^1 juntos, Y^1 y B^1 juntos, A^2 y B^1 juntos, R^{30} , R^{30A} , R^{37B} , R^{38} y R^{40} están independientemente sin sustituir, sin sustituir adicionalmente, sustituidos o sustituidos adicionalmente con uno o más de R^{57} , OR^{57} , $NR^{57}C(O)R^{57}$ u (O) seleccionados independientemente;

R^{57} es R^{58} o R^{61} .

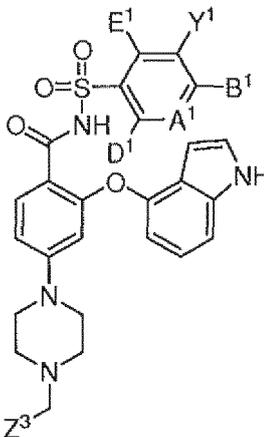
R^{58} es fenilo, R^{61} es alquilo, que está sin sustituir o sustituido con uno o dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre $N(R^{62})_2$ o F, Cl, Br o I;

R^{62} es R^{66} ;

R^{66} es alquilo; y

donde los restos cíclicos representados por R^{58} están sin sustituir o sustituidos con sustituyentes seleccionados independientemente entre F, Cl, Br o I.

3. Un compuesto que tiene fórmula IV



(IV),

o sales terapéuticamente aceptables, profármacos, sales de profármacos o metabolitos de los mismos; donde

A^1 es N o $C(A^2)$;

A^2 , B^1 , D^1 , E^1 e Y^1 se seleccionan independientemente entre H, OH, F, Cl, Br, I, CN, CF_3 , $C(O)OH$, $C(O)NH_2$, $C(O)OR^{1A}$, NO_2 , OCF_3 , CF_2CF_3 , OCF_2CF_3 , NH_2 , $C(O)NH_2$, $NR^1C(O)R^1$, $NR^1S(O)_2R^1$, $NR^1C(O)OR^1$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^1$, $NHC(O)N(R^1)_2$, $C(O)NHOH$, $C(O)NHOR^1$, $C(O)NHSO_2R^1$, SO_2NH_2 , $C(O)H$, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^1$, $C(N)N(R^1)_2$, $CNOH$, $CNOCH_3$, N_3 o $NHS(O)R^1$;

o

E^1 y Y^1 , junto con los átomos a los que están unidos, son benceno, naftileno, heteroareno, cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno; y

A^2 , B^1 y D^1 se seleccionan independientemente entre H, OH, F, Cl, Br, I, CN, CF_3 , $C(O)OH$, $C(O)NH_2$, $C(O)OR^{1A}$, NO_2 , OCF_3 , CF_2CF_3 , OCF_2CF_3 , NH_2 , $C(O)NH_2$, $NR^1C(O)R^1$, $NR^1S(O)_2R^1$, $NR^1C(O)OR^1$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^1$, $NHC(O)N(R^1)_2$, $C(O)NHOH$, $C(O)NHOR^1$, $C(O)NHSO_2R^1$, SO_2NH_2 , $C(O)H$, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^1$, $C(N)N(R^1)_2$, $CNOH$, $CNOCH_3$, N_3 o $NHS(O)R^1$;

o

Y^1 y B^1 , junto con los átomos a los que están unidos, son benceno, naftileno, heteroareno, cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

y A^2 , D^1 e E^1 se seleccionan independientemente entre H, OH, F, Cl, Br, I, CN, CF_3 , $C(O)OH$, $C(O)NH_2$, $C(O)OR^{1A}$, NO_2 , OCF_3 , CF_2CF_3 , OCF_2CF_3 , NH_2 , $C(O)NH_2$, $NR^1C(O)R^1$, $NR^1S(O)_2R^1$, $NR^1C(O)OR^1$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^1$, $NHC(O)N(R^1)_2$, $C(O)NHOH$, $C(O)NHOR^1$, $C(O)NHSO_2R^1$, SO_2NH_2 , $C(O)H$, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^1$, $C(N)N(R^1)_2$, $CNOH$, $CNOCH_3$, N_3 o $NHS(O)R^1$;

o

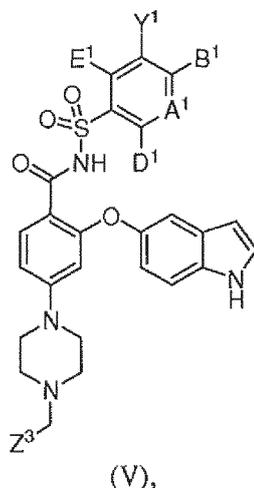
A^2 y B^1 , junto con los átomos a los que están unidos, son benceno, naftileno, heteroareno, cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno; y

D^1 , E^1 e Y^1 se seleccionan independientemente entre H, OH, F, Cl, Br, I, CN, CF_3 , $C(O)OH$, $C(O)NH_2$, $C(O)OR^{1A}$, NO_2 , OCF_3 , CF_2CF_3 , OCF_2CF_3 , NH_2 , $C(O)NH_2$, $NR^1C(O)R^1$, $NR^1S(O)_2R^1$, $NR^1C(O)OR^1$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^1$, $NHC(O)N(R^1)_2$, $C(O)NHOH$, $C(O)NHOR^1$, $C(O)NHSO_2R^1$, SO_2NH_2 , $C(O)H$, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^1$, $C(N)N(R^1)_2$, $CNOH$, $CNOCH_3$, N_3 o $NHS(O)R^1$;

- o
 A² y D¹, junto con los átomos a los que están unidos, son benceno, naftaleno, heteroareno, cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- y
 5 B¹, E¹ e Y¹ se seleccionan independientemente entre H, OH, F, Cl, Br, I, CN, CF₃, C(O)OH, C(O)NH₂, C(O)OR^{1A}, NO₂, OCF₃, CF₂CF₃, OCF₂CF₃, NH₂, C(O)NH₂, NR¹C(O)R¹, NR¹S(O)₂R¹, NR¹C(O)OR¹, NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR¹, NHC(O)N(R¹)₂, C(O)NHOH, C(O)NHOR¹, C(O)NHSO₂R¹, SO₂NH₂, C(O)H, C(N)NH₂, C(N)NHR¹, C(N)N(R¹)₂, CNOH, CNOCH₃, N₃ o NHS(O)R¹;
 R¹ es R², R³, R⁴ o R⁵;
- 10 R^{1A} es cicloalquilo, cicloalquenilo o cicloalquinilo;
 R² es fenilo, que está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{2A};
 R^{2A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
 R³ es heteroarilo, que está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{3A}; R^{3A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- 15 R⁴ es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo, cada uno de los cuales está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{4A}; R^{4A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
 R⁵ es alquilo, alquenilo o alquinilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con uno o dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre R⁶, NC(R^{6A})(R^{6B}), R⁷OR⁷, SR⁷, S(O)R⁷, SO₂R⁷, NHR⁷, N(R⁷)₂, C(O)R⁷, C(O)NH₂, C(O)NHR⁷, (O)N(R⁷)₂, NHC(O)R⁷, NR⁷C(O)R⁷, NHSO₂R⁷, NHC(O)OR⁷, SO₂NH₂, SO₂NHR⁷, SO₂N(R⁷)₂, NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR⁷, NHC(O)CH(CH₃)NHC(O)CH(CH₃)NH₂, NHC(O)CH(CH₃)NHC(O)CH(CH₃)NHR¹, OH, (O), C(O)OH, (O), N₃, CN, NH₂, CF₃, CF₂CF₃, F, Cl, Br o I;
 R⁶ es espiralquilo C₂-C₅, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con OH, (O), N₃, CN, CF₃, CF₂CF₃, F, Cl, Br, I, NH₂, NH(CH₃) o N(CH₃)₂;
- 20 R^{6A} y R^{6B} son alquilo o, junto con el N al que están unidos, R^{6C} seleccionados independientemente;
 R^{6C} es aziridin-1-ilo, azetidín-1-ilo, pirrolidin-1-ilo o piperidin-1-ilo, teniendo cada uno un resto CH₂ sin reemplazar o reemplazado por O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ o NH;
 R⁷ es R⁸, R⁹, R¹⁰ o R¹¹;
- 25 R⁸ es fenilo, que está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{8A};
 R^{8A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
 R⁹ es heteroarilo, que está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{9A};
 R^{9A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
 R¹⁰ es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo, cada uno de los cuales está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{10A};
- 30 R^{10A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
 R¹¹ es alquilo, alquenilo o alquinilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con uno o dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre R¹², OR¹², SR¹², S(O)R¹², SO₂R¹², C(O)R¹², CO(O)R¹², OC(O)R¹², OC(O)OR¹², NH₂, NHR¹², N(R¹²)₂, NHC(O)R¹², NR¹²C(O)R¹², NHS(O)₂R¹², NR¹²S(O)₂R¹², NHC(O)OR¹², NR¹²C(O)OR¹², NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR¹², NHC(O)N(R¹²)₂, NR¹²C(O)NHR¹², NR¹²C(O)N(R¹²)₂, C(O)NH₂, C(O)NHR¹², C(O)N(R¹²)₂, C(O)NHOH, C(O)NHOR¹², C(O)NHSO₂R¹², C(O)NR¹²SO₂R¹², SO₂NH₂, SO₂NHR¹², SO₂N(R¹²)₂, C(O)H, C(O)OH, C(N)NH₂, C(N)NHR¹², C(N)N(R¹²)₂, CNOH, CNOCH₃, OH, (O), CN, N₃, NO₂, CF₃, CF₂CF₃, OCF₃, OCF₂CF₃, F, Cl, Br o I;
 R¹² es R¹³, R¹⁴, R¹⁵ o R¹⁶;
- 35 R¹³ es fenilo, que está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{13A};
 R^{13A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
 R¹⁴ es heteroarilo, que está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{14A};
 R^{14A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
 R¹⁵ es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno, cada uno de los cuales está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{15A};
- 40 R^{15A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
 R¹⁶ es alquilo, alquenilo o alquinilo;
 Z³ es R³⁸, R³⁹ o R⁴⁰;
- 45 R³⁸ es fenilo, que está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{38A}; R^{38A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
 R³⁹ es heteroarilo, que está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{39A}; R^{39A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- 50 R⁴⁰ es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo, cada uno de los cuales está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{40A};
 R^{40A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- 55 donde los restos cíclicos representados por E¹ e Y¹ juntos, Y¹ y B¹ juntos, A² y B¹ juntos, A² y D¹ juntos, R^{1A}, R², R^{2A}, R³, R^{3A}, R⁴, R^{4A}, R⁶, R^{6C}, R⁸, R^{8A}, R⁹, R^{9A}, R¹⁰, R^{10A}, R¹³, R^{13A}, R¹⁴, R^{14A}, R¹⁵, R^{15A}, R²⁸, R^{28A}, R²⁹, R^{29A}, R³⁰, R^{30A}, R^{37B}, R³⁸, R^{38A}, R³⁹, R^{39A}, R⁴⁰ y R^{40A} están independientemente sin sustituir, sin sustituir adicionalmente, sustituidos o sustituidos adicionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R⁵⁷, OR⁵⁷, SR⁵⁷, S(O)R⁵⁷, SO₂R⁵⁷, C(O)R⁵⁷, CO(O)R⁵⁷, OC(O)R⁵⁷, OC(O)OR⁵⁷, NH₂, NHR⁵⁷, N(R⁵⁷)₂, NHC(O)R⁵⁷, NR⁵⁷C(O)R⁵⁷, NHS(O)₂R⁵⁷, NR⁵⁷S(O)₂R⁵⁷, NHC(O)OR⁵⁷, NR⁵⁷C(O)OR⁵⁷, NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR⁵⁷, NHC(O)N(R⁵⁷)₂, NR⁵⁷C(O)NHR⁵⁷, NR⁵⁷C(O)N(R⁵⁷)₂, C(O)NH₂, C(O)NHR⁵⁷, C(O)N(R⁵⁷)₂,
- 60
- 65

