

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 537 762**

51 Int. Cl.:

**C07D 261/02** (2006.01)

**C07D 413/12** (2006.01)

**A61K 31/4155** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.11.2007 E 07840052 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.04.2015 EP 2094673**

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

30 Prioridad:

**15.11.2006 US 600332**

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

**11.06.2015**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**CASTRO, ALFREDO C.;  
HOLSON, EDWARD B.;  
HOPKINS, BRIAN T.;  
KONEY, NII O.;  
SNYDER, DANIEL A. y  
TIBBITTS, THOMAS T.**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

**ES 2 537 762 T3**

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

## DESCRIPCIÓN

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

5 **Campo de la invención**

La invención se encuentra en el campo de los agentes terapéuticos para el cáncer. Específicamente, la presente invención se encuentra en el campo de los agentes terapéuticos para el cáncer que promueven la apoptosis en células tumorales usando análogos de isoxazolidina. Los compuestos de isoxazolidina de la invención se unen a proteínas Bcl y bloquean la función anti-apoptótica de Bcl en células cancerosas y tejido tumoral que expresan proteínas Bcl. Los compuestos, y composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos, pueden usarse en el tratamiento de la enfermedad cancerosa bien solos o en combinación con agentes quimioterapéuticos u otros fármacos.

15 **Antecedentes de la invención**

La apoptosis, o muerte celular programada, es importante para el desarrollo embriológico/anatómico normal, la defensa del hospedador y la supresión de la oncogénesis. La regulación defectuosa de la apoptosis se ha implicado en el cáncer y otras muchas enfermedades humanas que son el resultado de un desequilibrio entre el proceso de la división celular y la muerte celular. Originalmente, Bcl-2 se identificó en el punto de rotura cromosómico de linfomas de células B que portan t(14;18) y pertenece a una familia creciente de proteínas que regulan la apoptosis. (Gross, A; McDonnell, JM; Korsmeyer, S. J. BCL-2 family members and the mitochondria in apoptosis. *Genes & Development* 1999, 13, 1899-1911, Cory, S.; Huang, D.C.S.; Adams, J.M. The Bcl-2 family: roles in cell survival and oncogenesis. *Oncogene*, 2003 22, 8590-8607. Danial, N.N.; Korsmeyer, S. J. Cell death: Critical control points. *Cell* 2004, 116, 205-218. Chao, D. T.; Korsmeyer, S. J. Bcl-2 family: regulators of cell death. *Annu. Rev. Immunol.* 1998, 16, 395-419). Apoptosis, Christopher Potten, James Wilson, Cambridge University Press, 2004). La familia de proteínas de Bcl-2 incluyen moléculas antiapoptóticas, tales como Bcl-2 y Bcl-XL, y moléculas pro-apoptóticas, tales como Bax, Bak, Bid y Bad. Bcl-2 contribuye a la progresión celular del cáncer previniendo la regeneración celular normal causada por los mecanismos fisiológicos de muerte celular. La sobreexpresión de Bcl-2 se ha observado en el 70 % de los cánceres de mama y muchas otras formas de cáncer (Buolaniwini, J. K. Novel anticancer drug discovery. *Curr. Opin. Chem. Biol.* 1999, 3, 500-509). Los niveles de expresión de proteínas Bcl-2 también se correlacionan con la resistencia a un amplio espectro de fármacos quimioterapéuticos y a la terapia con radiación  $\gamma$  (Reed, J. C.; Miyashita, T.; Takayama, S.; Wang, H.-G.; Sato, T.; Krajewski, S.; Aime-Sempe, C.; Bodrug, S.; Kitada, S.; Hanada, M. Bcl-2 family proteins: Regulators of cell-death involved in the pathogenesis of cancer and resistance to therapy. *J. Cell. Biochem.* 1996, 60, 23-32; Reed, J. C. Bcl-2 family proteins: strategies for overcoming chemoresistance in cancer. *Advances in Pharmacology* 1997, 41, 501-553; Strasser, A.; Huang, D. C. S.; Vaux, D. L. The role of the Bcl-2/ced-9 gene family in cancer and general implications of defects in cell death control for tumorigenesis and resistance to chemotherapy. *Biochem. Biophys. Acta* 1997,1333, F151-F189. DiPaola, R. S.; Aisner, J. Overcoming Bcl-2- and p53-mediated resistance in prostate cancer. *Semin. Oncol.* 1999, 26, 112-116).

Los miembros de la familia Bcl-2 de proteínas representan reguladores clave de la apoptosis, con función proapoptótica (por ejemplo, Bax, Bak, Bid, Bim, Noxa, Puma) y función anti-apoptótica (por ejemplo, Bcl-2, Bcl-xL, Mcl-1). La dimerización selectiva y competitiva entre miembros pro y anti-apoptóticos de la familia determina el destino de una célula dados estímulos pro-apoptóticos. Aunque los papeles precisos de Bcl-2 y Bcl-xL en el cáncer no se entienden por completo, hay varias líneas de pruebas que sugieren que Bcl-2 y Bcl-xL no solo contribuyen a la progresión del cáncer previniendo la regeneración celular normal, pero también juegan un papel en la resistencia de las células cancerosas a los tratamientos actuales contra el cáncer. La sobreexpresión experimental de Bcl-2 (Bcl-xL) hace a las células cancerosas resistentes a un amplio espectro de agentes quimioterapéuticos y a la radiación (Bcl-2 family proteins: Regulators of cell-death involved in the pathogenesis of cancer and resistance to therapy. *J. Cell. Biochem.* 1996, 60, 23-32; Reed, J. C). Bcl-2 y/o Bcl-xL se sobreexpresan en más del 50 % de todos los tumores, tal como se muestra a continuación (de Wang, S.; Yang, D.; Lippman, M.E. Targeting Bcl-2 and Bcl-xL with nonpeptidic small-molecule antagonists. *Seminars in Oncology*, 2003, 5, 133-142).

Tipo de cáncer	Sobreexpresión de Bcl-2 (%)	Sobreexpresión de Bcl-xL (%)
Próstata	20-40	100
resistente a hormonas	80-100	-
Mama	60-80	40-60
De pulmón no microcítico	20-40	-
De pulmón microcítico	60-80	-
Colorrectal	50-100	83
Melanoma	65	90

Tipo de cáncer	Sobreexpresión de Bcl-2 (%)	Sobreexpresión de Bcl-xL (%)
Mieloma múltiple (en recaída)	-	77
De cabeza y cuello	13	52-75
Pancreático	23	90
Carcinoma hepatocelular	-	80

Los enfoques biológicos para modular la función de Bcl-2 usando oligonucleótidos antisentido o anticuerpos monocatenarios han demostrado potenciar la quimiosensibilidad de células tumorales (Ziegler, A.; Luedke, G. H.; Fabbro, D.; Altmann, K. H.; Stahel, R. A.; Zangemeister-Wittke, U. Induction of apoptosis in small-cell lung cancer cells by an antisense oligodeoxynucleotide targeting the Bcl-2 coding sequence. *J. Natl. Cancer. Inst.* 1997, 89, 1027-1036; Webb, A.; Cunningham, D.; Cotter, F.; Clarke, P. A.; Di Stefano, F.; Ross, P.; Corpo, M.; Dziewanowska, Z. Bcl-2 antisense therapy in patients with non-hodgkin lymphoma. *Lancet* 1997, 349, 1137-1141; Cotter, F. E. Phase I clinical and pharmacokinetic study of Bcl-2 antisense oligonucleotide therapy in patients with non-hodgkin's lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2000, 18, 1812-1823; Piche, A.; Grim, J.; Rancourt, C.; Gomez-Navarro, J.; Reed, J. C.; Curiel, D. T. Modulation of Bcl-2 protein levels by an intracellular anti- Bcl-2 single-chain antibody increases drug-induced cytotoxicity in the breast cancer cell line MCF-7. *Cancer Res.* 1998, 58, 2134-2140).

Se ha demostrado que un oligonucleótido antisentido (G3139) (Raynaud, F. I.; Orr, R. M.; Goddard, P. M.; Lacey, H. A.; Lancashire, H.; Judson, I. R.; Beck, T.; Bryan, B.; Cotter, F. E. Pharmacokinetics of G3139, a phosphorothioate oligodeoxynucleotide antisense to Bcl-2, after intravenous administration or continuous subcutaneous infusion to mice. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1997, 281,420-427), diseñado para hibridar con la secuencia de ARNm de Bcl-2, inhibe la expresión de Bcl-2, induce la apoptosis e inhibe el crecimiento celular en células de cáncer de mama humano que tienen sobreexpresión de Bcl-2 (Chen, H. X., Marchall, J. L., Trocky, N., Baidas, S., Rizvi, N., Ling, Y., Bhagava, P., Lippman, M. E., Yang, D., y Hayes, D. F. A Phase I study of Bcl-2 antisense G3139 (Genta) and weekly docetaxel in patients with advanced breast cancer and other solid tumors. *Proceedings of American Society of Clinical Oncology*, 2000). De manera importante, se observaron efectos sinérgicos y la completa regresión tumoral *in vivo* en los tratamientos combinados de G3139 con docetaxel. Por tanto, Bcl-2 representa una diana elevadamente atractiva para el desarrollo de una nueva terapia para el tratamiento de diversas formas de cáncer.

Las limitaciones asociadas con el uso de moléculas grandes, tales como oligonucleótidos, proteínas y polipéptidos, como agentes terapéuticos incluyen una pobre disponibilidad oral, poca estabilidad *in vivo*, y un coste elevado. Los agentes terapéuticos más deseables serían moléculas pequeñas no peptídicas, permeables a células que se unen a Bcl-2 y bloquean la función anti-apoptótica en el cáncer y promueven la muerte celular en tumores.

Varias moléculas pequeñas han demostrado que inhiben la función de Bcl-2. Por ejemplo, se demostró que las sulfonamidas de acilo inhiben la función de Bcl-2 y Bcl-xL en ensayos bioquímicos e *in vitro*. *Nature* (2005) 435, 677-681. Sin embargo, existe la necesidad de moléculas orgánicas pequeñas adicionales que se unan a Bcl-2 y bloqueen su función anti-apoptótica en el cáncer y promueven la muerte celular en tumores. La presente invención cumple esta necesidad y tiene otras ventajas relacionadas.

### Sumario de la invención

Un aspecto de la presente invención se refiere a compuestos de isoxazolidina. En determinadas casos, el átomo de nitrógeno del anillo de isoxazolidina está unido a un grupo aralquilo sustituido. En determinadas casos, el grupo aralquilo sustituido es un grupo bencilo sustituido. En determinadas casos, el anillo de isoxazolidina está sustituido con un grupo hidroximetilo o hidroxietilo. En determinadas casos, el anillo de isoxazolidina está sustituido con un grupo hidroximetilo y un hidroxietilo. En determinadas casos, el anillo de isoxazolidina está sustituido con un grupo amida. La presente invención proporciona además sales farmacéuticamente activas de los compuestos de isoxazolidina anteriormente mencionados. Otro aspecto de la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de isoxazolidina de la invención. Otro aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto de isoxazolidina de la invención, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, solo o en combinación con otros agentes para su uso en un método para tratar el cáncer. Específicamente, la invención proporciona un compuesto de isoxazolidina de la invención para su uso en un método terapéutico que comprende tratar una afección caracterizada por la proliferación patológica de células de mamífero, tales como células tumorales, (por ejemplo, cáncer de mama y leucemia mieloide), administrando a un mamífero o a un ser humano afectado con dicha afección una cantidad eficaz de dicho compuesto. En determinadas casos, el compuesto de la presente invención se administra con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

### Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere generalmente a compuestos de isoxazolidina útiles para tratar el cáncer. Los compuestos de isoxazolidina de la invención se unen a una o más proteínas Bcl y bloquean la función anti-apoptótica

de Bcl en células cancerosas y tejido tumoral que expresa la proteína Bcl. En determinadas realizaciones, determinados compuestos de la invención inhiben de manera selectiva la actividad anti-apoptótica de solo un miembro de la subfamilia de Bcl-2 de proteínas anti-apoptóticas. Los compuestos de isoxazolidina de la invención pueden usarse para tratar a un paciente que padece una enfermedad relacionada con Bcl. En determinadas casos, los compuestos de isoxazolidina de la invención se usan para tratar a un paciente que padece cáncer. Los compuestos de isoxazolidina de la invención pueden administrarse a un paciente en forma de una composición farmacéutica. La composición farmacéutica comprende un compuesto de isoxazolidina de la invención y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. En determinadas casos, la composición farmacéutica comprende un compuesto de isoxazolidina de la invención, un agente quimioterapéutico, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. En determinadas casos, el agente quimioterapéutico es Docetaxel, Paclitaxel, cisplatino, 5-FU, Doxorubicina, epipodofilotoxina, camptotecina, 17-AAG, o ciclofosfamida.

#### Síntesis de compuestos de isoxazolidina

Los compuestos de isoxazolidina de la invención pueden prepararse usando una reacción de cicloadición de [3+2] entre una nitrona y un alqueno. El sustrato de nitrona y el alqueno pueden contener grupos funcionales adecuados para la derivatización química después de la síntesis del núcleo de la isoxazolidina. En determinadas casos, se añade un ácido de Lewis a la reacción. En una realización preferida, el ácido de Lewis es  $Ti(Oi-Pr)_4$ . En determinadas casos, la mezcla de reacción se somete a radiación de microondas. En general, las reacciones objeto se llevan a cabo en un medio de reacción líquido, pero pueden llevarse a cabo en un soporte sólido. Las reacciones pueden llevarse a cabo en un disolvente aprótico, preferentemente uno en el que los ingredientes de reacción sean sustancialmente solubles. Los disolventes adecuados incluyen éteres, tales como éter de dietilo, 1,2-dimetoxietano, diglime, metil éter de *t*-butilo, tetrahidrofurano y similares; disolventes halogenados, tales como cloroformo, diclorometano, dicloroetano, clorobenceno, tetracloruro de carbono, y similares; disolventes de hidrocarburo alifáticos o aromáticos, tales como benceno, xileno, tolueno, hexano, pentano y similares; ésteres y cetonas, tales como acetato de etilo, acetona, y 2-butanona; disolventes polares apróticos, tales como acetonitrilo, dimetilsulfóxido, dimetilformamida, piridina, y similares; o combinaciones de dos o más disolventes. Las reacciones pueden llevarse a cabo a una variedad de temperaturas. En general, las reacciones llevadas a cabo a temperaturas más bajas tardarán más en completarse. En determinadas casos, la reacción de cicloadición se lleva a cabo en el intervalo de aproximadamente 15 °C a aproximadamente 60 °C. En determinadas casos, la reacción de cicloadición se lleva a cabo en el intervalo de aproximadamente 15 °C a aproximadamente 30 °C. En determinadas casos, la reacción de cicloadición se lleva a cabo en el intervalo de aproximadamente 80 °C a aproximadamente 150 °C. En determinadas casos, la reacción de cicloadición se lleva a cabo en el intervalo de aproximadamente 90 °C a aproximadamente 120 °C. En determinadas casos, la reacción de cicloadición se lleva a cabo en el intervalo de aproximadamente 95 °C a aproximadamente 105 °C. En determinadas casos, la reacción de cicloadición se lleva a cabo usando un sustrato unido a un soporte sólido. Después de la síntesis del núcleo de isoxazolidina, el compuesto de isoxazolidina puede derivarse usando una variedad de reacciones de funcionalización conocidas en la técnica. Los ejemplos representativos incluyen reacciones de acoplamiento de paladio a alquenaluros o haluros de arilo, oxidaciones, reducciones, reacciones con nucleófilos, reacciones con electrófilos, reacciones pericíclicas, instalación de grupos protectores, retirada de grupos protectores, y similares.

#### Análisis de actividad biológica

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

##### *Ensayo de unión a Bcl-2*

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

##### Ensayos basados en células

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

Los inhibidores de Bcl-2 han demostrado ser activos contra una serie de líneas celulares de cáncer como agente único, incluyendo, pero sin limitación, cáncer de mama (documento US 2003/0119894, solicitudes PCT publicadas WO

02/097053 y WO 02/13833), linfomas (Nature (2005) 435, 677-681), cáncer microcítico de pulmón (Nature (2005) 435, 677-681), cáncer de cabeza y cuello (solicitud PCT publicada WO 02/097053), y leucemias (solicitud PCT publicada WO 02/13833).

5 Los inhibidores de Bcl-2 han demostrado ser activos contra una serie de líneas celulares de cáncer en combinación con otros agentes anticáncer y radiación, incluyendo, pero sin limitación, cáncer de mama (con docetaxel, publicación PCT publicada WO 02/097053), cáncer de próstata (con docetaxel, publicación PCT publicada WO 02/097053),  
 10 cáncer de cabeza y cuello (con docetaxel, publicación PCT publicada WO 02/097053), y cáncer de pulmón no microcítico (con paclitaxel, Nature (2005) 435, 677-681). Además de los agentes quimioterapéuticos de combinación anteriormente mencionados, los inhibidores de molécula pequeña de proteínas Bcl-2 muestran sinergia con otros  
 15 agentes anticáncer, incluyendo, pero sin limitación, etopósido, doxorubicina, cisplatino, paclitaxel, y radiación (Nature (2005) 435, 677-681).

Métodos de terapia y tratamiento

15 La presente solicitud describe métodos para tratar y reducir la gravedad del cáncer así como de otros trastornos y afecciones mediadas por Bcl.

20 Los cánceres o enfermedades neoplásicas y trastornos relacionados que pueden tratarse mediante la administración de compuestos y composiciones de la presente invención, incluyen, pero sin limitación, aquellos listados en la Tabla 1 (para una revisión de dichos trastornos, véase Fishman et al., 1985, Medicine, 2ª Ed., J. B. Lippincott Co., Philadelphia):

TABLA 1	
CÁNCERES Y TRASTORNOS NEOPLÁSICOS	
Leucemia	
	leucemia aguda
	leucemia linfocítica aguda
	leucemia mielocítica aguda
	mieloblástica
	promielótica
	mielomonocítica
	monocítica
	eritroleucemia
	leucemia crónica
	leucemia mielocítica (granulocítica) crónica
	leucemia linfocítica crónica
Policitemia vera	
Linfoma	
	Enfermedad de Hodgkin
	Enfermedad no de Hodgkin
Mieloma múltiple	
Macroglobulinemia de Waldenstrom	
Enfermedad de la cadena pesada	
Tumores sólidos	
	sarcomas y carcinomas
	fibrosarcoma
	mixosarcoma
	liposarcoma
	condrosarcoma
	sarcoma osteogénico
	cordoma
	angiosarcoma
	linfangiosarcoma
	linfangioendoteliosarcoma
	sinovioma
	mesotelioma
	tumor de Ewing
	leiomiosarcoma
	rabdomiosarcoma
	carcinoma de colon
	cáncer de páncreas

CÁNCERES Y TRASTORNOS NEOPLÁSICOS

cáncer de mama  
 cáncer de ovario  
 cáncer de próstata  
 carcinoma de células escamosas  
 carcinoma de células basales  
 adenocarcinoma  
 carcinoma de las glándulas sudoríparas  
 carcinoma de las glándulas sebáceas  
 carcinoma papilar  
 adenocarcinomas papilares  
 cistadenocarcinoma  
 carcinoma medular  
 carcinoma broncogénico  
 carcinoma de células renales  
 hepatoma  
 carcinoma del conducto biliar  
 coriocarcinoma  
 seminoma  
 carcinoma embrionario  
 tumor de Wilms  
 cáncer de cuello de útero  
 cáncer uterino  
 tumor testicular  
 carcinoma de pulmón  
 carcinoma microcítico de pulmón  
 carcinoma de vejiga  
 carcinoma epitelial  
 glioma  
 astrocitoma  
 meduloblastoma  
 craneofaringioma  
 ependimoma  
 pinealoma  
 hemangioblastoma  
 neuroma acústico  
 oligodendroglioma  
 meningioma  
 melanoma  
 neuroblastoma  
 retinoblastoma

5 En una realización preferida, los compuestos de la presente invención se usan para tratar cáncer incluyendo, pero sin limitación linfomas (preferentemente, linfoma folicular, linfoma difuso de linfocitos B grandes, linfoma de células del manto, leucemia linfocítica crónica), cáncer de próstata (más preferentemente insensible a hormonas), cáncer de mama (preferentemente positivo a receptor de estrógenos), neuroblastoma, carcinoma colorrectal, de endometrio, ovárico, de pulmón (preferentemente microcítico), hepatocelular, mieloma múltiple, cáncer de cabeza y cuello o testicular (preferentemente de células germinales).