- C(O)NHOH, C(O)NHOR⁵⁷, C(O)NHSO₂R⁵⁷, C(O)NR⁵⁷SO₂R⁵⁷, SO₂NH₂, SO₂NHR⁵⁷, SO₂N(R⁵⁷)₂, C(O)H, C(O)OH, C(N)NH₂, C(N)NHR⁵⁷, C(N)N(R⁵⁷)₂, CNOH, CNOCH₃, OH, (O), CN, N₃, NO₂, CF₃, CF₂CF₃, OCF₃, OCF₂CF₃, F, Cl, Br o I;
R⁵⁷ es R⁵⁸, R⁵⁹, R⁶⁰ o R⁶¹;
- 5 R⁵⁸ es fenilo, que está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{58A}; R^{58A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
R⁵⁹ es heteroarilo, que está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{59A}; R^{59A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- 10 R⁶⁰ es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo, cada uno de los cuales está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{60A}; R^{60A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
R⁶¹ es alquilo, alquenilo o alquinilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con uno o dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre R⁶², OR⁶², SR⁶², S(O)R⁶², SO₂R⁶², C(O)R⁶², CO(O)R⁶², OC(O)R⁶², OC(O)OR⁶², NH₂, NHR⁶², N(R⁶²)₂, NHC(O)R⁶², NR⁶²C(O)R⁶², NHS(O)₂R⁶², NR⁶²S(O)₂R⁶², NHC(O)OR⁶², NR⁶²C(O)OR⁶², NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR⁶², NHC(O)N(R⁶²)₂, NR⁶²C(O)NHR⁶², NR⁶²C(O)N(R⁶²)₂, C(O)NH₂, C(O)NHR⁶², C(O)N(R⁶²)₂, C(O)NHOH, C(O)NHOR⁶², C(O)NHSO₂R⁶², C(O)NR⁶²SO₂R⁶², SO₂NH₂, SO₂NHR⁶², SO₂N(R⁶²)₂, C(O)H, C(O)OH, C(N)NH₂, C(N)NHR⁶², C(N)N(R⁶²)₂, CNOH, CNOCH₃, OH, (O), CN, N₃, NO₂, CF₃, CF₂CF₃, OCF₃, OCF₂CF₃, F, Cl, Br o I;
R⁶² es R⁶³, R⁶⁴, R⁶⁵ o R⁶⁶;
- 20 R⁶³ es fenilo, que está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{63A}; R^{63A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
R⁶⁴ es heteroarilo, que está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{64A}; R^{64A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- 25 R⁶⁵ es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo, cada uno de los cuales está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{65A}; R^{65A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
R⁶⁶ es alquilo, alquenilo o alquenilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con uno o dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre R⁶⁷, OR⁶⁷, SR⁶⁷, S(O)R⁶⁷, SO₂R⁶⁷, C(O)R⁶⁷, CO(O)R⁶⁷, OC(O)R⁶⁷, OC(O)OR⁶⁷, NH₂, NHR⁶⁷, N(R⁶⁷)₂, NHC(O)R⁶⁷, NR⁶⁷C(O)R⁶⁷, NHS(O)₂R⁶⁷, NR⁶⁷S(O)₂R⁶⁷, NHC(O)OR⁶⁷, NR⁶⁷C(O)OR⁶⁷, NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR⁶⁷, NHC(O)N(R⁶⁷)₂, NR⁶⁷C(O)NHR⁶⁷, NR⁶⁷C(O)N(R⁶⁷)₂, C(O)NH₂, C(O)NHR⁶⁷, C(O)N(R⁶⁷)₂, C(O)NHOH, C(O)NHOR⁶⁷, C(O)NHSO₂R⁶⁷, C(O)NR⁶⁷SO₂R⁶⁷, SO₂NH₂, SO₂NHR⁶⁷, SO₂N(R⁶⁷)₂, C(O)H, C(O)OH, C(N)NH₂, C(N)NHR⁶⁷, C(N)N(R⁶⁷)₂, CNOH, CNOCH₃, OH, (O), CN, N₃, NO₂, CF₃, CF₂CF₃, OCF₃, OCF₂CF₃, F, Cl, Br o I;
- 30 R⁶⁷ es alquilo, alquenilo, alquinilo, fenilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo; donde los restos cíclicos representados por R⁵⁸, R⁵⁹, R⁶⁰, R⁶³, R⁶⁴, R⁶⁵ y R⁶⁶ están sin sustituir o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R⁶⁸, OR⁶⁸, SR⁶⁸, S(O)R⁶⁸, SO₂R⁶⁸, C(O)R⁶⁸, CO(O)R⁶⁸, OC(O)R⁶⁸, OC(O)OR⁶⁸, NH₂, NHR⁶⁸, N(R⁶⁸)₂, NHC(O)R⁶⁸, NR⁶⁸C(O)R⁶⁸, NHS(O)₂R⁶⁸, NR⁶⁸S(O)₂R⁶⁸, NHC(O)OR⁶⁸, NR⁶⁸C(O)OR⁶⁸, NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR⁶⁸, NHC(O)N(R⁶⁸)₂, NR⁶⁸C(O)NHR⁶⁸, NR⁶⁸C(O)N(R⁶⁸)₂, C(O)NH₂, C(O)NHR⁶⁸, C(O)N(R⁶⁸)₂, C(O)NHOH, C(O)NHOR⁶⁸, C(O)NHSO₂R⁶⁸, C(O)NR⁶⁸SO₂R⁶⁸, SO₂NH₂, SO₂NHR⁶⁸, SO₂N(R⁶⁸)₂, C(O)H, C(O)OH, C(N)NH₂, C(N)NHR⁶⁸, C(N)N(R⁶⁸)₂, CNOH, CNOCH₃, OH, (O), CN, N₃, NO₂, CF₃, CF₂CF₃, OCF₃, OCF₂CF₃, F, Cl, Br o I;
R⁶⁸ es R⁶⁹, R⁷⁰, R⁷¹ o R⁷²;
- 35 R⁶⁹ es fenilo, que está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{69A}; R^{69A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- 40 R⁷⁰ es heteroarilo, que está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{70A}; R^{70A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- 45 R⁷¹ es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo, cada uno de los cuales está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{71A};
R^{71A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- 50 R⁷² es alquilo, alquenilo o alquenilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con uno o dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre R⁷³, OR⁷³, SR⁷³, S(O)R⁷³, SO₂R⁷³, C(O)R⁷³, CO(O)R⁷³, OC(O)R⁷³, OC(O)OR⁷³, NH₂, NHR⁷³, N(R⁷³)₂, NHC(O)R⁷³, NR⁷³C(O)R⁷³, NHS(O)₂R⁷³, NR⁷³S(O)₂R⁷³, NHC(O)OR⁷³, NR⁷³C(O)OR⁷³, NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR⁷³, NHC(O)N(R⁷³)₂, NR⁷³C(O)NHR⁷³, NR⁷³C(O)N(R⁷³)₂, C(O)NH₂, C(O)NHR⁷³, C(O)N(R⁷³)₂, C(O)NHOH, C(O)NHOR⁷³, C(O)NHSO₂R⁷³, C(O)NR⁷³SO₂R⁷³, SO₂NH₂, SO₂NHR⁷³, SO₂N(R⁷³)₂, C(O)H, C(O)OH, C(N)NH₂, C(N)NHR⁷³, C(N)N(R⁷³)₂, CNOH, CNOCH₃, OH, (O), CN, N₃, NO₂, CF₃, CF₂CF₃, OCF₃, OCF₂CF₃, F, Cl, Br o I;
- 55 R⁷³ es alquilo, alquenilo, alquenilo, fenilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo; y
los restos representados por R⁶⁹, R⁷⁰ y R⁷¹ están sin sustituir o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre NH₂, C(O)NH₂, C(O)NHOH, SO₂NH₂, CF₃, CF₂CF₃, C(O)H, C(O)OH, C(N)NH₂, OH, (O), CN, N₃, NO₂, CF₃, CF₂CF₃, OCF₃, OCF₂CF₃, F, Cl, Br o I.
- 60