Tratamiento del cáncer en combinación con quimioterapia o radioterapia

10 En determinadas realizaciones, uno o más compuestos de la presente invención se usan para tratar o prevenir el cáncer o enfermedades neoplásicas en combinación con uno o más agentes anticáncer, quimioterapéuticos incluyendo, pero sin limitación, metotrexato, taxol, mercaptopurina, tioguanina, hidroxurea, citarabina, ciclofosfamida, ifosfamida, nitrosoureas, cisplatino, carboplatino, mitomicina, dacarbazina, procarbicina, etopósidos, prednisolona,  
 15 dexametasona, citarabina, campatecinas, bleomicina, doxorubicina, idarrubicina, daunorrubicina, dactinomicina, plicamicina, mitoxantrona, asparaginasa, vinblastina, vincristina, vinorelbina, paclitaxel, y docetaxel. En una realización preferida, uno o más compuestos de la presente invención se usan para tratar o prevenir el cáncer o enfermedades neoplásicas en combinación con uno o más agentes quimioterapéuticos u otros agentes anticáncer  
 20 incluyendo, sin limitación, aquellos presentados en la Tabla 2.

TABLA 2

<u>AGENTES QUIMIOTERAPÉUTICOS Y OTROS AGENTES ANTICÁNCER</u>	
Radiación:	radiación y
<u>Agentes alquilantes</u>	
Mostazas de nitrógeno:	ciclofosfamida ifosfamida trofosfamida Clorambucilo Estramustina melfalano
Nitrosoureas:	carmustina (BCNU) Lomustina (CCNU)
Alquilsulfonatos	busulfán Treosulfán
Triazenos:	Dacarbazina
Compuestos que contienen platino:	Cisplatino carboplatino oxaplatino
<u>Alcaloides de plantas</u>	
Alcaloides de la vinca:	vincristina Vinblastina vindesina vinorelbina
Taxoides:	paclitaxel Docetaxel
<u>Inhibidores de ADN topoisomerasa</u>	
Epipodofilinas:	etopósido Tenipósido Topotecán 9-aminocamptotecina camptoirinotecán crisnatol
<u>mitomicinas</u>	
Mitomicina C	Mitomicina C
Antimetabolitos	
Antifolatos:	
inhibidores de DHFR:	metotrexato Trimetrexato
Inhibidores de IMP deshidrogenasa:	ácido micofenólico Tiazofurina Ribavirina EICAR
Inhibidores de la reductasa de ribonucleótidos:	hidroxiurea deferoxamina
<u>Análogos de pirimidina:</u>	
Análogos de uracilo	5-fluorouracilo Floxuridina Doxifluridina Ratitrexed capecitabina
Análogos de citosina	citarabina (ara C) Arabinósido de citosina fludarabina
Análogos de purina:	mercaptopurina Tioguanina

---

AGENTES QUIMIOTERAPÉUTICOS Y OTROS AGENTES ANTICÁNCER

---

Terapias hormonales:

Antagonistas de receptores:

Antiestrógenos	Tamoxifeno Raloxifeno megestrol
Agonistas de LHRH:	goserelina Acetato de leuprolida
Antiandrógenos:	flutamida bicalutamida
<u>Retinoides/deltoides</u>	
Análogos de vitamina D3:	EB 1089 CB 1093 KH 1060
Terapias fotodinámicas:	vertoporfina (BPD-MA) ftalocianina Fotosensibilizador Pc4 Desmetoxi-hipocrelina A (2BA-2-DMHA)
Citocinas:	Interferón $\alpha$ Interferón $\gamma$ Factor de necrosis tumoral
<u>Otros:</u>	
Inhibidores de isoprenilación:	Lovastatina
Neurotoxinas dopaminérgicas:	ión de 1-metil-4-fenilpiridinio
Inhibidores del ciclo celular:	estaurosporina
Actinomicinas:	Actinomicina D Dactinomicina
Bleomicinas:	bleomicina A2 Bleomicina B2 Peplomicina
Antraciclinas:	daunorrubicina Doxorrubicina (adriamicina) Idarrubicina Epirubicina Pirarubicina Zorrubicina Mitoxantrona
Inhibidores de MDR:	Verapamilo
Inhibidores de ATPasa de $\text{Ca}^{2+}$ :	tapsigargina
Anticuerpos	Avastina Erbitux Rituxano
<u>Otros</u>	Prednisolona Imatinib Talidomida Lenalidomida Bortezomib Gemcitabina Erlotinib Gefitinib Sorafenib Sutinib

---

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

5

10

También, por lo general, los compuestos de la presente invención y el agente quimioterapéutico no tienen por qué administrarse en la misma composición farmacéutica, y puede, debido a las diferentes características físicas y químicas, tener que administrarse por rutas distintas. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención pueden administrarse por vía intravenosa para generar y mantener buenos niveles en sangre, mientras que el agente quimioterapéutico puede administrarse por vía oral. La determinación del modo de administración y de que la administración sea aconsejable, en los casos posibles, en la misma composición farmacéutica, se encuentra dentro del conocimiento del médico experto. La administración inicial puede efectuarse de acuerdo con protocolos establecidos conocidos en la materia, y después, basándose en los efectos observados, la dosificación, modos de administración y tiempos de administración pueden modificarse por el médico experto.

La selección particular de agente quimioterapéutico o radiación dependerá del diagnóstico de los médicos tratantes y su juicio de la afección del paciente y del protocolo de tratamiento adecuado.

Un compuesto de la presente invención, y un agente terapéutico y/o radiación pueden administrarse concurrentemente (por ejemplo, de manera simultánea, esencialmente simultánea o en el mismo protocolo de tratamiento) o secuencialmente, dependiendo de la naturaleza de la enfermedad proliferativa, el estado del paciente, y de la selección de agente quimioterapéutico y/o radiación a administrar en conjunción (es decir, en un solo protocolo de tratamiento) con un compuesto de la presente invención.

Si un compuesto de la presente invención, y el agente quimioterapéutico y/o radiación no se administran de manera simultánea o esencialmente de manera simultánea, el orden óptimo de administración del compuesto de la presente invención, y del agente quimioterapéutico y/o radiación, pueden ser diferentes para diferentes tumores. Por lo tanto, en determinadas situaciones, el compuesto de la presente invención puede administrarse primero seguido de la administración del agente quimioterapéutico y/o radiación; y en otras situaciones, el agente quimioterapéutico y/o radiación pueden administrarse primero seguidos de la administración de un compuesto de la presente invención. Esta administración alterna puede repetirse durante un solo protocolo de tratamiento. La determinación del orden de administración, y del número de repeticiones de la administración de cada agente terapéutico durante un protocolo de tratamiento se encuentra dentro de las capacidades del médico experto después de la evaluación de la enfermedad que se esté tratando y del estado del paciente. Por ejemplo, el agente quimioterapéutico y/o la radiación pueden administrarse en primer lugar, especialmente si es un agente citotóxico, y después continuarse el tratamiento con la administración de un compuesto de la presente invención seguido, cuando se determine ventajoso, de la administración del agente quimioterapéutico y/o radiación, y así sucesivamente hasta que se complete el protocolo de tratamiento.

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

#### Definiciones

Por conveniencia, determinados términos empleados en la memoria descriptiva, ejemplos, y reivindicaciones adjuntas se recogen aquí.

Las expresiones "coadministración" y "coadministrar" se refieren tanto a la administración concurrente (administración de dos o más agentes terapéuticos a la vez) y administración variada en el tiempo (administración de uno o más agentes terapéuticos a un tiempo diferente del de la administración de un agente o agentes terapéuticos adicionales), siempre que los agentes terapéuticos estén presente en el paciente hasta cierto punto a la vez.

El término "heteroátomo", tal como se usa en el presente documento significa un átomo de cualquier elemento distinto de carbono o hidrógeno. Los heteroátomos preferidos son boro, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre y selenio.

El término "alquilo" se refiere al radical de grupos alifáticos saturados, incluyendo grupos alquilo de cadena lineal, grupos alquilo de cadena ramificada, grupos cicloalquilo (alíclicos), grupos cicloalquilo sustituidos con alquilo, y grupos alquilo sustituidos con cicloalquilo. En realizaciones preferidas, un alquilo de cadena lineal o ramificada tiene 30 o menos átomos de carbono en su estructura (por ejemplo, C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub> para la cadena lineal, C<sub>3</sub>-C<sub>30</sub> para la cadena ramificada), y más preferentemente 20 o menos. Del mismo modo, los cicloalquilo preferidos tienen 3-10 átomos de carbono en su estructura de anillo, y tienen más preferentemente 5, 6 o 7 carbonos en la estructura de anillo.

A menos que se especifique el número de carbonos de otro modo, "alquilo inferior", tal como se usa en el presente documento significa un grupo alquilo, como se ha definido anteriormente, pero que tiene de uno a diez carbonos, más preferentemente de uno a seis átomos de carbono en su estructura. Del mismo modo, "alqueno inferior" y "alquino inferior" tienen longitudes de cadena similares. Los grupos alquilo preferidos son alquilo inferior. En realizaciones preferidas, un sustituyente designado en el presente documento como alquilo es alquilo inferior.

El término "haloalquilo", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo donde cualquiera de 1

a todos los hidrógenos se han sustituido por un haluro. Un "perhaloalquilo" es donde todos los hidrógenos se han sustituido con un haluro.

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

Los términos "alqueno" y "alquino" se refieren a grupos alifáticos insaturados análogos en longitud y posible sustitución a los alquilos descritos anteriormente, pero que contienen al menos un enlace doble o triple, respectivamente.

10 El término "arilo", tal como se usa en el presente documento incluye grupos aromáticos de un solo anillo de 5, 6 y 7 miembros que pueden incluir desde cero hasta cuatro heteroátomos, por ejemplo, benceno, antraceno, naftaleno, pireno, pirrol, furano, tiofeno, imidazol, oxazol, tiazol, triazol, pirazol, piridina, pirazina, piridazina y pirimidina, y similares. Aquellos grupos arilo que tienen heteroátomos en la estructura de anillo también pueden citarse como "heterociclos de arilo" o "heteroaromáticos". El anillo aromático puede sustituirse en una o más posiciones de anillo con sustituyentes tales como los descritos anteriormente, por ejemplo, halógeno, azida, alquilo, aralquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, hidroxilo, alcoxilo, amino, nitro, sulfhidrilo, imino, amido, fosfonato, fosfinato, carbonilo, carboxilo sililo, éter, alquiltio, sulfonilo, sulfonamido, cetona, aldehído, éster, heterociclilo, restos aromáticos o heteroaromáticos, -CF<sub>3</sub>, -CN, o similares. El término "arilo" también incluye sistemas de anillo policíclicos que tienen dos o más anillos cíclicos en los que dos o más carbonos son comunes a dos anillos adyacentes (los anillos son "anillos condensados") en los que al menos uno de los anillos es aromático, por ejemplo, los otros anillos cíclicos pueden ser cicloalquilos, cicloalquenos, cicloalquinos, arilos y/o heterociclicos.

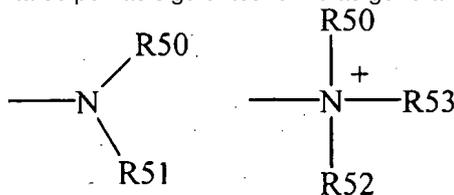
25 Los términos *orto*, *meta* y *para* se aplican a bencenos 1,2-, 1,3- y 1,4-disustituidos, respectivamente. Por ejemplo, los nombres 1,2-dimetilbenceno y orto-dimetilbenceno son sinónimos.

30 Los términos "heterociclilo" o "grupo heterocíclico" se refieren a estructuras de anillo de 3 a 10 miembros, más preferentemente, anillos de 3 a 7 miembros, cuyas estructuras de anillo incluyen de uno a cuatro heteroátomos. Los heterociclos también pueden ser policiclicos. Los grupos heterociclo incluyen, por ejemplo, tiofeno, tiantreno, furano, pirano, isobenzofurano, cromoeno, xanteno, fenoxatiina, pirrol, imidazol, pirazol, isotiazol, isoxazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, indolizina, isoindol, indol, indazol, purina, quinolizina, isoquinolina, quinolina, ftalazina, naftiridina, quinoxalina, quinazolina, cinocilina, pteridina, carbazol, carbolina, fenantridina, acridina, pirimidina, fenantrolina, fenacina, fenarsazina, fenotiazina, furazano, fenoxacina, pirrolidina, oxolano, tiolano, oxazol, piperidina, piperazina, morfolina, lactonas, lactamas, tales como azetidionas y pirrolidinonas, sultamas, sultones, y similares. El anillo heterocíclico puede sustituirse en una o más posiciones con sustituyentes tales como los descritos anteriormente, como por ejemplo, halógeno, alquilo, aralquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, hidroxilo, amino, nitro, sulfhidrilo, imino, amido, fosfonato, fosfinato, carbonilo, carboxilo, sililo, éter, alquiltio, sulfonilo, cetona, aldehído, éster, un heterociclilo, un resto aromático o heteroaromático, -CF<sub>3</sub>, -CN, o similares.

40 Las expresiones "policiclilo" o "grupo policíclico" se refieren a dos o más anillos (por ejemplo, cicloalquilos, cicloalquenos, cicloalquinos, arilos y/o heterociclicos) en los que dos o más carbonos son comunes a dos anillos adyacentes, por ejemplo, los anillos son "anillos condensados". Cada uno de los anillos del policiclo puede sustituirse con dichos sustituyentes descritos anteriormente, como por ejemplo, halógeno, alquilo, aralquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, hidroxilo, amino, nitro, sulfhidrilo, imino, amido, fosfonato, fosfinato, carbonilo, carboxilo sililo, éter, alquiltio, sulfonilo, cetona, aldehído, éster, un heterociclilo, un resto aromático o heteroaromático, -CF<sub>3</sub>, -CN, o similares.

50 Tal como se usa en el presente documento, el término "nitro" significa -NO<sub>2</sub>; el término "halógeno" denomina -F, -Cl, -Br o -I; el término "sulfhidrilo" significa -SH; el término "hidroxilo" significa -OH; y el término "sulfonilo" significa -SO<sub>2</sub>-.

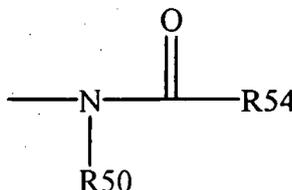
Los términos "amina" y "amino" están reconocidos en la técnica y se refieren a aminas no sustituidas y sustituidas, por ejemplo, un resto que puede representarse por las siguientes fórmulas generales:



55 en las que R50, R51 y R52 representan cada uno independientemente un hidrógeno, un alquilo, un alqueno, - (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-R61, o R50 y R51, en conjunto con el átomo de N al que se unen completan un heterociclo que tiene de 4 a 8 átomos de carbono en la estructura de anillo; R61 representa un arilo, un cicloalquilo, un cicloalqueno, un heterociclo o un policiclo; y m es cero o un entero en el intervalo de 1 a 8. En determinadas realizaciones, solo uno de R50 o R51 puede ser carbonilo, por ejemplo, R50, R51 y el nitrógeno no forman una imida. En otras realizaciones, R50 y R51 (y opcionalmente R52 representan cada uno independientemente un hidrógeno, un alquilo, un alqueno, o -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-R61.

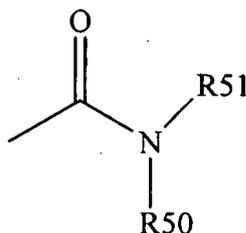
Por lo tanto, el término "alquilamida" incluye un grupo amina, como se ha definido anteriormente, que tiene un alquilo sustituido o no sustituido unido a este, es decir, al menos uno de R50 y R51 es un grupo alquilo.

5 El término "acilamino" está reconocido en la técnica y se refiere a un resto que puede representarse por la fórmula general:



10 en el que R50 es como se define anteriormente, y R54 representa un hidrógeno, un alquilo, un alquenoilo o  $-(CH_2)_m-R61$ , donde m y R61 son como se han definido anteriormente.

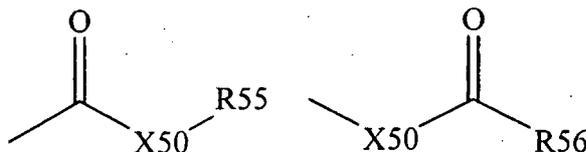
El término "amido" está reconocido en la técnica como un carbonilo sustituido con amina e incluye un resto que puede representarse por la fórmula general:



15 en la que R50 y R51 son como se definen anteriormente. Determinadas realizaciones de la amida en la presente invención no incluirán imidas que puedan ser inestables.

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

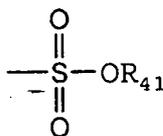
El término "carboxilo" está reconocido en la técnica e incluye restos que pueden representarse por las fórmulas generales:



25 en las que X50 es un enlace o representa un oxígeno o un azufre, y R55 y R56 representan un hidrógeno, un alquilo, un alquenoilo,  $-(CH_2)_m-R61$  o una sal farmacéuticamente aceptable, R56 representa hidrógeno, un alquilo, un alquenoilo o  $-(CH_2)_m-R61$ , donde m y R61 se definen anteriormente. En los casos donde X50 es un oxígeno y R55 o R56 no es hidrógeno, la fórmula representa un "éster". En los casos donde X50 es un oxígeno, y R55 es como se ha definido anteriormente, el resto se cita en el presente documento como un grupo carboxilo, y particularmente cuando R55 es un hidrógeno, la fórmula representa un "ácido carboxílico". En los casos donde X50 es un oxígeno, y R56 es hidrógeno, la fórmula representa un "formato". En general, en los casos donde el átomo de oxígeno de la fórmula anterior está sustituido por azufre, la fórmula representa un grupo "tiocarbonilo". En los casos donde X50 es un azufre y R55 o R56 no es hidrógeno, la fórmula representa un "tioéster". En los casos donde X50 es un azufre y R55 es hidrógeno, la fórmula representa un "ácido tiocarboxílico". En los casos donde X50 es un azufre y R56 es hidrógeno, la fórmula representa un "tioformato". Por otra parte, en los casos donde X50 es un enlace, y R55 no es hidrógeno, la fórmula anterior representa un grupo "cetona". En los casos donde X50 es un enlace, y R55 es hidrógeno, la fórmula anterior representa un grupo "aldehído".

40 Los términos "alcoxilo" o "alcoxi", tal como se usan en el presente documento, se refieren a un grupo alquilo, como se ha definido anteriormente, que tiene un radical de oxígeno unido a este. Los grupos alcoxilo representativos incluyen metoxi, etoxi, propiloxi, *tert*-butoxi y similares. Un "éter" es dos hidrocarburos unidos covalentemente por un oxígeno. Por consiguiente, el sustituyente de un alquilo que hace que ese alquilo sea un éter es o se asemeje a un alcoxilo, tal como puede representarse por uno de -O-alquilo, -O-alquenoilo, -O-alquinilo,  $-O-(CH_2)_m-R_8$ , donde m y  $R_8$  se describen anteriormente.

El término "sulfonato" está reconocido en la técnica e incluye un resto que puede representarse por la fórmula general:



en la que R<sub>41</sub> es un par de electrones, hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, o arilo.

5 Los términos triflilo, tosilo, mesilo, y nonaflilo están reconocidos en la técnica y se refieren a grupos trifluorometanosulfonilo, p-toluenosulfonilo, metanosulfonilo, y nonafluorobutanossulfonilo, respectivamente. Los términos triflato, tosilato, mesilato, y nonaflato están reconocidos en la técnica y se refieren a grupos funcionales de éster de trifluorometanosulfonato, éster de p-toluenosulfonato, éster de metanosulfonato y éster de nonafluorobutanossulfonato y moléculas que contienen a dichos grupos, respectivamente.

El término "carbamoilo" se refiere a -O(C=O)NRR', donde R y R' son independientemente H, grupos alifáticos, grupos arilo o grupos heteroarilo.

15 El término "alquilamino" se refiere a -NHR, donde R es un grupo alquilo.

El término "dialquilamino" se refiere a -NRR', donde tanto R como R' son grupos alquilo.

20 El término "hidroxialquilo" se refiere a -R-OH, donde R es un grupo alifático.

El término "aminoalquilo" se refiere a -R-NH<sub>2</sub>, donde R es un grupo alifático.

El término "alquilaminoalquilo" se refiere a -R-NH-R', donde tanto R como R' son grupos alifáticos.

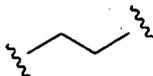
25 El término "dialquilaminoalquilo" se refiere a -R-N(R')-R", donde R, R', y R" son grupos alifáticos.

El término "arilaminoalquilo" se refiere a -R-NH-R', donde R es un grupo alifático y R' es un grupo arilo.

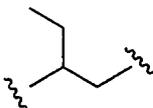
30 El término "oxo" se refiere a un oxígeno de carbonilo (=O).

El término "dirradical" o "bivalente" tal como se usa en el presente documento se usan de manera intercambiable y se refieren a cualquiera de una serie de grupos divalente de grupos alquilo, alquenoilo, alquinilo, alquilamino, alcoxilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heteroarilo, y heteroaralquilo. Por ejemplo,

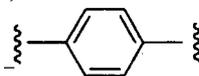
35 es un dirradical alquilo bivalente o alquilo;



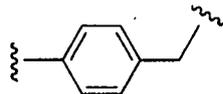
es también un dirradical alquilo bivalente o alquilo;



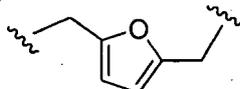
es un dirradical arilo bivalente o arilo;



40 es un dirradical aralquilo bivalente o aralquilo; y



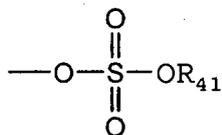
es un dirradical de (alquil)heteroaralquilo bivalente o (alquil)heteroaralquilo.



45 Las abreviaturas Me, Et, Ph, Tf, Nf, Ts, Ms representan metilo, etilo, fenilo, trifluorometanosulfonilo, nonafluorobutanossulfonilo, p-toluenosulfonilo y metanosulfonilo, respectivamente. Aparece una lista más extensa de las abreviaturas utilizadas por los químicos orgánicos expertos en la materia en la primera edición de cada volumen del *Journal of Organic Chemistry*; esta lista se presenta normalmente en una tabla titulada Standard List of Abbreviations. Las abreviaturas contenidas en dicha lista, y todas las abreviaturas utilizadas por los químicos orgánicos expertos en la

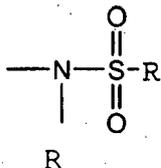
materia se incorporan al presente documento por referencia.

El término "sulfato" está reconocido en la técnica e incluye un resto que puede representarse por la fórmula general:

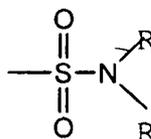


5 en la que R<sub>41</sub> es como se ha definido anteriormente.

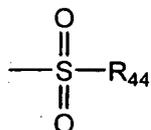
El término "sulfonilamino" está reconocido en la técnica e incluye un resto que puede representarse por la fórmula general:



10 El término "sulfamoilo" está reconocido en la técnica e incluye un resto que puede representarse por la fórmula general:

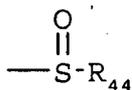


15 El término "sulfonilo", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un resto que puede representarse por la fórmula general:



en la que R<sub>44</sub> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo.

20 El término "sulfóxido", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un resto que puede representarse por la fórmula general:



25 en la que R<sub>44</sub> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, aralquilo, o arilo.

30 Un "selenoalquilo" se refiere a un grupo alquilo que tiene un grupo seleno sustituido unido a este. Los "selenoéteres" ejemplares que pueden sustituirse en el alquilo se seleccionan de uno de -Se-alquilo, -Se-alquenilo, -Se-alquinilo, y -Se-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-R<sub>7</sub>, habiéndose definido m y R<sub>7</sub> anteriormente.

Pueden efectuarse sustituciones análogas a grupos alquenilo y alquinilo para producir, por ejemplo, aminoalquenilos, aminoalquinilos, amidoalquenilos, amidoalquinilos, iminoalquenilos, imidoalquinilos, tioalquenilos, tioalquinilos, alquenilos o alquinilos sustituidos con carbonilo.

35 Tal como se usa en el presente documento, la definición de cada expresión, por ejemplo, alquilo, m, n, etc., cuando aparece más de una vez en cualquier estructura, pretende ser independiente de su definición en cualquier parte de la misma estructura.

40 Se entenderá que "sustitución" o "sustituido con" incluye la condición implícita de que dicha sustitución sea de acuerdo con la valencia permitida del átomo sustituido y del sustituyente, y que la sustitución de como resultado un compuesto estable, por ejemplo, que no sufra transformación espontánea, tal como por reorganización, ciclación, eliminación, etc.

45 Tal como se usa en el presente documento, se contempla que el término "sustituido" incluye todos los sustituyentes permitidos de compuestos orgánicos. En un aspecto amplio, los sustituyentes permisibles incluyen sustituyentes acíclicos y cíclicos, ramificados o no ramificados, carbocíclicos y heterocíclicos, aromáticos y no aromáticos de compuestos orgánicos. Los sustituyentes ilustrativos incluyen, por ejemplo, aquellos descritos anteriormente en el

presente documento. Los sustituyentes permisibles pueden ser uno o más e iguales o distintos para los compuestos orgánicos adecuados. Para los fines de la presente invención, los heteroátomos, tales como nitrógeno, pueden tener sustituyentes de hidrógeno y/o cualesquiera sustituyentes permisibles de compuestos orgánicos descritos en el presente documento que satisfagan las valencias de los heteroátomos. Esta invención no pretende estar limitada en modo alguno por los sustituyentes permisibles de compuestos orgánicos.

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

Determinados compuestos de la presente invención pueden existir en formas geométricas o estereoisoméricas particulares. La presente invención contempla todos estos compuestos, incluyendo isómeros *cis*-y *trans*-, enantiómeros *R*- y *S*-, diastereómeros, (D)-isómeros, (L)-isómeros, las mezclas racémicas de los mismos, y otras mezclas de los mismos, que se encuentran dentro del alcance de la invención. Los átomos de carbono asimétrico adicionales pueden estar presentes en un sustituyente, tal como un grupo alquilo. Todos estos isómeros, así como mezclas de los mismos, pretenden estar incluidos en esta invención.

Si, por ejemplo, se desea un enantiómero particular de un compuesto de la presente invención, puede prepararse mediante síntesis asimétrica, o mediante derivación con un agente auxiliar quiral, donde la mezcla diastereomérica resultante se separa y el grupo auxiliar se escinde para proporcionar los enantiómeros puros deseados. Como alternativa, en los casos donde la molécula contiene un grupo funcional básico, tal como amino, o un grupo funcional ácido, tal como carboxilo, se forman sales diastereoméricas con un ácido o base ópticamente activo adecuado, seguido de resolución de los diastereómeros formados de este modo mediante cristalización fraccional o medios cromatográficos bien conocidos en la técnica, y posterior recuperación de los enantiómeros puros.

Los equivalentes contemplados de los compuestos descritos anteriormente incluyen compuestos que de otro modo pertenecen a estos, y que tienen las mismas propiedades generales de los mismos (por ejemplo, que funcionan como analgésicos), en los que se efectúan una o más variaciones sencillas de sustituyentes que no afectan de manera negativa a la eficacia del compuesto en la unión a receptores sigma. En general, los compuestos de la presente invención pueden prepararse mediante los métodos ilustrados en los esquemas generales de reacción tal como, por ejemplo, se describen más adelante, o mediante modificaciones de los mismos, usando materiales de partida, reactivos y procedimientos de síntesis convencionales fácilmente disponibles. En estas reacciones, también es posible hacer uso de variantes que son conocidas por sí mismas, pero que no se mencionan en el presente documento.

Para los fines de la presente invención, los elementos químicos se identifican de acuerdo con la Tabla Periódica de los Elementos, versión CAS, *Handbook of Chemistry and Physics*, 67ª Ed., 1986-87, portada interior.

El término "sujeto", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un animal, normalmente un mamífero o un ser humano, que ha sido objeto de tratamiento, observación y/o experimentación. Cuando se usa el término conjuntamente con la administración de un compuesto o fármaco, el sujeto ha sido el objeto de tratamiento, observación y/o administración del compuesto o fármaco.

La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz", tal como se usa en el presente documento, significa aquella cantidad de principio activo o agente farmacéutico que provoca la respuesta biológica o medicinal en un cultivo celular, sistema tisular, animal, o ser humano buscada por el investigador, veterinario, clínico, o médico, que incluye aliviar los síntomas de la enfermedad, afección, o trastorno que se esté tratando. En la presente invención, dicha cantidad será suficiente para unirse a Bcl-2 en una célula e inhibir al menos parte de la actividad anti-apoptótica de la proteína. Dicha cantidad puede ser suficiente para proporcionar eficacia terapéutica en un paciente o puede servir para sensibilizar a la célula al tratamiento con otro agente anticáncer.

Se pretende que el término "composición" abarque un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que sea el resultado, directa o indirectamente, de combinaciones de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

La expresión "vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a un medio que se usa para preparar una forma de dosificación deseada de un compuesto. Un vehículo farmacéuticamente aceptable puede incluir uno o más disolventes, diluyentes, u otros vehículos líquidos; ayudas a la dispersión o suspensión; agentes tensioactivos; agentes isotónicos; agentes espesantes o emulsionantes; conservantes; aglutinantes sólidos; lubricantes; y similares. Remington's *Pharmaceutical Sciences*, Decimoquinta edición, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1975) y *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, Tercera edición, A. H. Kibbe ed. (American Pharmaceutical Assoc. 2000), divulgan varios vehículos usados en la formulación de composiciones farmacéuticas y técnicas conocidas para la preparación de los mismos.

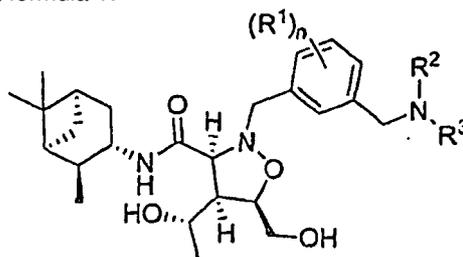
Las expresiones "trastorno mediado por Bcl" y "trastorno mediado por células que expresan proteínas Bcl" se refieren

a enfermedades y patologías en las que una proteína Bcl juega un papel. Dichos papeles pueden estar relacionados directamente con la patología o pueden estar relacionados indirectamente con la afección. La característica común a esta clase de afecciones es que pueden mejorarse inhibiendo la actividad de, la función de, o la asociación con proteínas Bcl.

5 Tal como se usa en el presente documento, las expresiones "Bcl" y "proteína Bcl" pretenden abarcar uno o más de la subfamilia de Bcl-2 de proteínas antiapoptóticas Bcl-2, Bcl-w, Mcl-1, Bcl-XL, A1,5 Bfl1, Bcl-B, BOO/DIVA, y otros homólogos.

10 Compuestos de la invención

La presente invención se refiere a determinados compuestos, tal como se definen más adelante en el presente documento, que se encuentran en la fórmula 1:



1

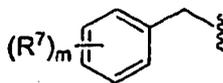
15 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; en los que independientemente para cada aparición:

n es 0, 1, 2, 3, o 4;

20 R<sup>1</sup> es independientemente para cada aparición H, alquilo, alquenoilo, alquinoilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, haluro, hidroxilo, alcoxilo, ariloxi, aciloxi, amino, alquilamino, arilamino, acilamino, aralquilamino, nitro, aciltio, carboxamida, carboxilo nitrilo, -COR<sup>5</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, -N(R<sup>5</sup>)CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, -OC(O)N(R<sup>5</sup>)(R<sup>6</sup>), -N(R<sup>5</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, o -N(R<sup>5</sup>)C(O)N(R<sup>5</sup>)(R<sup>6</sup>);

R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son independientemente para cada aparición H, alquilo, alquenoilo, alquinoilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, o -[C(R<sup>5</sup>)(R<sup>6</sup>)]<sub>p</sub>-R<sup>4</sup>; o tiene la fórmula 1a

25



1a

en la que

30 m es 0, 1, 2, 3, 4, o 5;

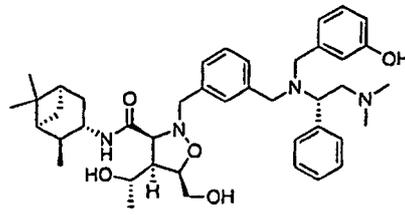
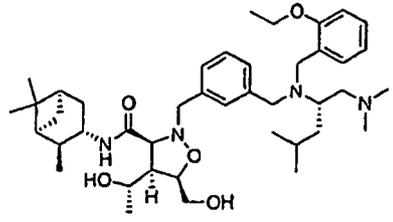
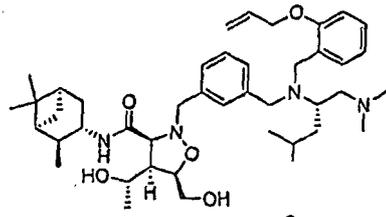
R<sup>7</sup> es independientemente para cada aparición H, alquilo, arilo, alquenoilo, haluro, hidroxilo, alcoxilo, alquenoilo, ariloxi, aciloxi, amino, alquilamino, arilamino, acilamino, aralquilamino, nitro, aciltio, carboxamida, carboxilo nitrilo, -OSO<sub>3</sub>R<sup>5</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, -S(O)R<sup>5</sup>, -SR<sup>5</sup>, -PO<sub>2</sub>OR<sup>5</sup>, -OPO<sub>2</sub>OR<sup>5</sup>, -COR<sup>5</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, -OCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, o -OCH<sub>2</sub>C(O)N(R<sup>5</sup>)(R<sup>6</sup>); o dos apariciones de R<sup>7</sup> tomadas en conjunto pueden formar un anillo monocíclico de entre 5-8 átomos de anillo, de los cuales, uno, dos, o tres átomos son independientemente S, O, o N;

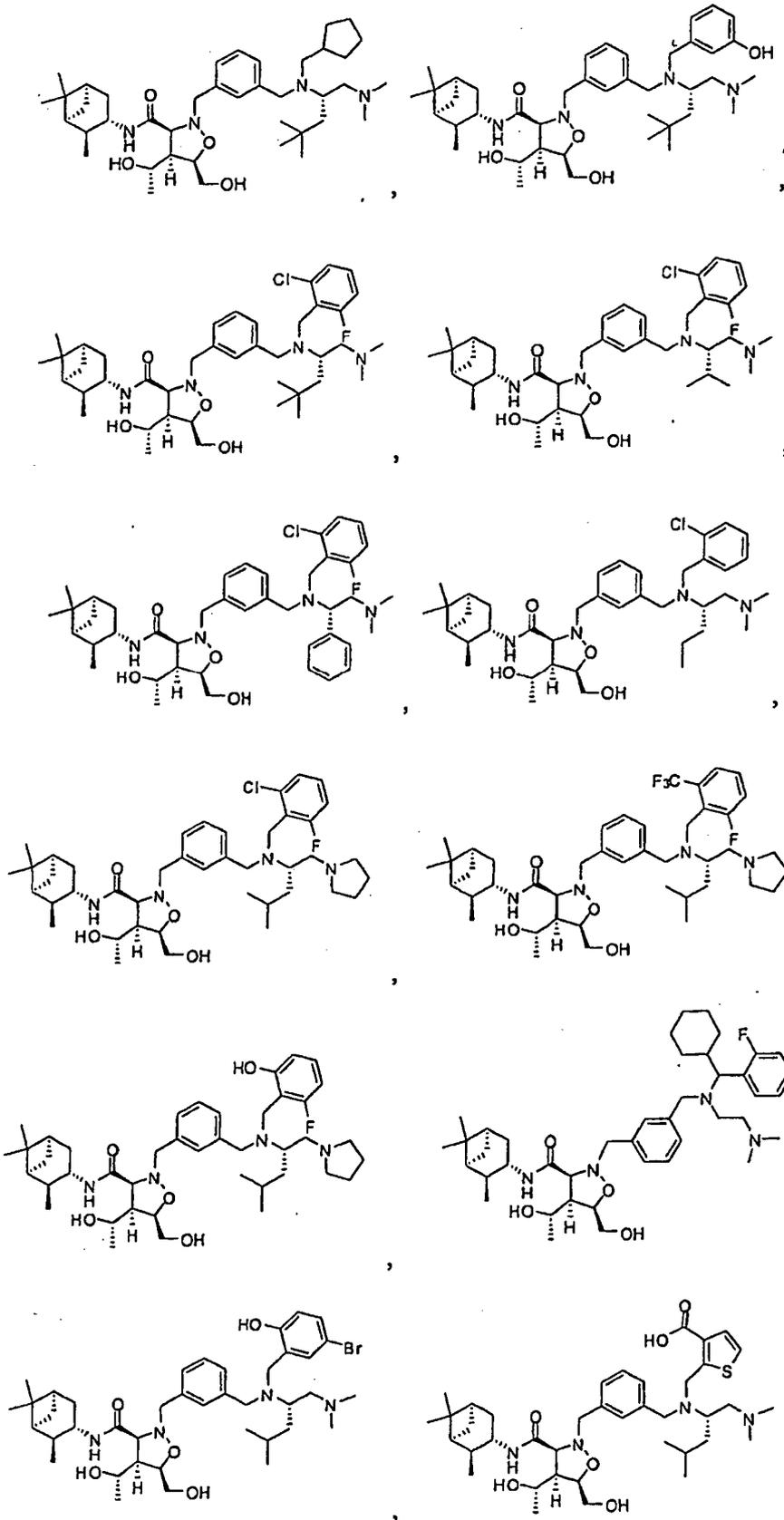
35 R<sup>4</sup> es haluro, hidroxilo, alcoxilo, ariloxi, aciloxi, amino, alquilamino, arilamino, acilamino, aralquilamino, nitro, aciltio, carboxamida, carboxilo nitrilo, -OSO<sub>3</sub>R<sup>5</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, -S(O)R<sup>5</sup>, -PO<sub>2</sub>OR<sup>5</sup>, -OPO<sub>2</sub>OR<sup>5</sup>, -COR<sup>5</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, -N(R<sup>5</sup>)CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, -OC(O)N(R<sup>5</sup>)(R<sup>6</sup>), -N(R<sup>5</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, o -N(R<sup>5</sup>)C(O)N(R<sup>5</sup>)(R<sup>6</sup>); y

40 cada uno de R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son independientemente para cada aparición H, alquilo, alquenoilo, alquinoilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, o heteroaralquilo; o R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> tomados en conjunto forman un anillo monocíclico con 4-8 átomos de anillo, de los cuales uno, dos, o tres átomos de anillo son independientemente S, O, o N.