4. Un compuesto que tiene fórmula V



5 o sales terapéuticamente aceptables, profármacos, sales de profármacos o metabolitos de los mismos; donde

A^1 es N o $C(A^2)$;

10 A^2 , B^1 , D^1 , E^1 e Y^1 se seleccionan independientemente entre H, OH, F, Cl, Br, I, CN, CF_3 , $C(O)OH$, $C(O)NH_2$, $C(O)OR^{1A}$, NO_2 , OCF_3 , CF_2CF_3 , OCF_2CF_3 , NH_2 , $C(O)NH_2$, $NR^1C(O)R^1$, $NR^1S(O)_2R^1$, $NR^1C(O)OR^1$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^1$, $NHC(O)N(R^1)_2$, $C(O)NHOH$, $C(O)NHOR^1$, $C(O)NHSO_2R^1$, SO_2NH_2 , $C(O)H$, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^1$, $C(N)N(R^1)_2$, $CNOH$, $CNOCH_3$, N_3 o $NHS(O)R^1$;

o

15 E^1 e Y^1 , junto con los átomos a los que están unidos, son benceno, naftileno, heteroareno, cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno; y

A^2 , B^1 y D^1 se seleccionan independientemente entre H, OH, F, Cl, Br, I, CN, CF_3 , $C(O)OH$, $C(O)NH_2$, $C(O)OR^{1A}$, NO_2 , OCF_3 , CF_2CF_3 , OCF_2CF_3 , NH_2 , $C(O)NH_2$, $NR^1C(O)R^1$, $NR^1S(O)_2R^1$, $NR^1C(O)OR^1$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^1$, $NHC(O)N(R^1)_2$, $C(O)NHOH$, $C(O)NHOR^1$, $C(O)NHSO_2R^1$, SO_2NH_2 , $C(O)H$, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^1$, $C(N)N(R^1)_2$, $CNOH$, $CNOCH_3$, N_3 o $NHS(O)R^1$;

o

20 Y^1 y B^1 , junto con los átomos a los que están unidos, son benceno, naftileno, heteroareno, cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno; y

25 A^2 , D^1 y E^1 se seleccionan independientemente entre H, OH, F, Cl, Br, I, CN, CF_3 , $C(O)OH$, $C(O)NH_2$, $C(O)OR^{1A}$, NO_2 , OCF_3 , CF_2CF_3 , OCF_2CF_3 , NH_2 , $C(O)NH_2$, $NR^1C(O)R^1$, $NR^1S(O)_2R^1$, $NR^1C(O)OR^1$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^1$, $NHC(O)N(R^1)_2$, $C(O)NHOH$, $C(O)NHOR^1$, $C(O)NHSO_2R^1$, SO_2NH_2 , $C(O)H$, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^1$, $C(N)N(R^1)_2$, $CNOH$, $CNOCH_3$, N_3 o $NHS(O)R^1$;

o

30 A^2 y B^1 , junto con los átomos a los que están unidos, son benceno, naftileno, heteroareno, cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

y D^1 , E^1 e Y^1 se seleccionan independientemente entre H, OH, F, Cl, Br, I, CN, CF_3 , $C(O)OH$, $C(O)NH_2$, $C(O)OR^{1A}$, NO_2 , OCF_3 , CF_2CF_3 , OCF_2CF_3 , NH_2 , $C(O)NH_2$, $NR^1C(O)R^1$, $NR^1S(O)_2R^1$, $NR^1C(O)OR^1$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^1$, $NHC(O)N(R^1)_2$, $C(O)NHOH$, $C(O)NHOR^1$, $C(O)NHSO_2R^1$, SO_2NH_2 , $C(O)H$, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^1$, $C(N)N(R^1)_2$, $CNOH$, $CNOCH_3$, N_3 o $NHS(O)R^1$;

o

35 A^2 y D^1 , junto con los átomos a los que están unidos, son benceno, naftaleno, heteroareno, cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno; y

B^1 , E^1 e Y^1 se seleccionan independientemente entre H, OH, F, Cl, Br, I, CN, CF_3 , $C(O)OH$, $C(O)NH_2$, $C(O)OR^{1A}$, NO_2 , OCF_3 , CF_2CF_3 , OCF_2CF_3 , NH_2 , $C(O)NH_2$, $NR^1C(O)R^1$, $NR^1S(O)_2R^1$, $NR^1C(O)OR^1$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^1$, $NHC(O)N(R^1)_2$, $C(O)NHOH$, $C(O)NHOR^1$, $C(O)NHSO_2R^1$, SO_2NH_2 , $C(O)H$, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^1$, $C(N)N(R^1)_2$, $CNOH$, $CNOCH_3$, N_3 o $NHS(O)R^1$;

40 R^1 es R^2 , R^3 , R^4 o R^5 ;

R^{1A} es cicloalquilo, cicloalquenilo o cicloalquinilo;

R^2 es fenilo, que está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{2A} ; R^{2A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

45 R^3 es heteroarilo, que está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{3A} ; R^{3A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

R^4 es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo, cada uno de los cuales está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{4A} ; R^{4A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

R^5 es alquilo, alquenilo o alquinilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con uno o dos o tres

- sustituyentes seleccionados independientemente entre R^6 , $NC(R^{6A})(R^{6B})$, $R^7 OR^7$, SR^7 , $S(O)R^7$, SO_2R^7 , NHR^7 , $N(R^7)_2$, $C(O)R^7$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^7$, $(O)N(R^7)_2$, $NHC(O)R^7$, $NR^7C(O)R^7$, $NHSO_2R^7$, $NHC(O)OR^7$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^7 , $SO_2N(R^7)_2$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^7$, $NHC(O)CH(CH_3)NHC(O)CH(CH_3)NH_2$, $NHC(O)CH(CH_3)NHC(O)CH(CH_3)NHR^7$, OH , (O) , $C(O)OH$, (O) , N_3 , CN , NH_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , F , Cl , Br o I ;
- 5 R^6 es espiroalquilo C_2 - C_5 , cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con OH , (O) , N_3 , CN , CF_3 , CF_2CF_3 , F , Cl , Br , I , NH_2 , $NH(CH_3)$ o $N(CH_3)_2$;
- R^{6A} y R^{6B} se seleccionan independientemente entre alquilo o, junto con el N al que están unidos, R^{6C} ;
- R^{6C} es aziridin-1-ilo, azetidín-1-ilo, pirrolidin-1-ilo o piperidin-1-ilo, teniendo cada uno un resto CH_2 sin reemplazar o reemplazado por O , $C(O)$, $CNOH$, $CNOCH_3$, S , $S(O)$, SO_2 o NH ;
- 10 R^7 es R^8 , R^9 , R^{10} o R^{11} ;
- R^8 es fenilo, que está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{8A} ;
- R^{8A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- R^9 es heteroarilo, que está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{9A} ; R^{9A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- 15 R^{10} es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo, cada uno de los cuales está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{10A} ; R^{10A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- R^{11} es alquilo, alquenilo o alquinilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con uno o dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre R^{12} , OR^{12} , SR^{12} , $S(O)R^{12}$, SO_2R^{12} , $C(O)R^{12}$, $CO(O)R^{12}$, $OC(O)R^{12}$, $OC(O)OR^{12}$, NH_2 , NHR^{12} , $N(R^{12})_2$, $NHC(O)R^{12}$, $NR^{12}C(O)R^{12}$, $NHS(O)_2R^{12}$, $NR^{12}S(O)_2R^{12}$, $NHC(O)OR^{12}$, $NR^{12}C(O)OR^{12}$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{12}$, $NHC(O)N(R^{12})_2$, $NR^{12}C(O)NHR^{12}$, $NR^{12}C(O)N(R^{12})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{12}$, $C(O)N(R^{12})_2$, $C(O)NHOH$, $C(O)NHOR^{12}$, $C(O)NHSO_2R^{12}$, $C(O)NR^{12}SO_2R^{12}$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^{12} , $SO_2N(R^{12})_2$, $C(O)H$, $C(O)OH$, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^{12}$, $C(N)N(R^{12})_2$, $CNOH$, $CNOCH_3$, OH , (O) , CN , N_3 , NO_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , OCF_3 , OCF_2CF_3 , F , Cl , Br o I ;
- 20 R^{12} es R^{13} , R^{14} , R^{15} o R^{16} ;
- R^{13} es fenilo, que está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{13A} ; R^{13A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- R^{14} es heteroarilo, que está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{14A} ; R^{14A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- 30 R^{15} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno, cada uno de los cuales está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{15A} ; R^{15A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- R^{16} es alquilo, alquenilo o alquinilo;
- 35 Z^3 es R^{38} , R^{39} o R^{40} ;
- R^{38} es fenilo, que está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{38A} ; R^{38A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- R^{39} es heteroarilo, que está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{39A} ; R^{39A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- R^{40} es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo, cada uno de los cuales está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{40A} ; R^{40A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- 40 donde los restos cíclicos representados por E^1 e Y^1 juntos, Y^1 y B^1 juntos, A^2 y B^1 juntos, A^2 y D^1 juntos, R^{1A} , R^2 , R^{2A} , R^3 , R^{3A} , R^4 , R^{4A} , R^6 , R^{6C} , R^8 , R^{8A} , R^9 , R^{9A} , R^{10} , R^{10A} , R^{13} , R^{13A} , R^{14} , R^{14A} , R^{15} , R^{15A} , R^{28} , R^{28A} , R^{29} , R^{29A} , R^{30} , R^{30A} , R^{37B} , R^{38} , R^{38A} , R^{39} , R^{39A} , R^{40} y R^{40A} están independientemente sin sustituir, sin sustituir adicionalmente, sustituidos o sustituidos adicionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre
- 45 R^{57} , OR^{57} , SR^{57} , $S(O)R^{57}$, SO_2R^{57} , $C(O)R^{57}$, $CO(O)R^{57}$, $OC(O)R^{57}$, $OC(O)OR^{57}$, NH_2 , NHR^{57} , $N(R^{57})_2$, $NHC(O)R^{57}$, $NR^{57}C(O)R^{57}$, $NHS(O)_2R^{57}$, $NR^{57}S(O)_2R^{57}$, $NHC(O)OR^{57}$, $NR^{57}C(O)OR^{57}$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{57}$, $NHC(O)N(R^{57})_2$, $NR^{57}C(O)NHR^{57}$, $NR^{57}C(O)N(R^{57})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{57}$, $C(O)N(R^{57})_2$, $C(O)NHOH$, $C(O)NHOR^{57}$, $C(O)NHSO_2R^{57}$, $C(O)NR^{57}SO_2R^{57}$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^{57} , $SO_2N(R^{57})_2$, $C(O)H$, $C(O)OH$, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^{57}$, $C(N)N(R^{57})_2$, $CNOH$, $CNOCH_3$, OH , (O) , CN , N_3 , NO_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , OCF_3 , OCF_2CF_3 , F , Cl , Br o I ;
- 50 R^{57} es R^{58} , R^{59} , R^{60} o R^{61} ;
- R^{58} es fenilo, que está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{58A} ; R^{58A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- R^{59} es heteroarilo, que está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{59A} ; R^{59A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- R^{60} es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo, cada uno de los cuales está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{60A} ; R^{60A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- 60 R^{61} es alquilo, alquenilo o alquinilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con uno o dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre R^{62} , OR^{62} , SR^{62} , $S(O)R^{62}$, SO_2R^{62} , $C(O)R^{62}$, $CO(O)R^{62}$, $OC(O)R^{62}$, $OC(O)OR^{62}$, NH_2 , NHR^{62} , $N(R^{62})_2$, $NHC(O)R^{62}$, $NR^{62}C(O)R^{62}$, $NHS(O)_2R^{62}$, $NR^{62}S(O)_2R^{62}$, $NHC(O)OR^{62}$, $NR^{62}C(O)OR^{62}$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{62}$, $NHC(O)N(R^{62})_2$, $NR^{62}C(O)NHR^{62}$, $NOC(O)N(R^{62})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{62}$, $C(O)N(R^{62})_2$, $C(O)NHOH$, $C(O)NHOR^{62}$, $C(O)NHSO_2R^{62}$, $C(O)NR^{62}SO_2R^{62}$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^{62} , $SO_2N(R^{62})_2$, $C(O)H$, $C(O)OH$, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^{62}$, $C(N)N(R^{62})_2$, $CNOH$, $CNOCH_3$, OH , (O) , CN , N_3 , NO_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , OCF_3 , OCF_2CF_3 , F , Cl , Br o I ;
- 65 N_3 , NO_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , OCF_3 , OCF_2CF_3 , F , Cl , Br o I ;