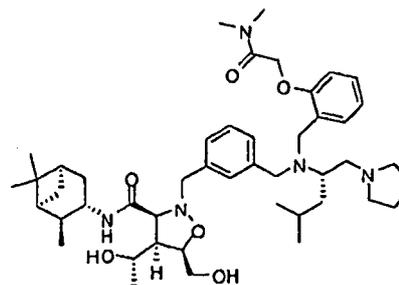
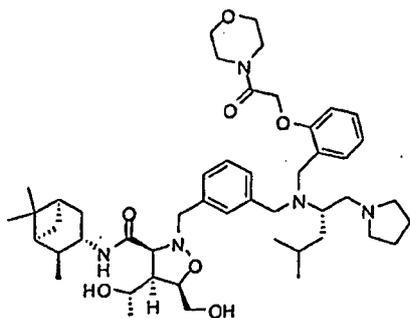
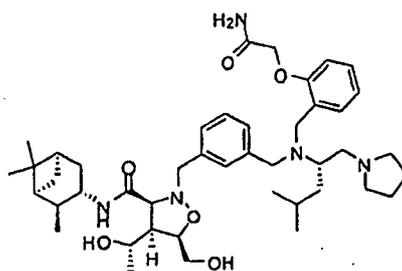
45 Algunos compuestos conocidos de fórmula (I) se divulgan en el documento WO 2006/009869. Dicho documento también divulga derivados de isoxazolidina para su uso como inhibidores de la interacción de proteínas Bcl con compañeros de unión.

Por lo tanto, un primer aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

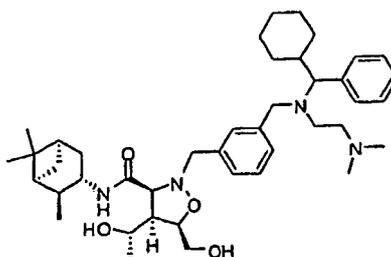








y



5

Otro aspecto de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la invención; y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

10 Métodos de la invención

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto de acuerdo con el primer aspecto de la presente invención para su uso en el tratamiento de un trastorno mediado por Bcl, que comprende la etapa de:

15 administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito anteriormente.

En determinadas realizaciones, dicho trastorno mediado por Bcl es un cáncer o una enfermedad neoplásica.

20

En determinadas realizaciones, dicho cáncer o enfermedad neoplásica se selecciona del grupo que consiste en leucemia aguda, leucemia linfocítica aguda, leucemia mielocítica aguda, mieloblástica, promielótica, mielomonocítica, monocítica, eritroleucemia, leucemia crónica, leucemia mielocítica (granulocítica) crónica, leucemia linfocítica crónica, Policitemia vera, enfermedad de Hodgkin, enfermedad no de Hodgkin, mieloma múltiple, macroglobulinemia de Waldenstrom, enfermedad de la cadena pesada, fibrosarcoma, mixosarcoma, liposarcoma, condrosarcoma, sarcoma osteogénico, cordoma, angiosarcoma, endoteliosarcoma, linfangiosarcoma, linfangioendoteliosarcoma, sinovioma, mesotelioma, tumor de Ewing, leiomiomasarcoma, rabiomiomasarcoma, carcinoma de colon, cáncer de páncreas, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de próstata, carcinoma de células escamosas, carcinoma de células basales, adenocarcinoma, carcinoma de las glándulas sudoríparas, carcinoma de las glándulas sebáceas, carcinoma papilar, adenocarcinomas papilares, estadenocarcinoma, carcinoma medular, carcinoma broncogénico, carcinoma de células renales, hepatoma, carcinoma del conducto biliar, coriocarcinoma, seminoma, carcinoma embrionario, tumor de Wilms, cáncer de cuello de útero, cáncer uterino, tumor testicular, carcinoma de pulmón, carcinoma microcítico de pulmón, carcinoma de vejiga, carcinoma epitelial, glioma, astrocitoma, meduloblastoma, craneofaringioma, ependimoma, pinealoma, hemangioblastoma, neuroma acústico, oligodendrogloma, meningioma, melanoma, neuroblastoma, retinoblastoma, y

35 cáncer de endometrio.

5 En determinadas realizaciones,  
dicho cáncer es linfoma folicular, linfoma difuso de linfocitos B grandes, linfoma de células del manto, leucemia linfocítica crónica, cáncer de próstata, cáncer de mama, neuroblastoma, carcinoma colorrectal, de endometrio, ovárico, cáncer de pulmón, hepatocelular, mieloma múltiple, cáncer de cabeza y cuello o testicular.

10 En determinadas realizaciones,  
dicho cáncer sobreexpresa una proteína Bcl.

En determinadas realizaciones,  
dicho cáncer depende de una proteína Bcl para su crecimiento y supervivencia.

15 En determinadas realizaciones, dicha proteína Bcl es Bcl-2.

En determinadas realizaciones, dicha proteína Bcl es Bcl-xL.

20 En determinadas realizaciones,  
el cáncer muestra una translocación cromosómica t(14:18).

En determinadas realizaciones,  
dicho compuesto se administra por vía parenteral.

25 En determinadas realizaciones,  
dicho compuesto se administra por vía parenteral, intravenosa, subcutánea, oral, pulmonar, intratecal, tópica o intranasal.

30 En determinadas realizaciones,  
dicho compuesto se administra por vía sistémica.

En determinadas realizaciones, dicho paciente es un mamífero.

En determinadas realizaciones, dicho paciente es un primate.

35 En determinadas realizaciones, dicho paciente es un ser humano.

40 En otro aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de acuerdo con el primer aspecto de la presente invención para su uso en el tratamiento de un trastorno mediado por Bcl, que comprende la etapa de: administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente quimioterapéutico en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito anteriormente.

En determinadas realizaciones,  
dicho trastorno mediado por Bcl es un cáncer o una enfermedad neoplásica.

45 En determinadas realizaciones,  
dicho cáncer o enfermedad neoplásica se selecciona del grupo que consiste en leucemia aguda, leucemia linfocítica aguda, leucemia mielocítica aguda, mieloblástica, promielótica, mielomonocítica, monocítica, eritroleucemia, leucemia crónica, leucemia mielocítica (granulocítica) crónica, leucemia linfocítica crónica, Policitemia vera, enfermedad de Hodgkin, enfermedad no de Hodgkin, mieloma múltiple, macroglobulinemia de Waldenstrom, enfermedad de la cadena pesada, fibrosarcoma, mixosarcoma, liposarcoma, condrosarcoma, sarcoma osteogénico, cordoma, angiosarcoma, endoteliosarcoma, linfangiosarcoma, linfangioendoteliosarcoma, sinovioma, mesotelioma, tumor de Ewing, leiomiomasarcoma, rhabdomyosarcoma, carcinoma de colon, cáncer de páncreas, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de próstata, carcinoma de células escamosas, carcinoma de células basales, adenocarcinoma, carcinoma de las glándulas sudoríparas, carcinoma de las glándulas sebáceas, carcinoma papilar, adenocarcinomas papilares, estadenocarcinoma, carcinoma medular, carcinoma broncogénico, carcinoma de células renales, hepatoma, carcinoma del conducto biliar, coriocarcinoma, seminoma, carcinoma embrionario, tumor de Wilms, cáncer de cuello de útero, cáncer uterino, tumor testicular, carcinoma de pulmón, carcinoma microcítico de pulmón, carcinoma de vejiga, carcinoma epitelial, glioma, astrocitoma, meduloblastoma, craneofaringioma, ependimoma, pinealoma, hemangioblastoma, neuroma acústico, oligodendroglioma, meningioma, melanoma, neuroblastoma, retinoblastoma, y  
60 cáncer de endometrio.

En determinadas realizaciones,  
el cáncer sobreexpresa una proteína Bcl.

65 En determinadas realizaciones,  
dicho cáncer depende de una proteína Bcl para su crecimiento y supervivencia.

En determinadas realizaciones, dicha proteína Bcl es Bcl-2.

En determinadas realizaciones, dicha proteína Bcl es Bcl-xL.

5 En determinadas realizaciones, dicho cáncer muestra una translocación cromosómica t(14:18).

10 En determinadas realizaciones, la cantidad de compuesto descrita en el presente documento es tal que los niveles celulares de proteínas cliente de Bcl se reducen, y la cantidad de dicho agente quimioterapéutico es tal que dichas proteínas cliente de Bcl se inhiben de manera eficaz mediante dicho agente quimioterapéutico.

15 En determinadas realizaciones, dicho compuesto se administra por vía parenteral.

20 En determinadas realizaciones, dicho compuesto se administra por vía parenteral, intravenosa, subcutánea, oral, pulmonar, intratecal, tópica o intranasal.

En determinadas realizaciones, dicho compuesto se administra por vía sistémica.

25 En determinadas realizaciones, dicho paciente es un mamífero.

En determinadas realizaciones, dicho paciente es un primate.

En determinadas realizaciones, dicho paciente es un ser humano.

30 En el caso de indicaciones médicas específicas, la presente invención también proporciona el uso del compuesto en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de dicha indicación.

Composiciones farmacéuticas

35 En otro aspecto, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticamente aceptables que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más de los compuestos de acuerdo con el primer aspecto de la presente invención, formulados junto con uno o más vehículos (aditivos) y/o diluyentes farmacéuticamente aceptables. Tal como se describe detalladamente más adelante, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden formularse especialmente para su administración en forma sólida o líquida, incluyendo aquellas adaptadas para las siguientes: (1) administración oral, por ejemplo, elixires (soluciones acuosas o no acuosas o suspensiones), comprimidos, por ejemplo, aquellos dirigidos a absorción bucal, sublingual, y sistémica, bolos, polvos, gránulos, pastas para aplicación a la lengua; (2) administración parenteral, por ejemplo, por inyección subcutánea, intramuscular, intravenosa o intramuscular en forma de, por ejemplo, una solución o suspensión estéril, o formulación de liberación sostenida; (3) aplicación tópica, por ejemplo, en forma de una crema, pomada, o un parche de liberación controlada un spray aplicado a la piel; (4) por vía intravaginal o intratecal, por ejemplo, en forma de un pesario, crema o espuma; (5) por vía sublingual; (6) por vía ocular; (7) por vía transdérmica; (8) por vía nasal; (9) por vía pulmonar; o (10) por vía intratecal.

50 La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz", tal como se usa en el presente documento, significa aquella cantidad de un compuesto, material, o composición que comprende un compuesto de la presente invención que es eficaz para producir algún efecto terapéutico deseado en al menos una subpoblación de células en un animal con una relación beneficio/riesgo razonable aplicable a cualquier tratamiento médico.

55 La expresión "farmacéuticamente aceptable" se emplea en el presente documento para referirse a aquellos compuestos, materiales, composiciones, y/o formas de dosificación que son, dentro del alcance del buen criterio médico, adecuadas para su uso en contacto con los tejidos de los seres humanos y animales sin toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica, u otro problema o complicación, acorde con una relación beneficio/riesgo razonable.

60 La expresión "vehículo farmacéuticamente aceptable", tal como se usa en el presente documento, significa un material, composición o vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como una carga líquida o sólida, diluyente, excipiente, ayuda a la fabricación (por ejemplo, lubricante, talco, estearato de magnesio, calcio o cinc, o ácido estérico), o un material encapsulante de disolvente, implicado en portar o transportar el compuesto objeto de un órgano, o porción del cuerpo, a otro órgano, o porción del cuerpo. Cada vehículo tiene que ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la formulación y no lesivo para el paciente. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen: (1) azúcares, tales como lactosa, glucosa y sacarosa; (2) almidones, tales como almidón de maíz y almidón de patata; (3) celulosa, y sus

derivados, tales como carboximetilcelulosa de sodio, etilcelulosa y acetato de celulosa; (4) tragacanto en polvo; (5) malta; (6) gelatina; (7) talco; (8) excipientes, tales como manteca de cacao y ceras de supositorio; (9) aceites, tales como aceite de cacahuete, aceite de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; (10) glicoles, tales como propilenglicol; (11) polioles, tales como glicerina, sorbitol, manitol y polietilenglicol; (12) ésteres, tales como oleato de etilo y laurato de etilo; (13) agar; (14) agentes tamponadores, tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; (15) ácido algínico; (16) agua libre de pirógenos; (17) solución salina isotónica; (18) solución de Ringer; (19) alcohol etílico; (20) soluciones de pH tamponado; (21) poliésteres, policarbonatos y/o polianhídridos; y (22) otras sustancias compatibles no tóxicas empleadas en formulaciones farmacéuticas.

Tal como se expone anteriormente, determinadas realizaciones de la presente invención pueden contener un grupo funcional básico, tales como amino o alquilamino, y son, por lo tanto, capaces de formar sales farmacéuticamente aceptables con ácidos farmacéuticamente aceptables. La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" a este respecto, se refiere a las sales de adición de ácido orgánicas e inorgánicas relativamente no tóxicas de compuestos de la presente invención. Estas sales pueden prepararse *in situ* en el proceso de fabricación del vehículo o forma de dosificación, o haciendo reaccionar por separado un compuesto purificado de la intención en su forma de base libre con un ácido orgánico o inorgánico adecuado, y aislando la sal formada de este modo durante la purificación posterior. Las sales representativas incluyen las sales de bromhidrato, clorhidrato, sulfato, bisulfato, fosfato, nitrato, acetato, valerato, oleato, palmitato, estearato, laurato, benzoato, lactato, fosfato, tosilato, citrato, maleato, fumarato, succinato, tartrato, naftilato, mesilato, glucoheptonato, lactobionato, y laurilsulfonato y similares. (Véase, por ejemplo, Berge et al. (1977) "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci. 66:1-19).

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos objeto incluyen las sales no tóxicas convencionales o sales de amonio cuaternario de los compuestos, por ejemplo, a partir de ácidos orgánicos o inorgánicos no tóxicos. Por ejemplo, dichas sales convencionales no tóxicas incluyen aquellas derivadas de ácidos inorgánicos, tales como sales de ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico, nítrico, y similares; y las sales preparadas a partir de ácidos orgánicos, tales como ácido acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, palmítico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzoico, fumárico, toluenosulfónico, metanosulfónico, etanodisulfónico, oxálico, isotiónico, y similares.

En otros casos, los compuestos de la presente invención pueden contener uno o más grupos funcionales ácidos y, por lo tanto, son capaces de formar sales farmacéuticamente aceptables con bases farmacéuticamente aceptables. La expresión "sales farmacéuticamente aceptables", en estos casos, se refiere a sales de adición de base orgánica e inorgánica relativamente no tóxicas de compuestos de la presente invención. Estas sales pueden prepararse igualmente *in situ* en el proceso de fabricación del vehículo o forma de dosificación, o haciendo reaccionar por separado los compuestos purificados en su forma de ácido libre con una base adecuada, tal como el hidróxido, carbonato o bicarbonato de un catión metálico farmacéuticamente aceptable, con amoníaco, o con una amina primaria, secundaria o terciaria farmacéuticamente aceptable. Las sales alcalinas o alcalinotérreas representativas incluyen las sales de litio, sodio, potasio, calcio, magnesio, y aluminio y similares. Las aminas orgánicas representativas útiles para la formación de sales de adición de base incluyen etilamina, dietilamina, etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperazina y similares. (Véase, por ejemplo, Berge et al., *anteriormente citado*).

Los agentes humectantes, emulsionantes y lubricantes, tales como lauril sulfato de sodio y estearato de magnesio, así como agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de recubrimiento, agentes edulcorantes, saporíferos y perfumantes, conservantes y antioxidantes pueden estar también presentes en las composiciones.

Los ejemplos de antioxidantes farmacéuticamente aceptables incluyen: (1) antioxidantes solubles en agua, tales como ácido ascórbico, clorhidrato de cisteína, bisulfato de sodio, metabisulfito de sodio, sulfito de sodio y similares; (2) antioxidantes solubles en aceite, tales como palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado (BHA), hidroxitolueno butilado (BHT), lecitina, galato de propilo, alfa-tocoferol, y similares; y (3) agentes quelantes de metales, tales como ácido cítrico, ácido etilendiamina tetraacético (EDTA), sorbitol, ácido tartárico, ácido fosfórico, y similares.

Las formulaciones de la presente invención incluyen aquellas adecuadas para administración oral, nasal, tópica (incluyendo bucal y sublingual), rectal, vaginal y/o parenteral. Las formulaciones pueden presentarse convenientemente en forma de dosis unitaria y pueden prepararse mediante cualquier método bien conocido en la técnica de farmacia. La cantidad de ingrediente activo que puede combinarse con un material transportador para producir una forma de dosis unitaria variará dependiendo del hospedador a tratar, del modo de administración particular. La cantidad de ingrediente activo que puede combinarse con un material transportador para producir una forma de dosis unitaria será generalmente aquella cantidad del compuesto que produce un efecto terapéutico. En general, de un cien por ciento, esta cantidad estará en el intervalo de aproximadamente un 0,1 por ciento hasta aproximadamente un noventa y nueve por ciento de principio activo, preferentemente de aproximadamente un 5 por ciento a aproximadamente un 70 por ciento, más preferentemente de aproximadamente un 10 por ciento a aproximadamente un 30 por ciento.

En determinadas realizaciones, una formulación de la presente invención comprende un excipiente seleccionado del grupo que consiste en ciclodextrinas, celulosas, liposomas, agentes formadores de micelas, por ejemplo, ácidos

biliares, y vehículos poliméricos, por ejemplo, poliésteres y polianhídridos; y un compuesto de la presente invención. En determinadas realizaciones, una formulación anteriormente mencionada hace que un compuesto de la presente invención sea biodisponible por vía oral.

5 Los métodos para preparar estas formulaciones o composiciones incluyen la etapa de asociar un compuesto de la presente invención con el vehículo y, opcionalmente, uno o más ingredientes accesorios. En general, las formulaciones se preparan asociando uniforme e íntimamente un compuesto de la presente invención con vehículos líquidos, o vehículos sólidos finamente divididos, o ambos, y después, si es necesario, dar forma al producto.

10 Las formulaciones de la invención adecuadas para administración oral pueden estar en forma de cápsulas, sellos, píldoras, comprimidos, pastillas para chupar (usando una base aromatizada, habitualmente sacarosa y goma arábiga o tragacanto), polvos, gránulos, o como una solución o suspensión en un líquido acuoso o no acuoso, o como una emulsión de aceite en agua o de agua en aceite, o como un elixir o jarabe, o como pastillas (usando una base inerte, tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y goma arábiga) y/o como enjuagues bucales y similares, conteniendo cada uno una cantidad predeterminada de un compuesto de la presente invención como principio activo. Un compuesto de la presente invención también puede administrarse como un bolo, electuario o pasta.

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

20 Un comprimido puede efectuarse mediante compresión o moldeado, de manera opcional con uno o más ingredientes accesorios. Los comprimidos pueden prepararse usando aglutinante (por ejemplo, gelatina o hidroxipropilmetilcelulosa), lubricante, diluyente inerte, conservante, disgregante (por ejemplo, glicolato sódico de almidón o carboximetilcelulosa de sodio reticulada), agente tensioactivo o dispersante. Los comprimidos moldeables pueden hacerse moldeando en una máquina adecuada una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte.