R^{62} es R^{63} , R^{64} , R^{65} o R^{66} ;

R^{63} es fenilo, que está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{63A} ; R^{63A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

5 R^{64} es heteroarilo, que está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{64A} ; R^{64A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

R^{65} es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo, cada uno de los cuales está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{65A} ; R^{65A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

10 R^{66} es alquilo, alquenilo o alqueno, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con uno o dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre R^{67} , OR^{67} , SR^{67} , $S(O)R^{67}$, SO_2R^{67} , $C(O)R^{67}$, $CO(O)R^{67}$, $OC(O)R^{67}$, $OC(O)OR^{67}$, NH_2 , NHR^{67} , $N(R^{67})_2$, $NHC(O)R^{67}$, $NR^{67}C(O)R^{67}$, $NHS(O)_2R^{67}$, $NR^{67}S(O)_2R^{67}$, $NHC(O)OR^{67}$, $NR^{67}C(O)OR^{67}$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{67}$, $NHC(O)N(R^{67})_2$, $NR^{67}C(O)NHR^{67}$, $NR^{67}C(O)N(R^{67})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{67}$, $C(O)N(R^{67})_2$, $C(O)NHOH$, $C(O)NHOR^{67}$, $C(O)NHSO_2R^{67}$, $C(O)NR^{67}SO_2R^{67}$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^{67} , $SO_2N(R^{67})_2$, $C(O)H$, $C(O)OH$, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^{67}$, $C(N)N(R^{67})_2$, $CNOH$, $CNOCH_3$, OH , (O) , CN , N_3 , NO_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , OCF_3 , OCF_2CF_3 , F , Cl , Br o I ;

R^{67} es alquilo, alquenilo, alquinilo, fenilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo;

20 donde los restos cíclicos representados por R^{58} , R^{59} , R^{60} , R^{63} , R^{64} , R^{65} y R^{67} están sin sustituir o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^{68} , OR^{68} , SR^{68} , $S(O)R^{68}$, SO_2R^{68} , $C(O)R^{68}$, $CO(O)R^{68}$, $OC(O)R^{68}$, $OC(O)OR^{68}$, NH_2 , NHR^{68} , $N(R^{68})_2$, $NHC(O)R^{68}$, $NR^{68}C(O)R^{68}$, $NHS(O)_2R^{68}$, $NR^{68}S(O)_2R^{68}$, $NHC(O)OR^{68}$, $NR^{68}C(O)OR^{68}$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{68}$, $NHC(O)N(R^{68})_2$, $NR^{68}C(O)NHR^{68}$, $NR^{68}C(O)N(R^{68})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{68}$, $C(O)N(R^{68})_2$, $C(O)NHOH$, $C(O)NHOR^{68}$, $C(O)NHSO_2R^{68}$, $C(O)NR^{68}SO_2R^{68}$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^{68} , $SO_2N(R^{68})_2$, $C(O)H$, $C(O)OH$, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^{68}$, $C(N)N(R^{68})_2$, $CNOH$, $CNOCH_3$, OH , (O) , CN , N_3 , NO_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , OCF_3 , OCF_2CF_3 , F , Cl , Br o I ;

25 R^{68} es R^{69} , R^{70} , R^{71} o R^{72} ;

R^{69} es fenilo, que está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{69A} ;

R^{69A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

R^{70} es heteroarilo, que está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{70A} ;

R^{70A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

30 R^{71} es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo, cada uno de los cuales está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{71A} ; R^{71A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

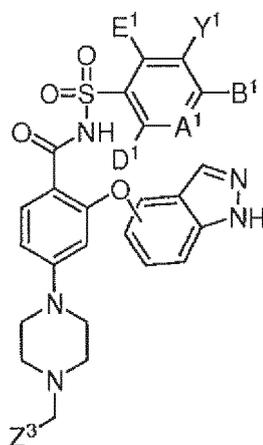
35 R^{72} es alquilo, alquenilo o alqueno, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con uno o dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre R^{73} , OR^{73} , SR^{73} , $S(O)R^{73}$, SO_2R^{73} , $C(O)R^{73}$, $CO(O)R^{73}$, $OC(O)R^{73}$, $OC(O)OR^{73}$, NH_2 , NHR^{73} , $N(R^{73})_2$, $NHC(O)R^{73}$, $NR^{73}C(O)R^{73}$, $NHS(O)_2R^{73}$, $NR^{73}S(O)_2R^{73}$, $NHC(O)OR^{73}$, $NR^{73}C(O)OR^{73}$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{73}$, $NHC(O)N(R^{73})_2$, $NR^{73}C(O)NHR^{73}$, $NR^{73}C(O)N(R^{73})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{73}$, $C(O)N(R^{73})_2$, $C(O)NHOH$, $C(O)NHOR^{73}$, $C(O)NHSO_2R^{73}$, $C(O)NR^{73}SO_2R^{73}$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^{73} , $SO_2N(R^{73})_2$, $C(O)H$, $C(O)OH$, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^{73}$, $C(N)N(R^{73})_2$, $CNOH$, $CNOCH_3$, OH , (O) , CN , N_3 , NO_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , OCF_3 , OCF_2CF_3 , F , Cl , Br o I ;

40 R^{73} es alquilo, alquenilo, alqueno, fenilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo; y

los restos representados por R^{69} , R^{70} y R^{71} están sin sustituir o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre NH_2 , $C(O)NH_2$, $C(O)NHOH$, SO_2NH_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , $C(O)H$, $C(O)OH$, $C(N)NH_2$, OH , (O) , CN , N_3 , NO_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , OCF_3 , OCF_2CF_3 , F , Cl , Br o I .