25 Los comprimidos, y otras formas de dosificación sólidas de las composiciones farmacéuticas de la presente invención, tales como grageas, cápsulas, píldoras y gránulos, pueden opcionalmente ranurarse o prepararse con recubrimientos y carcasas, tales como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de formulación farmacéutica. También pueden formularse para proporcionar liberación lenta o controlada del principio activo en estas usando, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa en proporciones variables para proporcionar el perfil de liberación deseado, otras matrices poliméricas, liposomas y/o microesferas. Pueden formularse para liberación rápida, por ejemplo, liofilizados. También pueden esterilizarse, por ejemplo, mediante filtración a través de un filtro que retenga bacterias, o incorporando agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles que pueden disolverse en agua estéril, o algún otro medio inyectable estéril inmediatamente antes de su uso. Estas composiciones pueden contener también opcionalmente agentes opacificantes y pueden ser de una composición que libera solo el principio activo (o los principios activos), o preferentemente, en una porción determinada del tracto gastrointestinal, opcionalmente, de manera retardada. Los ejemplos de composiciones incluidas que pueden utilizarse incluyen sustancias poliméricas y ceras. El principio activo también puede estar en forma microencapsulada, si fuese necesario, con uno o más de los excipientes descritos anteriormente.

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

Además de diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes, tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y agentes suspensores, agentes edulcorantes, aromatizantes, colorantes, perfumantes y conservantes.

5 Las suspensiones, además de los principios activos, pueden contener agentes suspensores como, por ejemplo, alcoholes isoestearílicos etoxilados, polioxietileno, sorbitol y ésteres de sorbitán, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar y tragacanto, y mezclas de los mismos.

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

15 Las formulaciones de la presente invención que son adecuadas para administración vaginal también incluyen pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones en espray que contienen dichos vehículos que se conocen en la técnica como adecuados.

20 Las formas de dosificación para la administración tópica o transdérmica de un compuesto de esta invención incluyen polvos, pulverizadores, pomadas, pastas, cremas, lociones, geles, soluciones, parches e inhalantes. El principio activo puede mezclarse en condiciones estériles con un vehículo farmacéuticamente aceptable, y con cualquier conservante, tampones, o propulsores que puedan ser necesarios.

25 Las pomadas, pastas, cremas y geles pueden contener, además de un principio activo de la presente invención, excipientes, tales como grasas animales y vegetales, aceites, ceras, parafinas, almidón, tragacanto, derivados de celulosa, polietilenglicoles, siliconas, bentonitas, ácido silícico, talco y óxido de cinc, o mezclas de los mismos.

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

35 Los parches transdérmicos tienen la ventaja añadida de proporcionar administración controlada de un compuesto de la presente invención al organismo. Dichas formas de dosificación pueden elaborarse disolviendo o dispersando el compuesto en el medio adecuado. Los potenciadores de la absorción también se pueden usar para aumentar el flujo del compuesto a través de la piel. La velocidad de dicho flujo puede controlarse ya sea proporcionando una membrana de control de la velocidad o dispersando el compuesto en una matriz polimérica o gel.

40 Las formulaciones oftálmicas, pomadas oculares, polvos, soluciones y similares, también están contemplados como dentro del alcance de esta invención.

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

50 Los ejemplos de vehículos acuosos y no acuosos adecuados que pueden emplearse en las composiciones farmacéuticas de la invención incluyen agua, etanol, polioles (tales como glicerol, propilenglicol, polietilenglicol, y similares), y mezclas adecuadas de los mismos, aceites vegetales, tales como aceite de oliva, y ésteres orgánicos inyectables, tales como oleato de etilo. Puede mantenerse la fluidez adecuada, por ejemplo, usando materiales de recubrimiento, tales como lecitina, manteniendo el tamaño de partícula adecuado en el caso de las dispersiones, y usando tensioactivos.

55 Estas composiciones también pueden contener adyuvantes, tales como conservantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes y agentes dispersantes. La prevención de la acción de microorganismos en los compuestos objeto puede asegurarse mediante la inclusión de varios agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabeno, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, y similares. También puede ser deseable incluir agentes isotónicos, tales como azúcares, cloruro sódico, y similares en las composiciones. Además, la absorción prolongada de la forma farmacéutica inyectable puede lograrse mediante la inclusión de agentes que retrasan la absorción, tales como monoestearato de aluminio y gelatina.

65 En algunos casos, para prolongar el efecto de un fármaco, es deseable ralentizar la absorción del fármaco mediante inyección subcutánea o intramuscular. Esto puede lograrse mediante el uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo que tiene poca solubilidad en agua. La velocidad de absorción del fármaco depende por tanto de su

velocidad de disolución que, a su vez, puede depender del tamaño del cristal y de la forma cristalina. Como alternativa, la absorción retardada de una forma de fármaco administrada parenteralmente se logra disolviendo o suspendiendo el fármaco en un vehículo oleoso.

5 Las formas de depósito inyectable se elaboran formando matrices de microcápsulas de los compuestos objeto en polímeros biodegradables tales como polilactida-poliglicólido. Dependiendo de la proporción de fármaco a polímero, y de la naturaleza del polímero concreto empleado, la velocidad de liberación del fármaco puede controlarse. Los ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). Las formulaciones de depósito inyectable también se preparan atrapando al fármaco en liposomas o microemulsiones que son compatibles con los tejidos corporales.

10 Cuando los compuestos de la invención se administran como compuestos farmacéuticos, a seres humanos y animales, pueden administrarse solos o como una composición farmacéutica que contiene, por ejemplo, del 0,1 al 99 % (más preferentemente, del 10 al 30 %) de principio activo en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

15 Las preparaciones de la presente invención pueden administrarse por vía oral, parenteral, tópica, o rectal. Por supuesto, se administran en formas adecuadas para cada ruta de administración. Por ejemplo, se administran en comprimidos o en forma de cápsula, mediante inyección, inhalación, loción ocular, pomada, supositorios, etc. administración mediante inyección, infusión o inhalación; tópica mediante loción o pomada; y rectal mediante supositorios. Se prefieren las administraciones orales.

20 Las expresiones "administración parenteral" y "administrado por vía parenteral", tal como se usan en el presente documento, significan modos de administración distintos de administración entérica y tópica, normalmente mediante inyección, e incluyen, sin limitación, inyección e infusión intravenosa, intramuscular, intraarterial, intratecal, intracapsular, intraorbital, intracardiaca, intradérmica, intraperitoneal, transtraqueal, subcutánea, subcuticular, intraarticular, subcapsular, subaracnoidea, intraespinal e intraesternal.

25 Las expresiones "administración sistémica", "administrado por vía sistémica", "administración periférica" y "administrado por vía periférica", tal como se usan en el presente documento significan la administración de un compuesto, fármaco u otro material de manera distinta a directamente en el sistema nervioso central, de tal forma que entra en el sistema del paciente y, por lo tanto, se somete a metabolismo y otros procesos similares, por ejemplo, administración subcutánea.

30 Estos compuestos pueden administrarse a seres humanos y otros animales para terapia por medio de cualquier ruta de administración, incluyendo por vía oral, nasal, como, por ejemplo, un pulverizador, por vía rectal, intravaginal, parenteral, intracisternal y tópica, como polvos, pomadas y gotas, incluyendo por vía bucal y sublingual.

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

40 Los niveles de dosificación reales de los principios activos en las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden variarse para obtener una cantidad del principio activo que sea eficaz para lograr la respuesta terapéutica deseada para un paciente, composición, y modo de administración concretos, sin ser tóxico para el paciente.

45 El nivel de dosificación seleccionado dependerá de una variedad de factores incluyendo la actividad del compuesto particular de la presente invención empleado, o del éster, sal o amida del mismo, de la vía de administración, del tiempo de administración, de la velocidad de excreción o metabolismo del compuesto particular que se esté empleando, de la velocidad y alcance de la absorción, de la duración del tratamiento, de otros fármacos, de compuestos y/o materiales usados en combinación con el compuesto particular empleado, de la edad, sexo, peso, afección, salud general e historial médico previo del paciente que se esté tratando, y factores similares bien conocidos en la práctica médica.

50 Un médico o veterinario experto en la materia puede determinar y prescribir fácilmente la cantidad eficaz de la composición farmacéutica necesaria. Por ejemplo, el médico o veterinario puede comenzar con dosis de los compuestos de la invención en la composición farmacéutica a niveles menores de los necesarios para lograr el efecto terapéutico deseado y gradualmente aumentar la dosis hasta que se logre el efecto deseado.

55 En general, una dosis adecuada de un compuesto de la invención será aquella cantidad del compuesto que sea la dosis menor eficaz para producir un efecto terapéutico. Dicha dosis eficaz dependerá generalmente de los factores descritos anteriormente. En general, las dosis orales, intravenosas, intracerebroventriculares y subcutáneas de los compuestos de la presente invención para un paciente, cuando se usan para los efectos analgésicos indicados, estarán en el intervalo desde aproximadamente 0,0001 hasta aproximadamente 100 mg por kilogramo de peso

corporal por día.

5 Si se desea, la dosis diaria eficaz del principio activo puede administrarse como dos, tres, cuatro, cinco, seis o más sub-dosis administradas por separado a intervalos adecuados a lo largo del día, opcionalmente, en formas de dosificación unitarias. La dosificación preferida es una administración por día.

Aunque es posible administrar un compuesto de la presente invención solo, es preferible administrar el compuesto como una formulación (composición) farmacéutica.

10 Los compuestos de acuerdo con la invención pueden formularse para su administración de cualquier forma conveniente para su uso en medicina humana o veterinaria, en analogía a otros agentes farmacéuticos.

15 En otro aspecto, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticamente aceptables que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más de los compuestos de acuerdo con el primer aspecto de la presente invención, formulados junto con uno o más vehículos (aditivos) y/o diluyentes farmacéuticamente aceptables. Tal como se describe detalladamente más adelante, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden formularse especialmente para su administración en forma sólida o líquida, incluyendo aquellas adaptadas para las siguientes: (1) administración oral, por ejemplo, elixires (soluciones acuosas o no acuosas o suspensiones), comprimidos, bolos, polvos, gránulos, pastas para aplicación a la lengua; (2) administración parenteral, por ejemplo, por inyección subcutánea, intramuscular o intravenosa como, por ejemplo, una solución o suspensión estéril; (3) aplicación tópica, por ejemplo, en forma de una crema, pomada o espray aplicado a la piel, pulmones, o membranas mucosas; o (4) por vía intravaginal o intratecal, por ejemplo, en forma de un pesario, crema o espuma; (5) por vía sublingual o bucal; (6) por vía ocular; (7) por vía transdérmica; o (8) por vía nasal.

25 El término "tratamiento" pretende abarcar también la profilaxis, la terapia y la cura.

El paciente que recibe este tratamiento es cualquier animal en necesidad, incluyendo primates, en particular seres humanos, y otros mamíferos, tales como equinos, ganado, cerdos y ovejas; y aves de corral y mascotas en general.

30 El compuesto de la invención puede administrarse como tal o en mezcla con vehículos farmacéuticamente aceptables y también puede administrarse conjuntamente con agentes antimicrobianos, tales como penicilinas, cefalosporinas, aminoglucósidos y glucopéptidos. La terapia conjunta, por lo tanto, incluye administración secuencial, simultánea y separada del principio activo de forma que los efectos terapéuticos del que se administra primero no han desaparecido por completo cuando se administra el siguiente.

35 La adición del principio activo de la invención a alimentos para animales se efectúa preferentemente preparando una premezcla de alimentación adecuada que contiene el compuesto activo en una cantidad eficaz e incorporando la premezcla en la ración completa.

40 Como alternativa, puede mezclarse un concentrado intermedio o suplemento alimentario que contiene el principio activo en el alimento. El modo en que se preparan y administran dichas premezclas y raciones completas se describen en libros de referencia (tales como "Applied Animal Nutrition", W.H. Freedman and CO., San Francisco, EE.UU., 1969 o "Livestock Feeds and Feeding" O and B books, Corvallis, Ore., EE.UU., 1977).

45 *Micelas*

Recientemente, la industria farmacéutica introdujo la tecnología de microemulsión para mejorar la biodisponibilidad de algunos agentes farmacéuticos lipófilos (insolubles en agua). Los ejemplos incluyen trimetrina (Dordunoo, S. K., et al., Drug Development and Industrial Pharmacy, 17(12), 1685-1713, 1991 y REV 5901 (Sheen, P. C., et al., J Pharm Sci 80(7), 712-714, 1991). Entre otras cosas, la microemulsión proporciona biodisponibilidad aumentada dirigiendo la absorción preferentemente al sistema linfático en vez de al sistema circulatorio, lo que de este modo esquiva al hígado, y evita la destrucción de los compuestos en la circulación hepatobiliar.

55 Aunque se contemplan todos los vehículos anfílicos adecuados, los vehículos preferidos en el presente documento son generalmente aquellos que tienen la clasificación de Generalmente-Reconocidos-como-Seguros (GRAS), y que pueden tanto solubilizar el compuesto de la presente invención y microemulsionarlo a un nivel mayor cuando la solución se pone en contacto con una fase acuosa compleja (tal como la encontrada en el tracto gastrointestinal humano). Generalmente, los ingredientes anfílicos que satisfacen estas necesidades tienen valores de HLB (equilibrio hidrófilo a lipófilo) de 2-20, y sus estructuras contienen radicales alifáticos de cadena lineal en el intervalo de C-6 a C-20. Los ejemplos son glicéridos grasos polietilenglicolizados y polietilenglicoles.

65 Los vehículos anfílicos comercialmente disponibles están contemplados particularmente, incluyendo la serie Gelucire, Labrafil, Labrasol, o Lauroglicol (todos fabricados y distribuidos por Gattefosse Corporation, Saint Priest, Francia), monooleato de PEG, dioleato de PEG, monolaurato y dilaurato de PEG, lecitina, polisorbato 80, etc. (producidos y distribuidos por una serie de compañías en los EE.UU. y en todo el mundo).

*Polímeros*

Los polímeros hidrófilos adecuados para su uso en la presente invención son aquellos que son fácilmente solubles en agua, que pueden unirse covalentemente a un lípido formador de vesículas, y que son tolerados *in vivo* sin efectos tóxicos (es decir, son biocompatibles). Los polímeros adecuados incluyen polietilenglicol (PEG), ácido poliláctico (también llamado polilactida), ácido poliglicólico (también llamado poliglicólido), y copolímero de ácido poliláctico-poliglicólico, y alcohol polivinílico. Los polímeros preferidos son aquellos que tienen un peso molecular desde aproximadamente 100 o 120 Dalton hasta aproximadamente 5.000 o 10.000 Dalton, y más preferentemente de aproximadamente 300 Dalton a aproximadamente 5.000 Dalton. En una realización particularmente preferida, el polímero es polietilenglicol que tiene un peso molecular de aproximadamente 100 a aproximadamente 5.000 Dalton, y más preferentemente que tenga un peso molecular desde aproximadamente 300 a aproximadamente 5.000 Dalton. En una realización particularmente preferida, el polímero es polietilenglicol de 750 Dalton (PEG(750)). Los polímeros también pueden definirse por el número de monómeros en estos; una realización preferida de la presente invención utiliza polímeros de al menos tres monómeros, tales como polímeros de PEG que consisten en tres monómeros (aproximadamente 150 Dalton).

Otros polímeros hidrófilos que pueden ser adecuados para su uso en la presente invención incluyen polivinilpirrolidona, polimetoxazolona, polietiloxazolona, polihidroxipropil metacrilamida, polimetacrilamida, polidimetilacrilamida, y celulosas derivatizadas, tales como hidroximetilcelulosa o hidroxietilcelulosa.

En determinadas realizaciones, una formulación de la presente invención comprende un polímero biocompatible seleccionado del grupo que consiste en poliamidas, policarbonatos, polialquilenos, polímeros de ésteres acrílicos y metacrílicos, polímeros de polivinilo, poliglicólidos, polisiloxanos, poluretanos y copolímeros de los mismos, celulosas, polipropileno, polietilenos, poliestireno, polímeros de ácido láctico y ácido glicólico, polianhídridos, poli(orto)ésteres, poli(ácido butírico), poli(ácido valérico), poli(lactida-co-caprolactona), polisacáridos, proteínas, ácidos polihialurónicos, policianoacrilatos, y combinaciones, mezclas o copolímeros de los mismos.

*Ciclodextrinas*

Las ciclodextrinas son oligosacáridos cíclicos que consisten en 6, 7 u 8 unidades de glucosa, designadas por las letras griegas alfa, beta o gamma, respectivamente. No se sabe que existan ciclodextrinas con menos de seis unidades de glucosa. Las unidades de glucosa están unidas mediante enlaces alfa 1,4-glucosídicos. Como consecuencia de la conformación de silla de las unidades de azúcar, todos los grupos hidroxilo secundarios (en C-2, C-3) están localizados en un lado del anillo, mientras que todos los grupos hidroxilo primarios en C-6 están situados en el otro lado. Como resultado, las caras externas son hidrófilas, haciendo que las ciclodextrinas sean solubles en agua. Por el contrario, las cavidades de las ciclodextrinas son hidrófobas, ya que están alineadas por el hidrógeno de los átomos C-3 y C-5, y mediante oxígenos de tipo éter. Estas matrices permiten la formación de complejos con una variedad de compuestos relativamente hidrófobos, incluyendo, por ejemplo, compuestos esteroideos, tales como 17-beta-estradiol (véase, por ejemplo, van Uden et al. *Plant Cell Tiss. Org. Cult.* 38:1-3-113 (1994)). La formación de complejos tiene lugar mediante interacciones de Van der Waals y mediante formación de enlaces de hidrógeno. Para una revisión general de la química de las ciclodextrinas, véase, Wenz, *Agnew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 33:803-822 (1994).

Las propiedades fisicoquímicas de los derivados de ciclodextrina dependen fuertemente del tipo y grado de sustitución. Por ejemplo, su solubilidad en agua varía desde insoluble (por ejemplo, triacetil-beta-ciclodextrina) hasta solubles al 147 % (p/v) (G-2-beta-ciclodextrina). Además, son solubles en muchos disolventes orgánicos. Las propiedades de las ciclodextrinas permiten el control de la solubilidad de varios componentes de formulación aumentando o disminuyendo su solubilidad.

Se han descrito numerosas ciclodextrinas y métodos para su preparación. Por ejemplo, Parmeter (I), et al. (Patente de Estados Unidos N° 3.453.259) y Gramera, et al. (Patente de Estados Unidos N° 3.459.731) describieron ciclodextrinas electroneutrales. Otros derivados incluyen ciclodextrinas con propiedades catiónicas [Parmeter (II), Patente de Estados Unidos N° 3.453.257], ciclodextrinas reticuladas insolubles (Solms, Patente de Estados Unidos N° 3.420.788), y ciclodextrinas con propiedades aniónicas [Parmeter (III), Patente de Estados Unidos N° 3.426.011]. Entre los derivados de ciclodextrinas con propiedades aniónicas, se han adjuntado ácidos carboxílicos, ácidos de fósforo, ácidos fosfinosos, ácidos fosfónicos, ácidos fosfóricos, ácidos tiosfosfónicos, ácidos tiosulfónicos, y ácidos sulfónicos a la ciclodextrina parental [véase, Parmeter (III), anteriormente citado]. Además, los derivados de ciclodextrinas de éter de sulfoalquilo se han descrito por Stella, et al. (Patente de Estados Unidos N° 5.134.127).

*Liposomas*

Los liposomas consisten en al menos una membrana de bicapa lipídica que encierra un compartimento acuoso interno. Los liposomas pueden caracterizarse por el tipo y tamaño de membrana. Las vesículas unilamelares pequeñas (SUV) tienen una sola membrana y están normalmente en el intervalo entre 0,02 y 0,05  $\mu\text{m}$  de diámetro; las vesículas unilamelares grandes (LUVS) son normalmente mayores de 0,05  $\mu\text{m}$ . Las vesículas oligolamelares grandes y multilamelares tienen múltiples capas de membrana, generalmente concéntricas, y son normalmente mayores de 0,1  $\mu\text{m}$ . Los liposomas con varias membranas no concéntricas, es decir, varias moléculas más pequeñas contenidas en

una vesícula mayor, se denominan vesículas multivesiculares.

Un aspecto de la presente invención se refiere a formulaciones que comprenden liposomas que contienen un compuesto de acuerdo con el primer aspecto de la presente invención, donde la membrana de liposoma se formula para proporcionar un liposoma con una capacidad transportadora aumentada. Como alternativa o además, el compuesto de la presente invención puede estar contenido en, o adsorbido en, la bicapa de liposoma del liposoma. El compuesto de la presente invención puede agregarse con un tensioactivo lipídico y transportarse en el espacio interno del liposoma; en estos casos, la membrana del liposoma se formula para resistir los efectos disruptivos del agregado de principio activo-tensioactivo.

De acuerdo con una realización de la presente invención, la bicapa lipídica de un liposoma contiene lípidos derivatizados con polietilenglicol (PEG), de tal forma que las cadenas de PEG se extienden desde la superficie interna de la bicapa lipídica al espacio interior encapsulado por el liposoma, y se extienden desde el exterior de la bicapa lipídica al ambiente circundante.

Los principios activos contenidos en liposomas de la presente invención están en forma solubilizada. Los agregados de tensioactivo y principio activo (tales como emulsiones o micelas que contienen el principio activo de interés) pueden atraparse en el espacio interior de los liposomas de acuerdo con la presente invención. Un tensioactivo actúa para dispersar y solubilizar el principio activo, y puede seleccionarse entre cualquier tensioactivo alifático, cicloalifático o aromático, incluyendo, pero sin limitación, lisofosfatidilcolinas (LPC) biocompatibles de diversas longitudes de cadena (por ejemplo, de aproximadamente C<sub>14</sub> a aproximadamente C<sub>20</sub>). Los lípidos derivados con polímero, tal como PEG-lípidos también pueden utilizarse para la formación de micelas, ya que actuarán para inhibir la fusión de micela/membrana, y ya que la adición de un polímero a moléculas de tensioactivo disminuye el CMC del tensioactivo y ayuda a la formación de micelas. Se prefieren tensioactivos con CMC en el intervalo micromolar; los tensioactivos de CMC mayor pueden utilizarse para preparar micelas atrapadas en liposomas de la presente invención, sin embargo, los monómeros de micela-tensioactivo pueden afectar a la estabilidad de la bicapa del liposoma y pueden ser un factor en el diseño de un liposoma de una estabilidad deseada.

Los liposomas de acuerdo con la presente invención pueden prepararse mediante cualquiera de una diversidad de técnicas que se conocen en la técnica. Véase, por ejemplo, Patente de Estados Unidos N° 4.235.871, solicitud PCT publicada WO 96/14057; New RRC, Liposomes: A practical approach, IRL Press, Oxford (1990), páginas 33-104; Lasic DD, Liposomes from physics to applications, Elsevier Science Publishers BV, Ámsterdam, 1993.

Por ejemplo, los liposomas de la presente invención pueden prepararse difundiendo un lípido derivatizado con un polímero hidrófilo en liposomas preformados, tal como exponiendo liposomas preformados a micelas compuestas de polímeros con lípidos injertados, a concentraciones de lípidos correspondientes al tanto por ciento molar final de lípido derivatizado que se desea en el liposoma. Los liposomas que contienen un polímero hidrófilo también pueden formarse mediante homogenización, hidratación de campo lipídico, o técnicas de extrusión, como se conocen en la técnica.

En un aspecto de la presente invención, los liposomas se preparan para tener tamaños sustancialmente homogéneos en un intervalo de tamaño seleccionado. Un método de talaje eficaz implica extrudir una suspensión acuosa de los liposomas a través de una serie de membranas de policarbonato que tienen un tamaño de poro uniforme seleccionado; el tamaño de poro de la membrana corresponderá generalmente con los tamaños mayores de liposomas producidos por extrusión a través de esa membrana. Véase, por ejemplo, Patente de Estados Unidos N° 4.737.323 (12 de abril, 1988).

#### *Modificadores de la liberación*

Las características de liberación de una formulación de la presente invención dependen del material encapsulante, de la concentración de fármaco encapsulado, y de la presencia de modificadores de la liberación. Por ejemplo, puede manipularse la liberación para que sea dependiente de pH, por ejemplo, usando un recubrimiento sensible a pH que libere solo a un pH bajo, como en el estómago, o un pH mayor, como en el intestino. Puede usarse un recubrimiento entérico para evitar que suceda la liberación hasta que haya pasado del estómago. Pueden usarse múltiples recubrimientos o mezclas de cianamida encapsulada en diferentes materiales para obtener una liberación inicial en el estómago, seguido de una liberación posterior en el intestino. La liberación también puede manipularse mediante la inclusión de sales o agentes formadores de poros, que pueden aumentar la captación de agua o liberación de fármaco mediante difusión desde la cápsula. Los excipientes que modifican la solubilidad del fármaco también pueden usarse para controlar la velocidad de liberación. Los agentes que potencian la degradación de la matriz o la liberación de la matriz también pueden incorporarse. Pueden añadirse al fármaco, añadirse como una fase separada (es decir, como particulados), o pueden codisolverse en la fase de polímero dependiendo del compuesto. En todos los casos, la cantidad debe ser entre un 0,1 y un treinta por ciento (p/p de polímero). Los tipos de potenciadores de la degradación incluyen sales inorgánicas, tales como sulfato de amonio y cloruro de amonio, ácidos orgánicos, tales como ácido cítrico, ácido benzoico, y ácido ascórbico, bases inorgánicas, tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de calcio, carbonato de cinc, e hidróxido de cinc, y bases orgánicas, tales como sulfato de protamina, espermina, colina, etanolamina, dietanolamina, y trietanolamina y tensioactivos tales como Tween® y Pluronic®. Los

agentes formadores de poro que añaden microestructura a la matriz (es decir, compuestos solubles en agua, tales como sales inorgánicas y azúcares) se añaden como particulados. El intervalo debe ser entre un uno y un treinta por ciento (p/p de polímero).

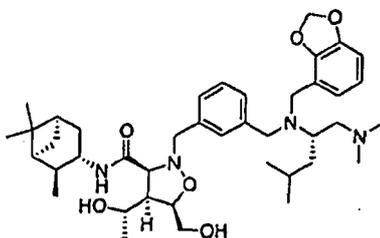
5 La captación también puede manipularse alterando el tiempo de residencia de las partículas en el intestino.

Esto puede lograrse, por ejemplo, recubriendo la partícula con, o seleccionando como material encapsulante, un polímero adhesivo a mucosas. Los ejemplos incluyen la mayoría de polímeros con grupos carboxilo libres, tales como quitosano, celulosas, y especialmente poliacrilatos (tal como se usan en el presente documento, poliacrilatos se refiere a polímeros que incluyen grupos acrilato y grupos acrilato modificados, tales como cianoacrilatos y metacrilatos).

*Ejemplificación*

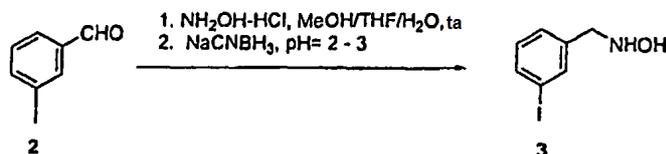
15 La invención que ahora se describe de manera general, se entenderá más fácilmente con referencia a los siguientes ejemplos, que son de acuerdo con el primer aspecto de la presente invención, a menos que se indique lo contrario.

Ejemplo 1 (no de acuerdo con la invención)



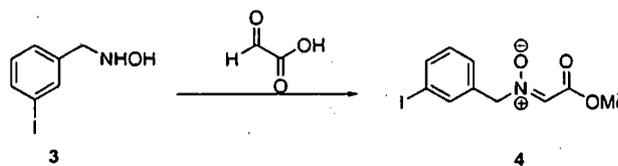
1

20 Parte A

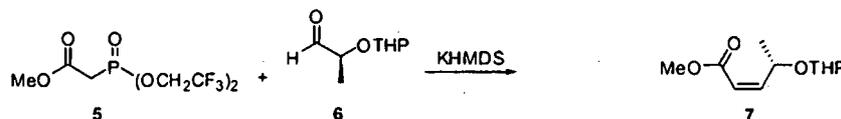


25 A una solución de 3-yodobenzaldehído 2 (5,8 g, 25 mmol, 1 Equiv) en MeOH/THF (40 ml, 3:1) se le añadió una solución acuosa de NH<sub>2</sub>OHHCl (2,04 g, 29,5 mmol, 1,2 Equiv., en 10 ml de agua). El pH se ajustó a 9 usando KOH 6 N. La reacción se agitó a ta durante 2 h y se añadió NaCNBH<sub>3</sub> (1,5 g, 25 mmol, 1 Equiv.) seguido de un cristal de naranja de metilo. El pH 2 se ajustó a 2 y el color rojo rubí se mantuvo durante la duración de la reacción mediante la adición de HCl 1 N. Después de 2 horas, se añadió otra porción de NaCNBH<sub>3</sub> (1,5 g, 25 mmol, 1 Equiv.). La mezcla se agitó durante 14 h, tras los cuales, se evaporaron 2/3 y el pH se elevó a 9-10 mediante la adición de una solución acuosa de HOH 6 N. Esta mezcla se extrajo con DCM (3 x 100 ml). Se combinaron las capas orgánicas, se lavaron con agua y después con salmuera. La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó al vacío para dar 5,7 g de 3 en forma de un sólido de color blanquecino. Rendimiento del 85 %.

35 Parte B



40 A una solución de W-(3-yodobencil)hidroxilamina 3 (16 g, 64 mmol, 1 Equiv.) en benceno (320 ml) se le añadió glioxilato de metilo (6,8 g, 80 mmol, 1,25 Equiv.). La mezcla se calentó a 120 °C durante 3 horas usando una trampa Dean-Stark. La solución se enfrió a ta y el disolvente se concentró al vacío para dar 19,1 g de 4 en forma de un sólido de color amarillo. Rendimiento del 93 %.

Parte C

- 5 Una solución de metil éster de ácido bis (2,2,2-trifluoroetil)fosfonoacético **5** (28 g, 0,1 mmol, 1 Equiv.) y 18-corona-6 (132 g, 0,50 mmol, 5 Equiv.) en THF (2 l) se enfrió a -78 °C en atmósfera de nitrógeno. A la solución enfriada se le añadió bis(trimetilsilil)amida de potasio en tolueno (20 g, 0,6 M en tolueno 0,1 mmol, 1 Equiv.). Se añadió (S)-2-(tetrahydropiraniloxi)propanal **6** (síntesis descrita en J. Chem. Soc., Perkin. Trans. 1, 1994, 2791) (16 g, 0,1 mmol, 1 Equiv.) y la mezcla resultante se agitó durante 30 min a -78 °C. Entonces se añadió una solución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl y el producto se extrajo con éter (3 x 500 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para producir 13,5 g de **13** en forma de un aceite. Rendimiento del 63 %.

Parte D

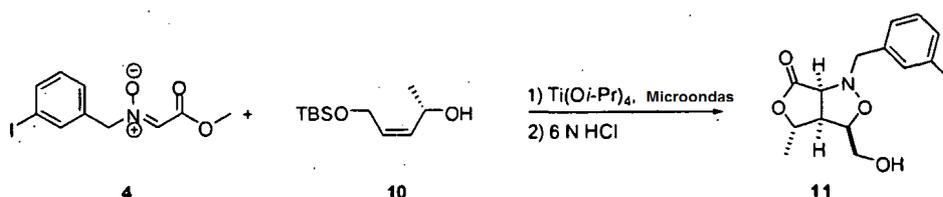
- 15 Se redujo metil éster del ácido 4(S)-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-pent-2-enoico **7** (10 g, 46,7 mmol, 1 Equiv.) con DIBAL-H de acuerdo con el procedimiento descrito en J. Chem. Soc., Perkin. Trans. 1, 1994, 2791 para producir 7,6 g de **8** 4(S)-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-pent-2-en-1-ol. Rendimiento del 88 %.

Parte E

- 20 A una solución de 4(S)-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-pent-2-en-1-ol **8** (4,0 g, 22 mmol, 1 Equiv.) en THF (20 ml) se le añadió imidazol (3,66 g, 53,5 mmol, 2,4 Equiv.) seguido por TBSCl (3,89 g, 25,8 mmol, 1,2 Equiv.). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 4 horas, se inactivó con agua (20 ml) y se extrajo con éter (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (5 x 50 ml), salmuera (50 ml), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío. El aceite se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (hexano/EtOAc a, 30 %) para producir 5,9 g de **9** en forma de un aceite. Rendimiento del 92 %.

Parte F

- 35 El grupo THP protector se eliminó del t-butil-dimetil-[4(S)-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-pent-2-eniloxi]-silano **9** (10 g, 33 mmol, 1 Equiv.) de acuerdo con el procedimiento descrito en Tetrahedron Letters 1984, 25, 663 para producir 5,9 g de **10** en forma de un aceite. Rendimiento del 83 %.

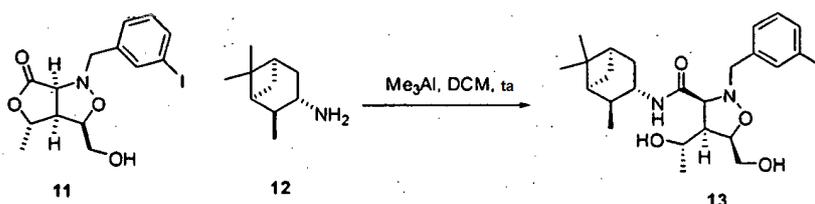
Parte G

- 45 A una solución de metil éster de nitrona **4** (8,1 g, 38 mmol, 1 Equiv.) y alcohol **10** (12 g, 38 mmol, 1 Equiv.) en tolueno (40 ml) se le añadió Ti(OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)<sub>4</sub> (16 g, 17 ml, 56 mmol, 1,5 Equiv.). La suspensión se calentó en un horno microondas a 140 °C durante 30 min, y se dejó enfriar a ta. La solución se diluyó con EtOAc (150 ml) y 3-(dimetilamino)-1,2-propanodiol (7 g, 7 ml, 58 mmol, 1,5 Equiv.) y se agitó a ta durante 8 h. A la solución se le añadió

agua (100 ml), la capa orgánica se separó y la acuosa se lavó con EtOAc (3 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (100 ml), salmuera (100 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (Et<sub>2</sub>O/DCM 1:29) para producir 13,5 g de **11** en forma de un sólido. Rendimiento del 71 %.

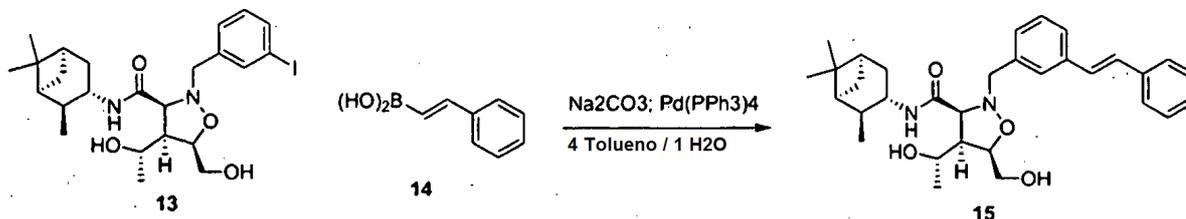
A una solución de la isoxazolidina protegida con TBS (13,5 g, 26 mmol, 1 Equiv.) en THF (120 ml) se le añadió HCl 6 N (67 ml). La solución se agitó a ta durante 1,5 h, se diluyó con agua (25 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 80 ml), los extractos orgánicos se combinaron y lavaron con NaHCO<sub>3</sub> saturado (50 ml), salmuera (50 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (DCM/éter al 20-33 %) para producir 9,5 g de **9** en forma de un sólido amarillo. Rendimiento general del 64 % para 2 etapas.

#### Parte H



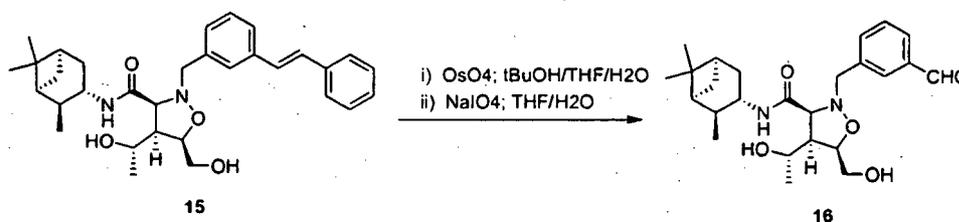
A una solución de (+) isopinocamefilamina **12** (0,2 g, 1,3 mmol, 6,5 Equiv.) en DCM (10 ml) a ta se le añadió AlMe<sub>3</sub> (0,85 ml de una solución 2 M en tolueno, 1,7 mmol, 8,5 Equiv.) gota a gota durante 2,5 min. La solución se agitó a ta durante 10 min antes de la adición gota a gota de una solución de lactona **11** (0,5 g, 0,02 mmol, 1 Equiv.) en DCM (10 ml). La reacción se agitó durante 1 h, se diluyó con DCM (125 ml) y una solución acuosa saturada de sal de Rochelle (125 ml). La mezcla se agitó vigorosamente durante 2 h hasta que se formaron las dos fases. Se separó la fase orgánica, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío para dar un sólido. Este material se usó sin purificación adicional.

#### Parte I



Se pesaron yoduro de arilo **13** (1,44 g, 2,65 mmol, 1 Equiv.), ácido vinil borónico **14** (1,57 g, 10,6 mmol, 10,0 Equiv.), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,12 g, 10,6 mmol, 10,0 Equiv.) y tetraquis paladio (0,61 g, 0,53 mmol, 0,2 Equiv.) en un matraz de 100 ml. El matraz se purgó entonces con argón y los contenidos se disolvieron en una proporción 4:1 de tolueno/agua (30 ml) y se calentó a 65 °C durante 3 h. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Se combinaron las capas orgánicas, se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (sistema de disolvente) para producir 1,17 g de **15**. Rendimiento del 85 %.