45

5. Un compuesto que tiene fórmula VI



(VI),

o sales terapéuticamente aceptables, profármacos, sales de profármacos o metabolitos de los mismos; donde

A¹ es N o C(A²);

A², B¹, D¹, E¹ e Y¹ se seleccionan independientemente entre H, OH, F, Cl, Br, I, CN, CF₃, C(O)OH, C(O)NH₂, C(O)OR^{1A}, NO₂, OCF₃, CF₂CF₃, OCF₂CF₃, NH₂, C(O)NH₂, NR¹C(O)R¹, NR¹S(O)₂R¹, NR¹C(O)OR¹, NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR¹, NHC(O)N(R¹)₂, C(O)NHOH, C(O)NHOR¹, C(O)NHSO₂R¹, SO₂NH₂, C(O)H, C(N)NH₂, C(N)NHR¹, C(N)N(R¹)₂, CNOH, CNOCH₃, N₃ o NHS(O)R¹;

o

E¹ y Y¹, junto con los átomos a los que están unidos, son benceno, naftileno, heteroareno, cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno; y

A², B¹ y D¹ se seleccionan independientemente entre H, OH, F, Cl, Br, I, CN, CF₃, C(O)OH, C(O)NH₂, C(O)OR^{1A}, NO₂, OCF₃, CF₂CF₃, OCF₂CF₃, NH₂, C(O)NH₂, NR¹C(O)R¹, NR¹S(O)₂R¹, NR¹C(O)OR¹, NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR¹, NHC(O)N(R¹)₂, C(O)NHOH, C(O)NHOR¹, C(O)NHSO₂R¹, SO₂NH₂, C(O)H, C(N)NH₂, C(N)NHR¹, C(N)N(R¹)₂, CNOH, CNOCH₃, N₃ o NHS(O)R¹;

o

Y¹ y B¹, junto con los átomos a los que están unidos, son benceno, naftileno, heteroareno, cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno; y

A², D¹ y E¹ se seleccionan independientemente entre H, OH, F, Cl, Br, I, CN, CF₃, C(O)OH, C(O)NH₂, C(O)OR^{1A}, NO₂, OCF₃, CF₂CF₃, OCF₂CF₃, NH₂, C(O)NH₂, NR¹C(O)R¹, NR¹S(O)₂R¹, NR¹C(O)OR¹, NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR¹, NHC(O)N(R¹)₂, C(O)NHOH, C(O)NHOR¹, C(O)NHSO₂R¹, SO₂NH₂, C(O)H, C(N)NH₂, C(N)NHR¹, C(N)N(R¹)₂, CNOH, CNOCH₃, N₃ o NHS(O)R¹;

o

A² y B¹, junto con los átomos a los que están unidos, son benceno, naftileno, heteroareno, cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno; y

D¹, E¹ e Y¹ se seleccionan independientemente entre H, OH, F, Cl, Br, I, CN, CF₃, C(O)OH, C(O)NH₂, C(O)OR^{1A}, NO₂, OCF₃, CF₂CF₃, OCF₂CF₃, NH₂, C(O)NH₂, NR¹C(O)R¹, NR¹S(O)₂R¹, NR¹C(O)OR¹, NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR¹, NHC(O)N(R¹)₂, C(O)NHOH, C(O)NHOR¹, C(O)NHSO₂R¹, SO₂NH₂, C(O)H, C(N)NH₂, C(N)NHR¹, C(N)N(R¹)₂, CNOH, CNOCH₃, N₃ o NHS(O)R¹;

o

A² y D¹, junto con los átomos a los que están unidos, son benceno, naftaleno, heteroareno, cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno; y

B¹, E¹ e Y¹ se seleccionan independientemente entre H, OH, F, Cl, Br, I, CN, CF₃, C(O)OH, C(O)NH₂, C(O)OR^{1A}, NO₂, OCF₃, CF₂CF₃, OCF₂CF₃, NH₂, C(O)NH₂, NR¹C(O)R¹, NR¹S(O)₂R¹, NR¹C(O)OR¹, NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR¹, NHC(O)N(R¹)₂, C(O)NHOH, C(O)NHOR¹, C(O)NHSO₂R¹, SO₂NH₂, C(O)H, C(N)NH₂, C(N)NHR¹, C(N)N(R¹)₂, CNOH, CNOCH₃, N₃ o NHS(O)R¹;

R¹ es R², R³, R⁴ o R⁵;

R^{1A} es cicloalquilo, cicloalquenilo o cicloalquinilo;

R² es fenilo, que está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{2A}; R^{2A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

R³ es heteroarilo, que está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{3A}; R^{3A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

R⁴ es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo, cada uno de los cuales está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{4A}; R^{4A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

R⁵ es alquilo, alquenilo o alquinilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con uno o dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre R⁶, NC(R^{6A})(R^{6B}), R⁷OR⁷, SR⁷, S(O)R⁷, SO₂R⁷, NHR⁷, N(R⁷)₂, C(O)R⁷, C(O)NH₂, C(O)NHR⁷, (O)N(R⁷)₂, NHC(O)R⁷, NR⁷C(O)R⁷, NHSO₂R⁷, NHC(O)OR⁷, SO₂NH₂, SO₂NHR⁷, SO₂N(R⁷)₂, NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR⁷, NHC(O)CH(CH₃)NHC(O)CH(CH₃)NH₂, NHC(O)CH(CH₃)NHC(O)CH(CH₃)NHR⁷, OH, (O), C(O)OH, (O), N₃, CN, NH₂, CF₃, CF₂CF₃, F, Cl, Br o I;

R⁶ es espiralquilo C₂-C₅, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con OH, (O), N₃, CN, CF₃, CF₂CF₃, F, Cl, Br, I, NH₂, NH(CH₃) o N(CH₃)₂;

R^{6A} y R^{6B} se seleccionan independientemente entre alquilo o, junto con el N al que están unidos, R^{6C};

R^{6C} es aziridin-1-ilo, azetidín-1-ilo, pirrolidin-1-il o piperidin-1-ilo, teniendo cada uno un resto CH₂ sin reemplazar o reemplazado por O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ o NH;

R⁷ es R⁸, R⁹, R¹⁰ o R¹¹;

R⁸ es fenilo, que está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{8A}; R^{8A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

R⁹ es heteroarilo, que está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{9A}; R^{9A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

R¹⁰ es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo, cada uno de los cuales está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{10A}; R^{10A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

R¹¹ es alquilo, alquenilo o alquinilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con uno o dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre R¹², OR¹², SR¹², S(O)R¹², SO₂R¹², C(O)R¹², CO(O)R¹², OC(O)R¹², OC(O)OR¹², NH₂, NHR¹², N(R¹²)₂, NHC(O)R¹², NR¹²C(O)R¹², NHS(O)₂R¹², NR¹²S(O)₂R¹², NHC(O)OR¹², NR¹²C(O)OR¹², NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR¹², NHC(O)N(R¹²)₂, NR¹²C(O)NHR¹²,

C(O)NHSO₂R⁶⁸, C(O)NR⁶⁸SO₂R⁶⁸, SO₂NH₂, SO₂NHR⁶⁸, SO₂N(R⁶⁸)₂, C(O)H, C(O)OH, C(N)NH₂, C(N)NHR⁶⁸, C(N)N(R⁶⁸)₂, CNOH, CNOCH₃, OH, (O), CN, N₃, NO₂, CF₃, CF₂CF₃, OCF₃, OCF₂CF₃, F, Cl, Br o I;
R⁶⁸ es R⁶⁹, R⁷⁰, R⁷¹ o R⁷²;

R⁶⁹ es fenilo, que está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{69A}; R^{69A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

R⁷⁰ es heteroarilo, que está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{70A}; R^{70A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

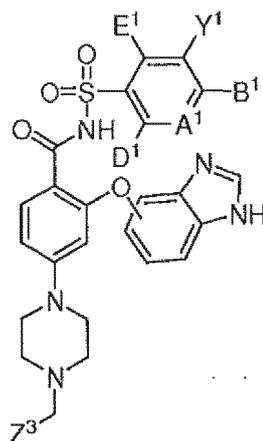
R⁷¹ es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo, cada uno de los cuales está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{71A}; R^{71A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

R⁷² es alquilo, alquenilo o alqueno, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con uno o dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre R⁷³, OR⁷³, SR⁷³, S(O)R⁷³, SO₂R⁷³, C(O)R⁷³, CO(O)R⁷³, OC(O)R⁷³, OC(O)OR⁷³, NH₂, NHR⁷³, N(R⁷³)₂, NHC(O)R⁷³, NR⁷³C(O)R⁷³, NHS(O)₂R⁷³, NR⁷³S(O)₂R⁷³, NHC(O)OR⁷³, NR⁷³C(O)OR⁷³, NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR⁷³, NHC(O)N(R⁷³)₂, NR⁷³C(O)NHR⁷³, NR⁷³C(O)N(R⁷³)₂, C(O)NH₂, C(O)NHR⁷³, C(O)N(R⁷³)₂, C(O)NHOH, C(O)NHOR⁷³, C(O)NHSO₂R⁷³, C(O)NR⁷³SO₂R⁷³, SO₂NH₂, SO₂NHR⁷³, SO₂N(R⁷³)₂, C(O)H, C(O)OH, C(N)NH₂, C(N)NHR⁷³, C(N)N(R⁷³)₂, CNOH, CNOCH₃, OH, (O), CN, N₃, NO₂, CF₃, CF₂CF₃, OCF₃, OCF₂CF₃, F, Cl, Br o I;

R⁷³ es alquilo, alquenilo, alqueno, fenilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo;

y los restos representados por R⁶⁹, R⁷⁰ y R⁷¹ están sin sustituir o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre NH₂, C(O)NH₂, C(O)NHOH, SO₂NH₂, CF₃, CF₂CF₃, C(O)H, C(O)OH, C(N)NH₂, OH, (O), CN, N₃, NO₂, CF₃, CF₂CF₃, OCF₃, OCF₂CF₃, F, Cl, Br o I.