#### Parte J

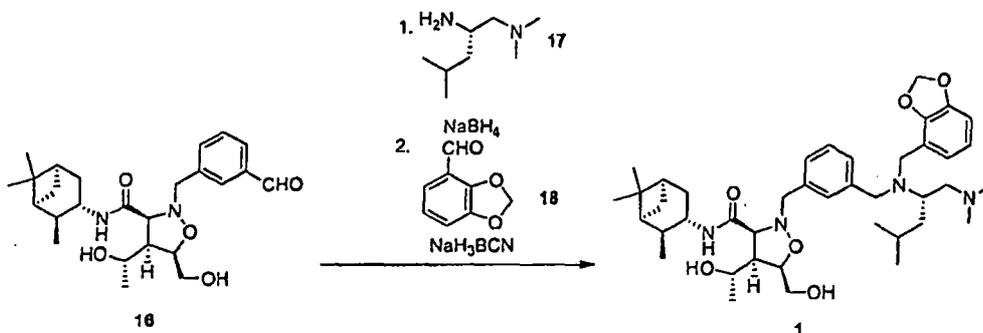


A una solución de **15** (0,11 g, 0,21 mmol, 1 Equiv.) en fBuOH (16 ml), THF (8 ml), agua (2 ml) se le añadió NMO (0,11 g, 0,82 mmol, 4 Equiv.) y una solución al 2,5 % de OsO<sub>4</sub> (2 ml, 0,21 g, 0,021 mmol, 1 Equiv.) en fBuOH. Después de 4 h de agitación, la reacción se inactivó con una solución de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> y se repartió entre EtOAc/salmuera. Se lavó la fase acuosa, la orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío para dar un aceite.

El material en bruto (10 mg, 18 μmol, 1 Equiv.) se recogió entonces en THF (0,2 ml), a lo que se le añadió agua (20 μl),

y peryodato sódico (4,1 mg, 19  $\mu\text{mol}$ , 1,05 Equiv) y la mezcla de reacción se agitó durante toda la noche. La reacción se detuvo con  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ , se lavó con salmuera, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para producir 6,8 mg de **16** en forma de un sólido de color blanquecino. Rendimiento del 85 %.

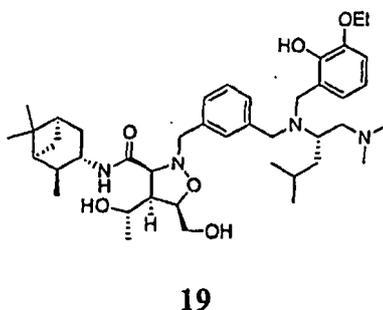
5

Parte K

10 Una solución de aldehído **16** (40 mg, 90  $\mu\text{mol}$ , 1 Equiv.) en MeOH acuoso al 1 % (2 ml) se trató con amina **17** (41  $\mu\text{l}$ , 0,23 mmol, 2,6 Equiv.) y se agitó durante 1 h. Se añadió  $\text{NaBH}_4$  (4 mg, 90  $\mu\text{mol}$ , 1 Equiv.) y la mezcla se agitó durante 0,5 h la reacción se detuvo con AcOH (10  $\mu\text{l}$ ).

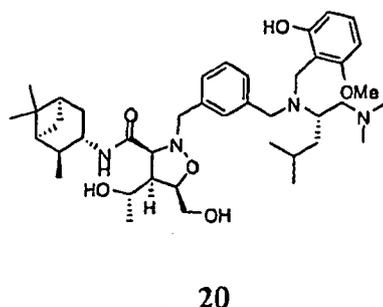
15 La mitad de esta mezcla de reacción en bruto se trató con 2,3-metilendioxiobenzaldehído **18** (34 mg, 0,23 mmol, 5 Equiv.); después de 0,25 h, se añadió  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  (12 mg, 0,23 mmol, 5 Equiv.) y se continuó agitando durante toda la noche. La mezcla de reacción se purificó directamente mediante HPLC en fase reversa ( $\text{CH}_3\text{CN}$ /agua con  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  40 mM), para producir 20 mg de **1** en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento del 63 %. EM (IEN(+)) m/z 707,76 (M+H)+.

20 Ejemplo 2 (no de acuerdo con la invención)



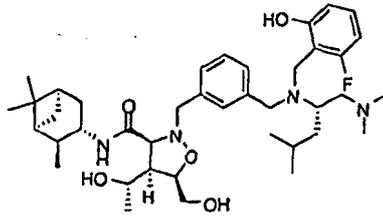
25 El compuesto **19** se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, usando 3-etoxisicaldehído en lugar de 2,3-metilendioxiobenzaldehído. Rendimiento del 34 %. EM (IEN) m/z 723,82 (M+H)+.

Ejemplo 3 (no de acuerdo con la invención)



30 El compuesto **20** se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, usando 6-metoxisicaldehído en lugar de 2,3-metilendioxiobenzaldehído. Rendimiento del 29 %. EM (IEN(+)) m/z 709,79 (M+H)+.

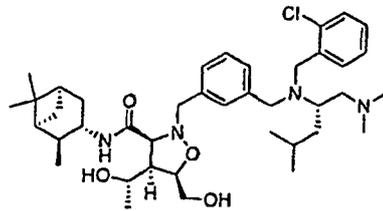
Ejemplo 4 (no de acuerdo con la invención)



**21**

- 5 El compuesto **21** se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, usando 6-fluorosalicaldehído en lugar de 2,3-metilendioxi-benzaldehído. Rendimiento del 38 %. EM (IEN(+)) m/z 711,83 (M+H)+.

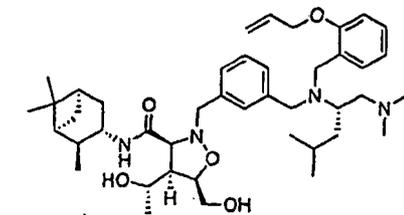
Ejemplo 5 (no de acuerdo con la invención)



**22**

- 10 El compuesto **22** se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, usando 2-clobenzaldehído en lugar de 2,3-metilendioxi-benzaldehído. Rendimiento del 35 %. EM (IEN(+)) m/z 740,68 (M+H)+.

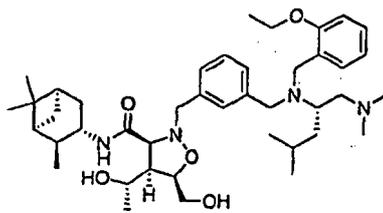
15 Ejemplo 6



**23**

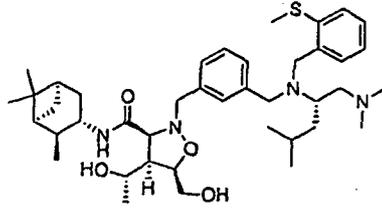
- 20 El compuesto **23** se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, usando 2-aliloxibenzaldehído en lugar de 2,3-metilendioxi-benzaldehído. Rendimiento del 50 %. EM (IEN(+)) m/z 719,82 (M+H)+.

Ejemplo 7:



**24**

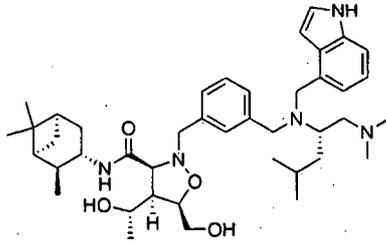
- 25 El compuesto **24** se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, usando 2-etoxibenzaldehído en lugar de 2,3-metilendioxi-benzaldehído. Rendimiento del 25 %. EM (IEN(+)) m/z 707,82 (M+H)+.

Ejemplo 8 (no de acuerdo con la invención)**25**

5 El compuesto **25** se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, usando 2-(metiltio)benzaldehído en lugar de 2,3-metilendioxibenzaldehído. Rendimiento del 38 %. EM (IEN(+)) m/z 709,72 (M+H)+.

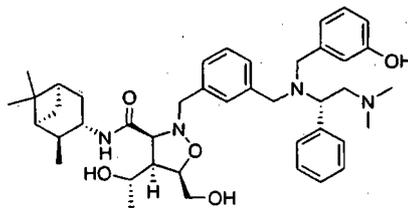
Ejemplo 9 (no de acuerdo con la invención)

10

**26**

15 El compuesto **26** se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, usando 4-formilindol en lugar de 2,3-metilendioxibenzaldehído. Rendimiento del 25 %. EM (IEN(+)) m/z 702,80 (M+H)+.

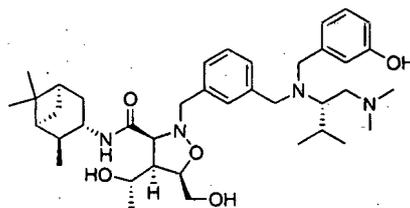
15

Ejemplo 10**27**

20 El compuesto **27** se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, usando 3-hidroxibenzaldehído en lugar de 2,3-metilendioxibenzaldehído y (S)-W<sup>1</sup>,W<sup>1</sup>-dimetil-2-feniletano-1,2-diamina en lugar de amina 17. Rendimiento del 45 %. EM (IEN(+)) m/z 666,89 (M+H)+.

Ejemplo 11

25

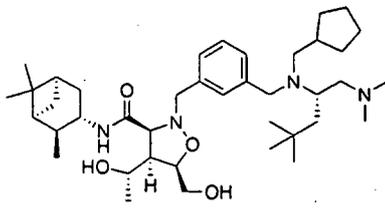
**28**

El compuesto **28** se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, usando 3-hidroxibenzaldehído

en lugar de 2,3-metilendioxi-benzaldehído y (S)-W<sup>1</sup>,W<sup>1</sup>-trimetilbutano-1,2-diamina en lugar de amina 17. Rendimiento del 47 %. EM (IEN(+)) m/z 665,85 (M+H)+.

Ejemplo 12

5

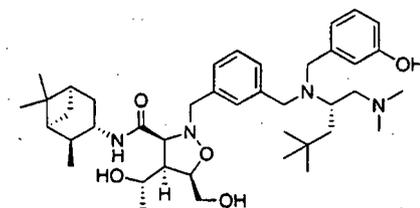


**29**

El compuesto **29** se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, usando ciclopentanocarboxialdehído en lugar de 2,3-metilendioxi-benzaldehído y (S)-W<sup>1</sup>,W<sup>1</sup>,4,4-tetrametilpentano-1,2-diamina en lugar de amina 17. Rendimiento del 37 %. EM (IEN(+)) m/z 669,91 (M+H)+.

10

Ejemplo 13

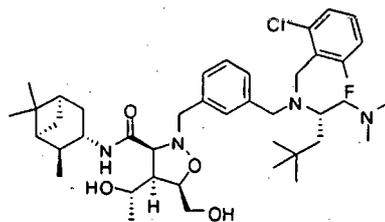


**30**

El compuesto **30** se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, usando 3-hidroxibenzaldehído en lugar de 2,3-metilendioxi-benzaldehído y amina (S)-W<sup>1</sup>,W<sup>1</sup>,4,4-tetrametilpentano-1,2-diamina en lugar de amina 17. Rendimiento del 48 %. EM (IEN(+)) m/z 693,92 (M+H)+.

15

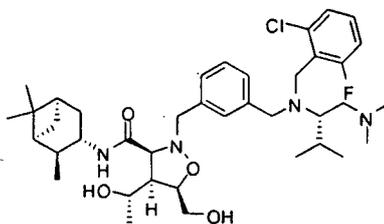
Ejemplo 14



**31**

El compuesto **31** se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, usando 2-cloro-6-fluorobenzaldehído en lugar de 2,3-metilendioxi-benzaldehído y (S)-W<sup>1</sup>,W<sup>1</sup>,4,4-tetrametilpentano-1,2-diamina en lugar de amina 17. Rendimiento del 52 %. EM (IEN(+)) m/z 729,86 (M+H)+.

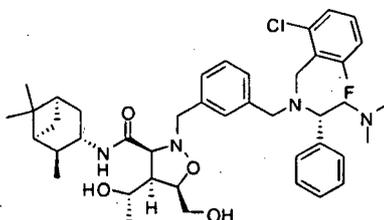
25

Ejemplo 15**32**

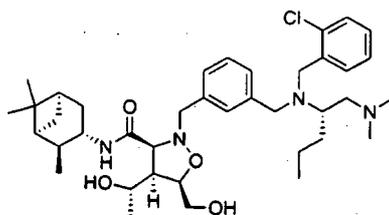
5 El compuesto **32** se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, usando 2-cloro-6-fluorobenzaldehído en lugar de 2,3-metilendioxiobenzaldehído y (S)-W<sup>1</sup>,W<sup>1</sup>,3-trimetilbutano-1,2-diamina en lugar de amina 17. Rendimiento del 35 %. EM (IEN(+)) m/z 701,79 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 16

10

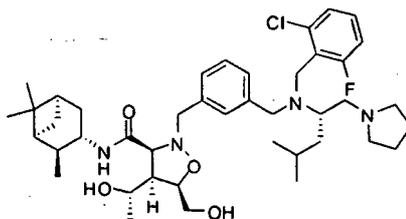
**33**

15 El compuesto **44** se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, usando 2-cloro-6-fluorobenzaldehído en lugar de 2,3-metilendioxiobenzaldehído y (S)-W<sup>1</sup>,W<sup>1</sup>-dimetil-2-feniletano-1,2-diamina en lugar de amina 17. Rendimiento del 21 %. EM (IEN(+)) m/z 735,83 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 17

20

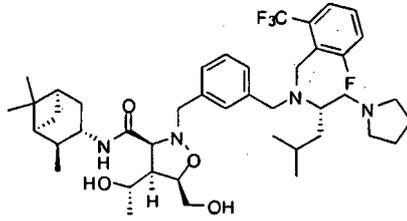
El compuesto **34** se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, usando 2-clorobenzaldehído en lugar de 2,3-metilendioxiobenzaldehído y (S)-W<sup>1</sup>,W<sup>1</sup>-dimetilpentano-1,2-diamina en lugar de amina 17. Rendimiento del 53 %. EM (IEN(+)) m/z 683,75 (M+H)<sup>+</sup>.

25 Ejemplo 18**35**

30 El compuesto **35** se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, usando 2-cloro-6-fluorobenzaldehído en lugar de 2,3-metilendioxiobenzaldehído y (S)-1-(1-pirrolidinil)-2-amino-4-metil-pentano

en lugar de amina 17. Rendimiento del 30 %. EM (IEN(+)) m/z 741,86 (M+H)+.

Ejemplo 19



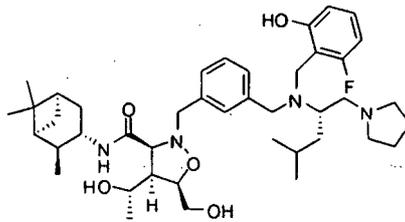
5

**36**

El compuesto **36** se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, usando 2-trifluorometil-6-fluorobenzaldehído en lugar de 2,3-metilendioxi-benzaldehído y (S)-1-(1-pirrolidinil)-2-amino-4-metil-pentano en lugar de amina 17. Rendimiento del 23 %. EM (IEN(+)) m/z 775,90 (M+H)+.

10

Ejemplo 20



**37**

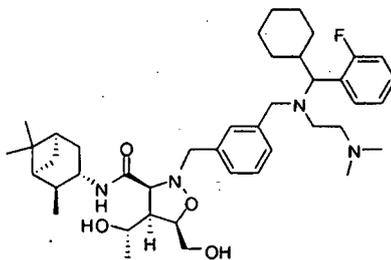
15

El compuesto **37** se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, usando 6-fluorosalicaldehído en lugar de 2,3-metilendioxi-benzaldehído y (S)-1-(1-pirrolidinil)-2-amino-4-metil-pentano en lugar de amina 17. Rendimiento del 31 %. EM (IEN(+)) m/z 723,89 (M+H)+.

20

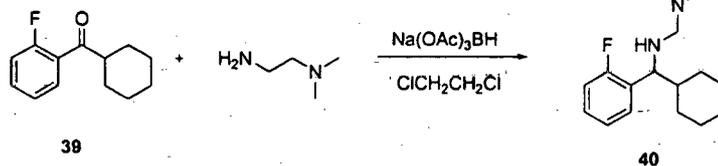
Ejemplo 21

Parte A



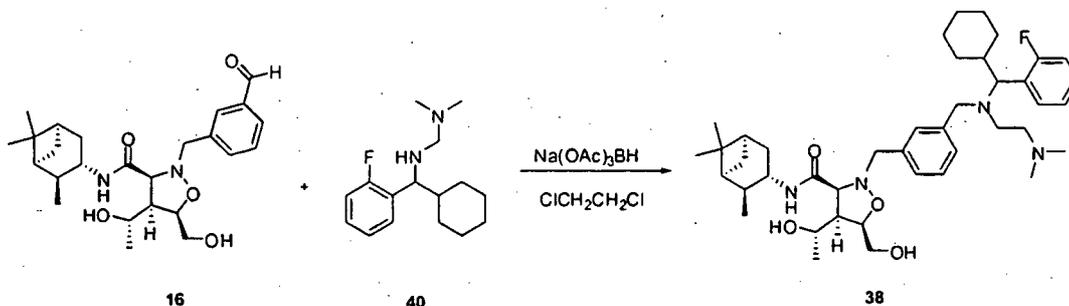
**38**

25



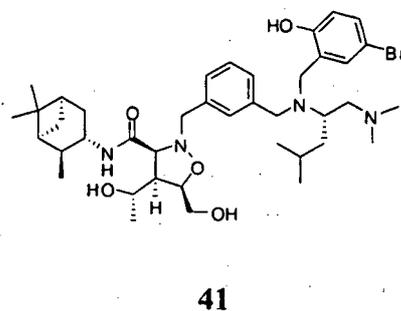
A una solución de cetona 39 (500 mg, 2,42 mmol, 1 Equiv.) en DCE (5 ml) se le añadió  $W^1,W^1$ -dimetiletano-1,2-diamina (641 mg, 7,27 mmol, 3 Equiv.) seguido de  $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$  (771 mg, 3,64 mmol, 1,5 Equiv.) y la reacción se calentó a 40 °C. Después de agitar durante 48 h, la mezcla de reacción se diluyó con agua (100 ml), EtOAc (100 ml), salmuera (100 ml) y el pH se ajustó a 12 con NaOH 6 N. La mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron y se concentraron al vacío para producir 200 mg de diamina 40 en forma de un aceite de color pardo oscuro. El aceite en bruto se usó directamente sin purificación adicional.

Parte B



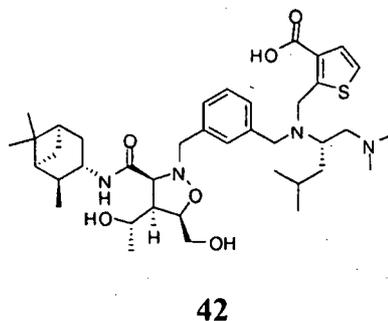
A una solución de aldehído 16 (30 mg, 0,07 mmol) en DCE (1 ml) se le añadió diamina 40 (0,02 mg, 0,07 mmol) seguido de  $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$  (20 mg, 0,1 mmol) y la reacción se calentó hasta 40 °C. Después de agitar durante 48 h, se añadió una porción adicional de aldehído (30 mg, 0,02 mmol) y  $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$  (20 mg, 0,1 mmol) y la reacción se agitó a 40 °C. Después de 24 horas, la mezcla de reacción se purificó directamente mediante HPLC en fase reversa ( $\text{CH}_3\text{CN}/\text{agua}$  con  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  40 mM) para producir 20 mg de 38. Rendimiento del 42 %. MS (ESI(+))  $m/z$  707,5 (M+H)+.

Ejemplo 22



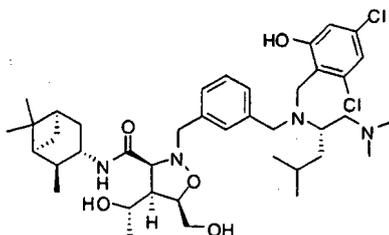
El compuesto 41 se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, usando 2-bromo-5-(hidroxil)benzaldehído en lugar de 2,3-metilendioxi-benzaldehído. Rendimiento del 38 %. EM (IEN(+))  $m/z$  757,6 (M+H)+.

Ejemplo 23



El compuesto 42 se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, usando ácido 2-formiltiofeno-2-carboxílico en lugar de 2,3-metilendioxi-benzaldehído. Rendimiento del 48 %. EM (IEN(+))  $m/z$  713,8 (M+H)+.