6. Un compuesto que tiene fórmula VII



(VII),

o sales terapéuticamente aceptables, profármacos, sales de profármacos o metabolitos de los mismos; donde

A¹ es N o C(A²);

A², B¹, D¹, E¹ e Y¹ se seleccionan independientemente entre H, OH, F, Cl, Br, I, CN, CF₃, C(O)OH, C(O)NH₂, C(O)OR^{1A}, NO₂, OCF₃, CF₂CF₃, OCF₂CF₃, NH₂, C(O)NH₂, NR¹C(O)R¹, NR¹S(O)₂R¹, NR¹C(O)OR¹, NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR¹, NHC(O)N(R¹)₂, C(O)NHOH, C(O)NHOR¹, C(O)NHSO₂R¹, SO₂NH₂, C(O)H, C(N)NH₂, C(N)NHR¹, C(N)N(R¹)₂, CNOH, CNOCH₃, N₃ o NHS(O)R¹;

o

E¹ y Y¹, junto con los átomos a los que están unidos, son benceno, naftileno, heteroareno, cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno; y

A², B¹ y D¹ se seleccionan independientemente entre H, OH, F, Cl, Br, I, CN, CF₃, C(O)OH, C(O)NH₂, C(O)OR^{1A}, NO₂, OCF₃, CF₂CF₃, OCF₂CF₃, NH₂, C(O)NH₂, NR¹C(O)R¹, NR¹S(O)₂R¹, NR¹C(O)OR¹, NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR¹, NHC(O)N(R¹)₂, C(O)NHOH, C(O)NHOR¹, C(O)NHSO₂R¹, SO₂NH₂, C(O)H, C(N)NH₂, C(N)NHR¹, C(N)N(R¹)₂, CNOH, CNOCH₃, N₃ o NHS(O)R¹;

o

Y¹ y B¹, junto con los átomos a los que están unidos, son benceno, naftileno, heteroareno, cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno; y

A², D¹ y E¹ se seleccionan independientemente entre H, OH, F, Cl, Br, I, CN, CF₃, C(O)OH, C(O)NH₂, C(O)OR^{1A}, NO₂, OCF₃, CF₂CF₃, OCF₂CF₃, NH₂, C(O)NH₂, NR¹C(O)R¹, NR¹S(O)₂R¹, NR¹C(O)OR¹, NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR¹, NHC(O)N(R¹)₂, C(O)NHOH, C(O)NHOR¹, C(O)NHSO₂R¹, SO₂NH₂, C(O)H, C(N)NH₂, C(N)NHR¹, C(N)N(R¹)₂, CNOH, CNOCH₃, N₃ o NHS(O)R¹;

o

- A² y B¹, junto con los átomos a los que están unidos, son benceno, naftileno, heteroareno, cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno; y
D¹, E¹ e Y¹ se seleccionan independientemente entre H, OH, F, Cl, Br, I, CN, CF₃ C(O)OH, C(O)NH₂, C(O)OR^{1A}, NO₂, OCF₃, CF₂CF₃, OCF₂CF₃, NH₂, C(O)NH₂, NR¹C(O)R¹, NR¹S(O)₂R¹, NR¹C(O)OR¹, NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR¹, NHC(O)N(R¹)₂, C(O)NHOH, C(O)NHOR¹, C(O)NHSO₂R¹, SO₂NH₂, C(O)H, C(N)NH₂, C(N)NHR¹, C(N)N(R¹)₂, CNOH, CNOCH₃, N₃ o NHS(O)R¹;
o
A² y D¹, junto con los átomos a los que están unidos, son benceno, naftaleno, heteroareno, cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno; y
B¹, E¹ e Y¹ se seleccionan independientemente entre H, OH, F, Cl, Br, I, CN, CF₃ C(O)OH, C(O)NH₂, C(O)OR^{1A}, NO₂, OCF₃, CF₂CF₃, OCF₂CF₃, NH₂, C(O)NH₂, NR¹C(O)R¹, NR¹S(O)₂R¹, NR¹C(O)OR¹, NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR¹, NHC(O)N(R¹)₂, C(O)NHOH, C(O)NHOR¹, C(O)NHSO₂R¹, SO₂NH₂, C(O)H, C(N)NH₂, C(N)NHR¹, C(N)N(R¹)₂, CNOH, CNOCH₃, N₃ o NHS(O)R¹;
R¹ es R², R³, R⁴ o R⁵;
R^{1A} es cicloalquilo, cicloalquenilo o cicloalquinilo;
R² es fenilo, que está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{2A}; R^{2A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
R³ es heteroarilo, que está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{3A}; R^{3A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
R⁴ es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo, cada uno de los cuales está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{4A}; R^{4A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
R⁵ sustituyentes es alquilo, alquenilo o alquinilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con uno o dos o tres seleccionados independientemente entre R⁶, NC(R^{6A})(R^{6B}), R⁷ OR⁷, SR⁷, S(O)R⁷, SO₂R⁷, NHR⁷, N(R⁷)₂, C(O)R⁷, C(O)NH₂, C(O)NHR⁷, (O)N(R⁷)₂, NHC(O)R⁷, NR⁷C(O)R⁷, NHSO₂R⁷, NHC(O)OR⁷, SO₂NH₂, SO₂NHR⁷, SO₂N(R⁷)₂, NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR⁷, NHC(O)CH(CH₃)NHC(O)CH(CH₃)NH₂, NHC(O)CH(CH₃)NHC(O)CH(CH₃)NHR⁷, OH, (O), C(O)OH, (O), N₃, CN, NH₂, CF₃, CF₂CF₃, F, Cl, Br o I;
R⁶ es espiroalquilo C₂-C₅, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con OH, (O), N₃, CN, CF₃, CF₂CF₃, F, Cl, Br, I, NH₂, NH(CH₃) o N(CH₃)₂;
R^{6A} y R^{6B} se seleccionan independientemente entre alquilo o, junto con el N al que están unidos, R^{6C};
R^{6C} es aziridin-1-ilo, azetidín-1-ilo, pirrolidin-1-il o piperidin-1-ilo, teniendo cada uno un resto CH₂ sin reemplazar o reemplazado por O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ o NH;
R⁷ es R⁸, R⁹, R¹⁰ o R¹¹;
R⁸ es fenilo, que está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{8A}; R^{8A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
R⁹ es heteroarilo, que está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{9A}; R^{9A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
R¹⁰ es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo, cada uno de los cuales está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{10A}; R^{10A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
R¹¹ es alquilo, alquenilo o alquinilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con uno o dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre R¹², OR¹², SR¹², S(O)R¹², SO₂R¹², C(O)R¹², CO(O)R¹², OC(O)R¹², OC(O)OR¹², NH₂, NHR¹², N(R¹²)₂, NHC(O)R¹², NR¹²C(O)R¹², NHS(O)₂R¹², NR¹²S(O)₂R¹², NHC(O)OR¹², NR¹²C(O)OR¹², NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR¹², NHC(O)N(R¹²)₂, NR¹²C(O)NHR¹², NR¹²C(O)N(R¹²)₂, C(O)NH₂, C(O)NHR¹², C(O)N(R¹²)₂, C(O)NHOH, C(O)NHOR¹², C(O)NHSO₂R¹², C(O)NR¹²SO₂R¹², SO₂NH₂, SO₂NHR¹², SO₂N(R¹²)₂, C(O)H, C(O)OH, C(N)NH₂, C(N)NHR¹², C(N)N(R¹²)₂, CNOH, CNOCH₃, OH, (O), CN, N₃, NO₂, CF₃, CF₂CF₃, OCF₃, OCF₂CF₃, F, Cl, Br o I;
R¹² es R¹³, R¹⁴, R¹⁵ o R¹⁶;
R¹³ es fenilo, que está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{13A}; R^{13A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
R¹⁴ es heteroarilo, que está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{14A}; R^{14A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
R¹⁵ es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno, cada uno de los cuales está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{15A}; R^{15A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
R¹⁶ es alquilo, alquenilo o alquinilo;
Z³ es R³⁸, R³⁹ o R⁴⁰;
R³⁸ es fenilo, que está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{38A}; R^{38A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
R³⁹ es heteroarilo, que está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{39A}; R^{39A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
R⁴⁰ es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo, cada uno de los cuales está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{40A}; R^{40A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
donde los restos cíclicos representados por E¹ e Y¹ juntos, Y¹ y B¹ juntos, A² y B¹ juntos, A² y D¹ juntos, R^{1A}, R², R^{2A}, R³, R^{3A}, R⁴, R^{4A}, R⁶, R^{6C}, R⁸, R^{8A}, R⁹, R^{9A}, R¹⁰, R^{10A}, R¹³, R^{13A}, R¹⁴, R^{14A}, R¹⁵, R^{15A}, R²⁸, R^{28A}, R²⁹, R^{29A}, R³⁰,

- R^{30A} , R^{37B} , R^{38} , R^{38A} , R^{39} , R^{39A} , R^{40} y R^{40A} están independientemente sin sustituir, sin sustituir adicionalmente, sustituidos o sustituidos adicionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^{57} , OR^{57} , SR^{57} , $S(O)R^{57}$, SO_2R^{57} , $C(O)R^{57}$, $CO(O)R^{57}$, $OC(O)R^{57}$, $OC(O)OR^{57}$, NH_2 , NHR^{57} , $N(R^{57})_2$, $NHC(O)R^{57}$, $NR^{57}C(O)R^{57}$, $NHS(O)_2R^{57}$, $NO^{57}S(O)_2R^{57}$, $NHC(O)OR^{57}$, $NR^{57}C(O)OR^{57}$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{57}$, $NHC(O)N(R^{57})_2$, $NR^{57}C(O)NHR^{57}$, $NR^{57}C(O)N(R^{57})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{57}$, $C(O)N(R^{57})_2$, $C(O)NHOH$, $C(O)NHOR^{57}$, $C(O)NHSO_2R^{57}$, $C(O)NR^{57}SO_2R^{57}$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^{57} , $SO_2N(R^{57})_2$, $C(O)H$, $C(O)OH$, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^{57}$, $C(N)N(R^{57})_2$, $CNOH$, $CNOCH_3$, OH , (O) , CN , N_3 , NO_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , OCF_3 , OCF_2CF_3 , F , Cl , Br o I ; R^{57} es R^{58} , R^{59} , R^{60} o R^{61} ;
- R^{58} es fenilo, que está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{58A} ; R^{58A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno; R^{59} es heteroarilo, que está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{59A} ; R^{59A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno; R^{60} es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo, cada uno de los cuales está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{60A} ; R^{60A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno; R^{61} es alquilo, alquenilo o alquinilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con uno o dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre R^{62} , OR^{62} , SR^{62} , $S(O)R^{62}$, SO_2R^{62} , $C(O)R^{62}$, $CO(O)R^{62}$, $OC(O)R^{62}$, $OC(O)OR^{62}$, NH_2 , NHR^{62} , $N(R^{62})_2$, $NHC(O)R^{62}$, $NR^{62}C(O)R^{62}$, $NHS(O)_2R^{62}$, $NR^{62}S(O)_2R^{62}$, $NHC(O)OR^{62}$, $NR^{62}C(O)OR^{62}$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{62}$, $NHC(O)N(R^{62})_2$, $NR^{62}C(O)NHR^{62}$, $NR^{62}C(O)N(R^{62})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{62}$, $C(O)N(R^{62})_2$, $C(O)NHOH$, $C(O)NHOR^{62}$, $C(O)NHSO_2R^{62}$, $C(O)NR^{62}SO_2R^{62}$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^{62} , $SO_2N(R^{62})_2$, $C(O)H$, $C(O)OH$, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^{62}$, $C(N)N(R^{62})_2$, $CNOH$, $CNOCH_3$, OH , (O) , CN , N_3 , NO_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , OCF_3 , OCF_2CF_3 , F , Cl , Br o I ; R^{62} es R^{63} , R^{64} , R^{65} o R^{66} ;
- R^{63} es fenilo, que está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{63A} ; R^{63A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno; R^{64} es heteroarilo, que está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{64A} ; R^{64A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno; R^{65} es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo, cada uno de los cuales está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{65A} ; R^{65A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno; R^{66} es alquilo, alquenilo o alqueno, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con uno o dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre R^{67} , OR^{67} , SR^{67} , $S(O)R^{67}$, SO_2R^{67} , $C(O)R^{67}$, $CO(O)R^{67}$, $OC(O)R^{67}$, $OC(O)OR^{67}$, NH_2 , NHR^{67} , $N(R^{67})_2$, $NHC(O)R^{67}$, $NR^{67}C(O)R^{67}$, $NHS(O)_2R^{67}$, $NR^{67}S(O)_2R^{67}$, $NHC(O)OR^{67}$, $NR^{67}C(O)OR^{67}$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{67}$, $NHC(O)N(R^{67})_2$, $NR^{67}C(O)NHR^{67}$, $NR^{67}C(O)N(R^{67})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{67}$, $C(O)N(R^{67})_2$, $C(O)NHOH$, $C(O)NHOR^{67}$, $C(O)NHSO_2R^{67}$, $C(O)NR^{67}SO_2R^{67}$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^{67} , $SO_2N(R^{67})_2$, $C(O)H$, $C(O)OH$, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^{67}$, $C(N)N(R^{67})_2$, $CNOH$, $CNOCH_3$, OH , (O) , CN , N_3 , NO_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , OCF_3 , OCF_2CF_3 , F , Cl , Br o I ; R^{67} es alquilo, alquenilo, alqueno, fenilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo; donde los restos cíclicos representados por R^{58} , R^{59} , R^{60} , R^{63} , R^{64} , R^{65} y R^{67} están sin sustituir o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^{68} , OR^{68} , SR^{68} , $S(O)R^{68}$, SO_2R^{68} , $C(O)R^{68}$, $CO(O)R^{68}$, $OC(O)R^{68}$, $OC(O)OR^{68}$, NH_2 , NHR^{68} , $N(R^{68})_2$, $NHC(O)R^{68}$, $NR^{68}C(O)R^{68}$, $NHS(O)_2R^{68}$, $NR^{68}S(O)_2R^{68}$, $NHC(O)OR^{68}$, $NR^{68}C(O)OR^{68}$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{68}$, $NHC(O)N(R^{68})_2$, $NR^{68}C(O)NHR^{68}$, $NR^{68}C(O)N(R^{68})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{68}$, $C(O)N(R^{68})_2$, $C(O)NHOH$, $C(O)NHOR^{68}$, $C(O)NHSO_2R^{68}$, $C(O)NR^{68}SO_2R^{68}$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^{68} , $SO_2N(R^{68})_2$, $C(O)H$, $C(O)OH$, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^{68}$, $C(N)N(R^{68})_2$, $CNOH$, $CNOCH_3$, OH , (O) , CN , N_3 , NO_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , OCF_3 , OCF_2CF_3 , F , Cl , Br o I ; R^{68} es R^{69} , R^{70} , R^{71} o R^{72} ;
- R^{69} es fenilo, que está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{69A} ; R^{69A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno; R^{70} es heteroarilo, que está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{70A} ; R^{70A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno; R^{71} es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo, cada uno de los cuales está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{71A} ; R^{71A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno; R^{72} es alquilo, alquenilo o alqueno, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con uno o dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre R^{73} , OR^{73} , SR^{73} , $S(O)R^{73}$, SO_2R^{73} , $C(O)R^{73}$, $CO(O)R^{73}$, $OC(O)R^{73}$, $OC(O)OR^{73}$, NH_2 , NHR^{73} , $N(R^{73})_2$, $NHC(O)R^{73}$, $NR^{73}C(O)R^{73}$, $NHS(O)_2R^{73}$, $NR^{73}S(O)_2R^{73}$, $NHC(O)OR^{73}$, $NR^{73}C(O)OR^{73}$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{73}$, $NHC(O)N(R^{73})_2$, $NR^{73}C(O)NHR^{73}$, $NR^{73}C(O)N(R^{73})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{73}$, $C(O)N(R^{73})_2$, $C(O)NHOH$, $C(O)NHOR^{73}$, $C(O)NHSO_2R^{73}$, $C(O)NR^{73}SO_2R^{73}$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^{73} , $SO_2N(R^{73})_2$, $C(O)H$, $C(O)OH$, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^{73}$, $C(N)N(R^{73})_2$, $CNOH$, $CNOCH_3$, OH , (O) , CN , N_3 , NO_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , OCF_3 , OCF_2CF_3 , F , Cl , Br o I ; R^{73} es alquilo, alquenilo, alqueno, fenilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo;
- y los restos representados por R^{69} , R^{70} y R^{71} están sin sustituir o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre NH_2 , $C(O)NH_2$, $C(O)NHOH$, SO_2NH_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , $C(O)H$, $C(O)OH$,

C(N)NH₂, OH, (O), CN, N₃, NO₂, CF₃, CF₂CF₃, OCF₃, OCF₂CF₃, F, Cl, Br o I.

7. Un compuesto del apartado 1, donde el compuesto se seleccionado entre:

- 5 4-[4-(3,3-difenilprop-2-enil)piperazin-1-il]-N-[(3-nitrofenil)sulfonil]benzamida
 N-[(2-bromofenil)sulfonil]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)ciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)benzamida;
 N-[(3-bromofenil)sulfonil]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)ciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)benzamida;
 N-[(4-bromofenil)sulfonil]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)ciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)benzamida;
 4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[(3-nitrofenil)sulfonil]benzamida;
- 10 4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-(fenilsulfonil)benzamida;
 2-(benciloxi)-4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[(3-nitrofenil)sulfonil]benzamida;
 4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[(3-nitrofenil)sulfonil]-2-(2-feniletoksi)benzamida;
 4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[(3-nitrofenil)sulfonil]-2-fenoxibenzamida;
 4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-2-fenoxi-N-(fenilsulfonil)benzamida;
- 15 N-[(4-bromofenil)sulfonil]-4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}benzamida;
 4-[4-(1,1'-bifenil-4-ilmetil)-3-isopropilpiperazin-1-il]-N-(fenilsulfonil)benzamida;
 4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[(3-nitrofenil)sulfonil]-2-(feniltio)benzamida;
 2-(bencilamino)-4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[(3-nitrofenil)sulfonil]benzamida;
 2-bencil-4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[(3-nitrofenil)sulfonil]benzamida;
- 20 4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[(4-nitrofenil)sulfonil]benzamida;
 4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[(4-hidroxifenil)sulfonil]benzamida;
 4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[(3-nitrofenil)sulfonil]-2-(2-feniletil)benzamida;
 4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[(4-fluorofenil)sulfonil]benzamida;
 4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[(3-fluorofenil)sulfonil]benzamida;
- 25 4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[(3-nitrofenil)sulfonil]-2-(fenilsulfonil)benzamida;
 4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[(4-nitrofenil)sulfonil]-2-fenoxibenzamida;
 4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[(3-fluorofenil)sulfonil]-2-fenoxibenzamida;
 4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[(4-fluorofenil)sulfonil]-2-fenoxibenzamida;
 4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-2-metoxi-N-[(3-nitrofenil)sulfonil]benzamida;
- 30 4-[4-(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[(3-nitrofenil)sulfonil]-2-(fenilsulfonil)benzamida;
 4-[4-(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[(4-cloro-3-nitrofenil)sulfonil]-2-fenoxibenzamida;
 4-[4-[(4'-cloro-3-[2-(dimetilamino)etoxi]-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il]-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-[(3-nitrofenil)sulfonil]benzamida;
 4-[4-[(4'-cloro-3-[2-(dimetilamino)etoxi]-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il]-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-(fenilsulfonil)benzamida;
- 35 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-[(3-nitrofenil)sulfonil]benzamida;
 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-(fenilsulfonil)benzamida;
- 40 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[(3-cianofenil)sulfonil]-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]benzamida;
 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[(3-clorofenil)sulfonil]-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida;
- 45 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[(3-fluorofenil)sulfonil]-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-(2-naftilsulfonil)benzamida;
- 50 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-(iso-quinolin-5-ilsulfonil)benzamida;
 N-[(4-cloro-3-nitrofenil)sulfonil]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-iloxi)benzamida;
 4-{4-[(4'-clorobifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[(2-cloropiridin-3-il)sulfonil]benzamida;
- 55 4-{4-[(4'-clorobifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[(7-nitro-1H-benzimidazol-5-il)sulfonil]benzamida;
 4-{4-[(4'-clorobifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[(3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il)sulfonil]benzamida;
 4-{4-[(4'-clorobifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[(6-cloro-1,1-dioxido-2H-1,2,4-benzotiadiazin-7-il)sulfonil]benzamida;
 4-{4-[(4'-clorobifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[(5-[[etil(trifluoroacetil)amino]-1-naftil]sulfonil]benzamida;
- 60 4-{4-[(4'-clorobifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[[5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)sulfonil]benzamida;
 4-{4-[(4'-clorobifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[(2-oxo-2H-cromen-6-il)sulfonil]benzamida;
 y sales terapéuticamente aceptables, profármacos, sales de profármacos y metabolitos de los mismos.

- 65 8. Una composición para tratar cáncer de vejiga, cáncer de cerebro, cáncer de mama, cáncer de médula ósea, cáncer de cuello de útero, leucemia linfocítica crónica, cáncer colorrectal, cáncer de esófago, cáncer hepatocelular,

leucemia linfoblástica, linfoma folicular, neoplasias linfoides originadas en los linfocitos T o en los linfocitos B, melanoma, leucemia mielógena, mieloma, cáncer oral, cáncer de ovario, cáncer de pulmón no microcítico, leucemia linfocítica crónica, mieloma, cáncer de próstata, cáncer de pulmón microcítico o cáncer de bazo, comprendiendo dicha composición un excipiente y una cantidad terapéutica del compuesto del punto 1.

5
9. Un método para tratar el cáncer de vejiga, cáncer de cerebro, cáncer de mama, cáncer de médula ósea, cáncer de cuello de útero, leucemia linfocítica crónica, cáncer colorrectal, cáncer de esófago, cáncer hepatocelular, leucemia linfoblástica, linfoma folicular, neoplasias linfoides originadas en los linfocitos T o en los linfocitos B, melanoma, leucemia mielógena, mieloma, cáncer oral, cáncer de ovario, cáncer de pulmón no microcítico, leucemia linfocítica crónica, mieloma, cáncer de próstata, cáncer de pulmón microcítico o cáncer de bazo en un paciente, comprendiendo dicho método administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto del punto 1.

10
15
20
10. Un método para tratar el cáncer de vejiga, cáncer de cerebro, cáncer de mama, cáncer de médula ósea, cáncer de cuello de útero, leucemia linfocítica crónica, cáncer colorrectal, cáncer de esófago, cáncer hepatocelular, leucemia linfoblástica, linfoma folicular, neoplasias linfoides originadas en los linfocitos T o en los linfocitos B, melanoma, leucemia mielógena, mieloma, cáncer oral, cáncer de ovario, cáncer de pulmón no microcítico, leucemia linfocítica crónica, mieloma, cáncer de próstata, cáncer de pulmón microcítico o cáncer de bazo en un paciente, comprendiendo dicho método administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto del punto 1 y una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente terapéutico adicional o de más de un agente terapéutico adicional.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto o una sal terapéuticamente aceptable, donde el compuesto se selecciona entre el grupo que consiste en:

5

- Grupo 1:

4-[4-(3,3-difenilprop-2-enil)piperazin-1-il]-N-[(3-nitrofenil)sulfonil]benzamida
 N-[(2-bromofenil)sulfonil]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)ciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)benzamida;
 10 N-[(3-bromofenil)sulfonil]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)ciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)benzamida;
 N-[(4-bromofenil)sulfonil]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)ciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)benzamida;
 4-[4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il]-N-[(3-nitrofenil)sulfonil]benzamida;
 4-[4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il]-N-(fenilsulfonil)benzamida;
 2-(benciloxi)-4-[4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il]-N-[(3-nitrofenil)sulfonil]benzamida;
 15 4-[4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il]-N-N-[(3-nitrofenil)sulfonil]-2-(2-feniletoksi)benzamida;
 4-[4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il]-N-[(3-nitrofenil)sulfonil]-2-fenoxibenzamida;
 4-[4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il]-2-fenoxi-N-(fenilsulfonil)benzamida;
 N-[(4-bromofenil)sulfonil]-4-[4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il]benzamida;
 4-[4-(1,1'-bifenil-4-ilmetil)-3-isopropilpiperazin-1-il]-N-(fenilsulfonil)benzamida;
 20 4-[4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il]-N-[(3-nitrofenil)sulfonil]-2-(fenilitio)benzamida;
 2-(bencilamino)-4-[4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il]-N-[(3-nitrofenil)sulfonil]benzamida;
 2-bencil-4-[4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il]-N-[(3-nitrofenil)sulfonil]benzamida;
 4-[4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il]-N-[(4-nitrofenil)sulfonil]benzamida;
 4-[4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il]-N-[(4-hidroxifenil)sulfonil]benzamida;
 25 4-[4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il]-N-[(3-nitrofenil)sulfonil]-2-(2-feniletil)benzamida;
 4-[4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il]-N-[(4-fluorofenil)sulfonil]benzamida;
 4-[4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il]-N-[(3-fluorofenil)sulfonil]benzamida;
 4-[4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il]-N-[(3-nitrofenil)sulfonil]-2-(fenilsulfonil)benzamida;
 4-[4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il]-N-[(4-nitrofenil)sulfonil]-2-fenoxibenzamida;
 30 4-[4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il]-N-[(3-fluorofenil)sulfonil]-2-fenoxibenzamida;
 4-[4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il]-N-[(4-fluorofenil)sulfonil]-2-fenoxibenzamida;
 4-[4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il]-2-metoxi-N-[(3-nitrofenil)sulfonil]benzamida;
 4-[4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il]-N-[(3-nitrofenil)sulfonil]-2-(fenilsulfonil)benzamida;
 4-[4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il]-N-[(4-cloro-3-nitrofenil)sulfonil]-2-fenoxi-benzamida;
 35 4-[4-[(4'-cloro-3-[2-(dimetilamino)etoxi]-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il]-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-[(3-nitrofenil)-sulfonil]benzamida; y
 4-[4-[(4'-cloro-3-[2-(dimetilamino)etoxi]-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il]-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-(fenilsulfonil)-benzamida;

40 y

- Grupo 2:

4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-[(3-nitrofenil)-sulfonil]benzamida;
 45 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-(fenilsulfonil)-benzamida;
 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[(3-cianofenil)sulfonil]-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[(3-clorofenil)sulfonil]-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida;
 50 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[(3-fluorofenil)sulfonil]-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-(2-naftilsulfonil)-benzamida;
 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-(isoquinolin-5-ilsulfonil)benzamida;
 4-[4-[(4'-clorobifenil-2-il)metil]piperazin-1-il]-N-[(2-cloropiridin-3-il)sulfonil]benzamida;
 4-[4-[(4'-clorobifenil-2-il)metil]piperazin-1-il]-N-[(3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il)sulfonil]benzamida;
 4-[4-[(4'-clorobifenil-2-il)metil]piperazin-1-il]-N-[(6-cloro-1,1-dioxido-2H-1,2,4-benzotiadiazin-7-il)sulfonil]-benzamida;
 60 4-[4-[(4'-clorobifenil-2-il)metil]piperazin-1-il]-N-[(5-[etil(trifluoroacetil)amino]-1-naftil)sulfonil]benzamida;
 4-[4-[(4'-clorobifenil-2-il)metil]piperazin-1-il]-N-[(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)sulfonil]-benzamida; y
 4-[4-[(4'-clorobifenil-2-il)metil]piperazin-1-il]-N-[(2-oxo-2H-cromen-6-il)sulfonil]benzamida.

65

2. El compuesto o sal terapéuticamente aceptable de la reivindicación 1, donde el compuesto es

4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-[(3-nitrofenil)sulfonyl]-benzamida.

- 5 3. Una composición para tratar cáncer de vejiga, cáncer de cerebro, cáncer de mama, cáncer de médula ósea, cáncer de cuello de útero, leucemia linfocítica crónica, cáncer colorrectal, cáncer de esófago, cáncer hepatocelular, leucemia linfoblástica, linfoma folicular, una neoplasia linfoide originada en los linfocitos T o en los linfocitos B, melanoma, leucemia mielógena, mieloma, cáncer oral, cáncer de ovario, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de próstata, cáncer de pulmón microcítico o cáncer de bazo, comprendiendo dicha composición un excipiente y una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de la reivindicación 1 o 2.
- 10 4. El compuesto o la sal terapéuticamente aceptable de la reivindicación 1 o 2 para su uso en el tratamiento del cáncer de vejiga, cáncer de cerebro, cáncer de mama, cáncer de médula ósea, cáncer de cuello de útero, leucemia linfocítica crónica, cáncer colorrectal, cáncer de esófago, cáncer hepatocelular, leucemia linfoblástica, linfoma folicular, una neoplasia linfoide originada en los linfocitos T o en los linfocitos B, melanoma, leucemia mielógena, mieloma, cáncer oral, cáncer de ovario, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de próstata, cáncer de pulmón microcítico o cáncer de bazo en un paciente.
- 15