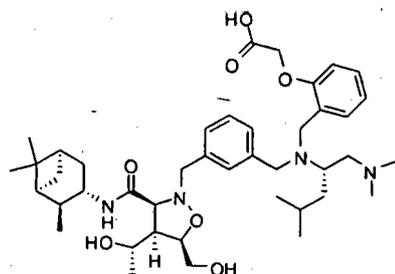
Ejemplo 24 (no de acuerdo con la invención)



**43**

- 5 El compuesto **43** se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, usando 2,4-dicloro-6-hidroxisalicilaldehído en lugar de 2,3-metilendioxisalicilaldehído. Rendimiento del 27 %. EM (IEN(+)) m/z 747,8 (M+H)+.

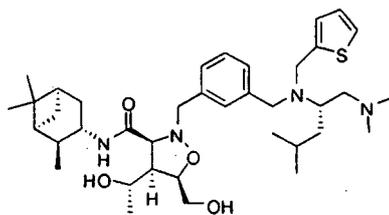
Ejemplo 25



**44**

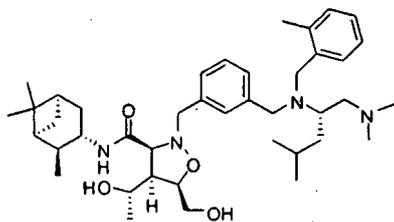
- 10 El compuesto **44** se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, usando ácido 2-formileno-2-acético en lugar de 2,3-metilendioxisalicilaldehído. Rendimiento del 47 %. EM (IEN(+)) m/z 737,7 (M+H)+.

15 Ejemplo 26

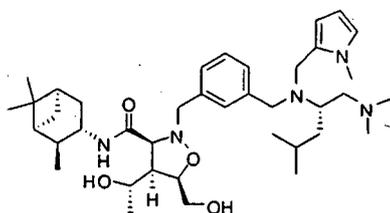


**45**

- 20 El compuesto **45** se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, usando tiofeno-2-carboxaldehído en lugar de 2,3-metilendioxisalicilaldehído. Rendimiento del 69 %. EM (IEN(+)) m/z 669,8 (M+H)+.

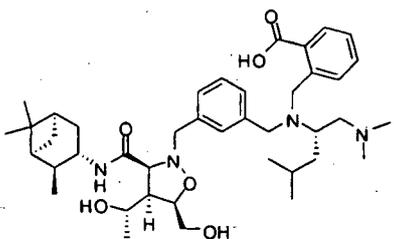
Ejemplo 27**46**

- 5 El compuesto **46** se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, usando o-tolualdehído en lugar de 2,3-metilendioxi-benzaldehído. Rendimiento del 51 %. EM (IEN(+)) m/z 677,9 (M+H)+.

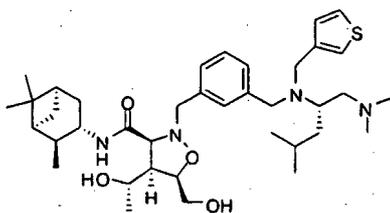
Ejemplo 28**47**

- 10 El compuesto **47** se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, usando 1-metilpirrol-2-carboxaldehído en lugar de 2,3-metilendioxi-benzaldehído. Rendimiento del 43 %. EM (IEN(+)) m/z 666,9 (M+H)+.

15

Ejemplo 29**48**

- 20 El compuesto **48** se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, usando 2-carboxybenzaldehído en lugar de 2,3-metilendioxi-benzaldehído. Rendimiento del 65 %. EM (IEN(+)) m/z 707,9 (M+H)+.

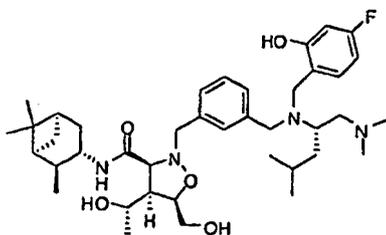
Ejemplo 30**49**

25

El compuesto **49** se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, usando tiofen-3-carboxaldehído en lugar de 2,3-metilendioxi-benzaldehído. Rendimiento del 69 %. EM (IEN(+)) m/z 669,8 (M+H)+.

5

Ejemplo 31 (no de acuerdo con la invención)

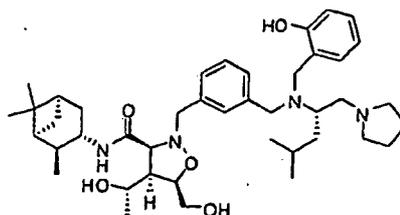


50

10 El compuesto **50** se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, usando 4-fluoro-2-hidroxibenzaldehído en lugar de 2,3-metilendioxi-benzaldehído. Rendimiento del 15 %. EM (IEN(+)) m/z 697,8 (M+H)+.

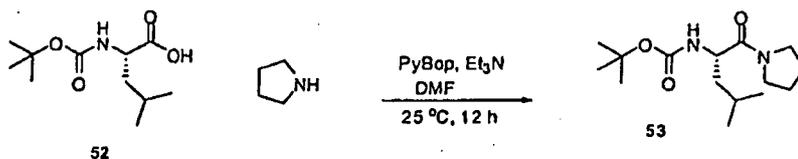
Ejemplo 32

15



51

Parte A

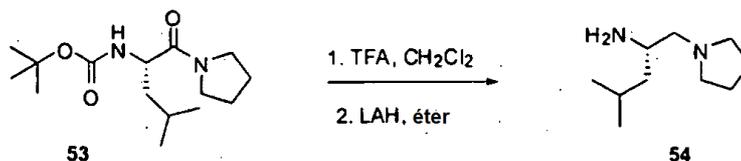


20

A una solución de Boc-L-leucina **53** (5 g, 22 mmol, 1 Equiv.) y PyBop (15 g, 28 mmol, 1,3) en DCM (60 ml) se le añadió pirrolidina a 0 °C. La solución se agitó durante 10 min seguido de la adición gota a gota de DIPEA (6 g, 8 ml, 48 mmol, 2,2 Equiv.). Después de agitar durante 6 h, la solución se diluyó con NaHCO<sub>3</sub> saturado (40 ml) y la fase acuosa se extrajo con DCM (2 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se separaron, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío para dar un aceite. El aceite resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (hexano/EtOAc al 50-100 %) para producir **53** en forma de un aceite transparente.

25

Parte B

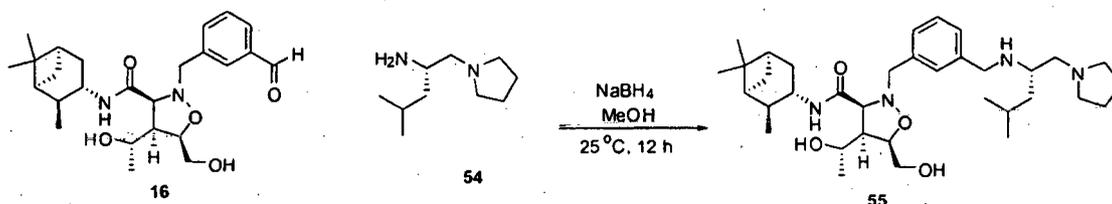


30

A una solución de amida **53** (4,5 g, 15,8 mmol, 1) en DCM (100 ml) se le añadió TFA (10 ml) a 0 °C. Después de agitar durante 2 h a ta, se eliminó el disolvente al vacío para producir un aceite. El aceite resultante se suspendió en THF y se

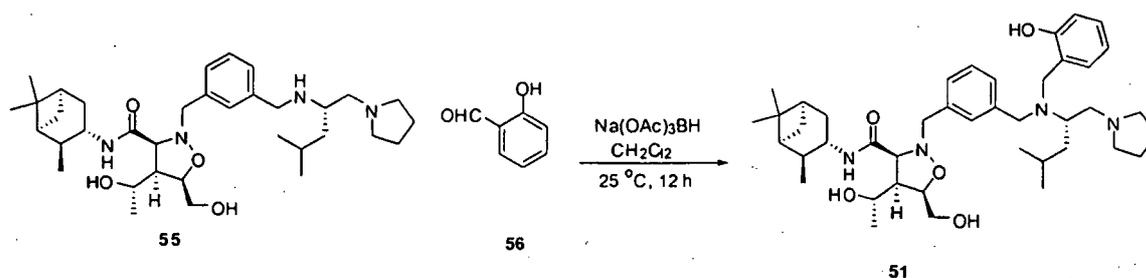
enfrió a 0 °C, a lo que se le añadió LiAlH<sub>4</sub> (4 g, 108 mmol, 6,8 Equiv.) en porciones, y se calentó a reflujo durante 12 h en atmósfera de argón. La solución se enfrió a ta y se inactivó con agua (4 ml), se dejó agitar durante 5 min, seguido de NaOH al 15 % (4 ml) y se agitó durante 5 min adicionales, y finalmente se añadió agua (12 ml) y la suspensión se agitó hasta que se formó el precipitado de color blanco. El sólido se filtró y se lavó con EtOAc y el filtrado se concentró al vacío para dar 54 en forma de un aceite que se usó sin purificación adicional.

### Parte C



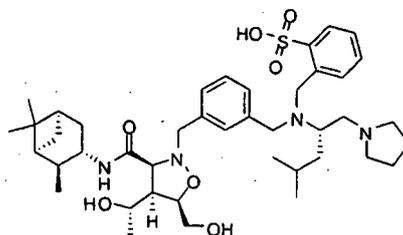
A una solución de 16 (250 mg, 0,56 mmol, 1 Equiv.) en MeOH (25 ml) se le añadió 54 (96 mg, 0,56 mmol, 1 Equiv.) y se agitó a ta durante 3 h, seguido de la adición de NaBH<sub>4</sub> (21 mg, 0,56 mmol, 1 Equiv.). Después de agitar a ta durante 12 h, la mezcla de reacción se diluyó con AcOH (0,08 ml) y se concentró al vacío para dar un aceite que se usó sin purificación adicional.

### Parte D



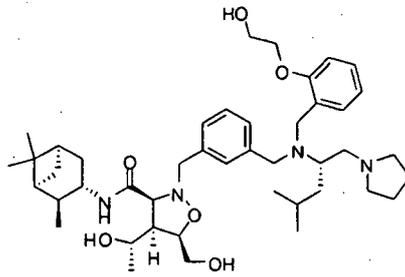
A una solución de 55 (15 mg, 25 μmol, 1 Equiv.) en DCM (1,0 ml) se le añadió 2-hidroxibenzaldehído (5 mg, 38 μmol, 1,5 Equiv.) seguido de la adición de Na(OAc)<sub>3</sub>BH (11 mg, 50 μmol, 2 Equiv.). Después de agitar a ta durante 12 h la mezcla de reacción se diluyó con AcOH (0,1 ml) y se agitó durante 10 min. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (2,5 ml) y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> saturado (2,5 ml), se separó la fase orgánica, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró al vacío para dar un aceite. El aceite se purificó directamente mediante HPLC en fase reversa (CH<sub>3</sub>CN/agua con NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> 40 mM) a 7 mg para dar 51 en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento del 40 %. EM (IEN(+)) m/z 705,9 (M+H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 33



El compuesto 57 se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 32, usando ácido 2-formilbenzenosulfónico en lugar de 2-hidroxibenzaldehído. Rendimiento del 39 %. EM (IEN(+)) m/z 705,9 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 34 (no de acuerdo con la invención)

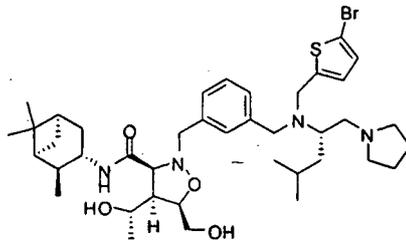


**58**

5 El compuesto **58** se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 32, usando 2-(2-hidroxiethoxy)benzaldehído en lugar de 2-hidroxi-benzaldehído. Rendimiento del 32 %. EM (IEN(+)) m/z 749,9 (M+H)+.

Ejemplo 35

10

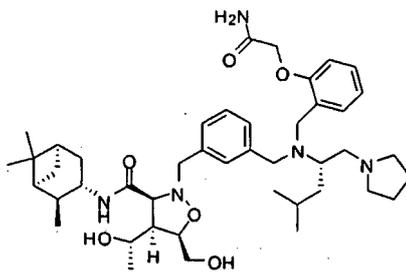


**59**

15 El compuesto **59** se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 32, usando 5-bromotiofen-2-carboxaldehído en lugar de 2-hidroxi-benzaldehído. Rendimiento del 54 %. EM (IEN(+)) m/z 775,7 (M+H)+.

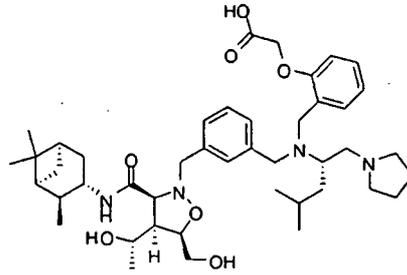
Ejemplo 36

20

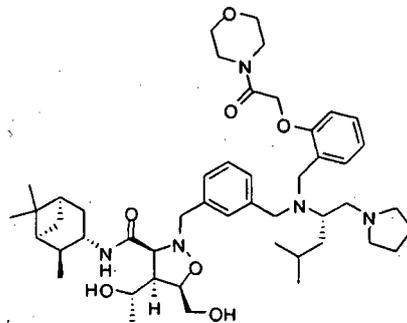


**60**

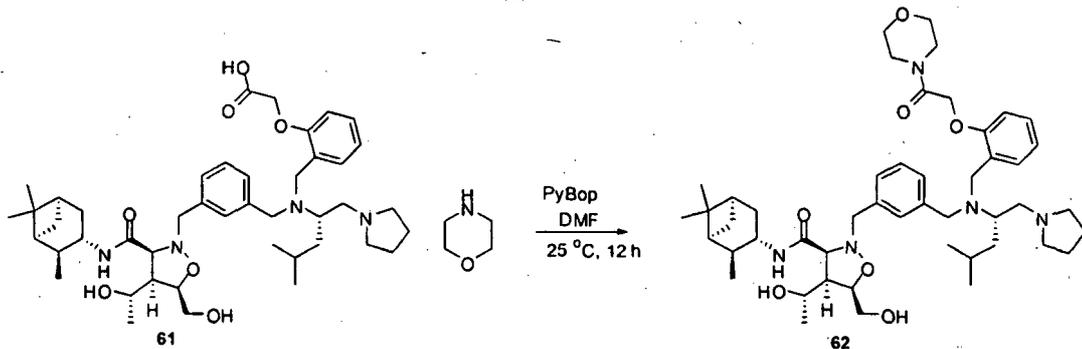
El compuesto **60** se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 32, usando 2-(2-formil-fenoxi)-acetamida en lugar de 2-hidroxi-benzaldehído. Rendimiento del 35 %. EM (IEN(+)) m/z 762,9 (M+H)+.

Ejemplo 37 (no de acuerdo con la invención)**61**

- 5 El compuesto **61** se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 32, usando ácido 2-formilfenoxiacético en lugar de 2-hidroxibenzaldehído. Rendimiento 59 %. EM (IEN(+)) m/z 775,7 (M+H)+.

Ejemplo 38**62**

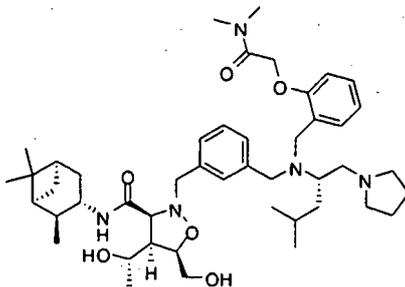
10



15

A una solución de **61** (10 mg, 10  $\mu$ mol, 1 Equiv.) en DMF (0,5 ml) se le añadió PyBop (10 mg, 20  $\mu$ mol, 2 Equiv.), morfina (2 mg, 30  $\mu$ mol, 3 Equiv.) y Et<sub>3</sub>N (4 mg, 5  $\mu$ l, 40  $\mu$ mol, 4 Equiv.). La solución se agitó durante 12 h, se diluyó con agua (0,5 ml) y la mezcla de reacción se purificó directamente mediante HPLC en fase reversa (CH<sub>3</sub>CN/agua con NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> 40 mM) para producir 3 mg de **62** en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento del 28 %. EM (IEN(+)) m/z 833 (M+H)+.

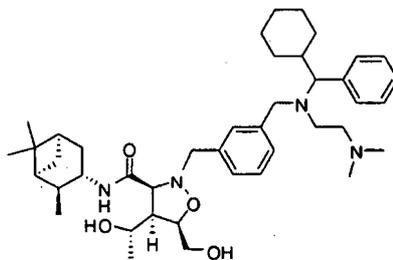
Ejemplo 39



**63**

5 El compuesto **63** se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 38, usando dimetilamina en lugar de morfolina. Rendimiento del 59 %. EM (IEN(+)) m/z 775,7 (M+H)+.

Ejemplo 40



**64**

10 El compuesto **64** se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 21, usando ciclohexil(fenil)metanona en lugar de ciclohexil(2-fluorofenil)metanona. Rendimiento del 29 %. EM (IEN(+)) m/z 689,49 (M+H)+.

15 Ejemplo 41

20 A continuación se presentan los datos de afinidad de unión a Bcl-2 para varios compuestos de la invención. Tal como se tabula más adelante, "\*\*\*\*\*" indica que  $K_i$  es  $< 1$  nM; "\*\*\*\*" indica que  $K_i$  es 1-5 nM; "\*\*\*" indica que  $K_i$  es 5-9 nM; y "\*\*" indica que  $K_i$  es  $> 9$  nM.

A continuación se presentan los datos de afinidad de unión a Bcl-xL para varios compuestos de la invención. Tal como se tabula más adelante, "ttt" indica que  $K_i$  es  $< 0,2$   $\mu$ M; "tt" indica que  $K_i$  es 0,2-1  $\mu$ M; y "t" indica que  $K_i$  es  $> 1$   $\mu$ M.

Actividad de Bcl-2	Símbolo
$< 1$ nM	*****
1-5 nM	****
5-9 nM	***
$> 9$ nM	**

Actividad de Bcl-xL	Símbolo
$< 0,2$ $\mu$ M	ttt
0,2-1 $\mu$ M	tt
$> 1$ $\mu$ M	t

25

Compuesto	Bcl-2	Bcl-xL
1	***	††
19	***	††
20	**	††
21	*	††
22	*	†††
23	***	††
24	***	††
25	***	††
26	*	††
27	**	†††
28	**	††
29	****	††
30	***	†††
31	****	†††
32	***	††
33	***	†††
34	**	†††
35	***	†††
36	**	†††
37	***	†††
38	***	†††
41	**	†††
42	***	†††
43	*	†††
44	**	†††
45	***	†††
46	***	†††
47	***	†††
48	***	††
49	***	††
50	***	††
51	***	†††
57	**	††
58	*	††
59	***	†††
60	***	†††
62	***	†††
63	***	†††
64	***	†

Solo los compuestos 23, 24, 27 a 38, 41,42, 44 a 49, 51,57, 59, 60 y 62 a 64 son parte de la presente invención.

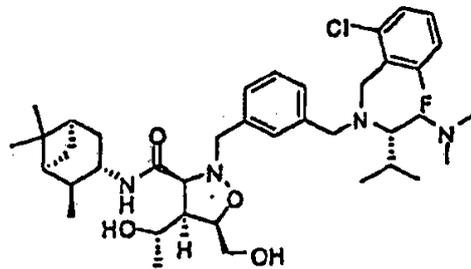
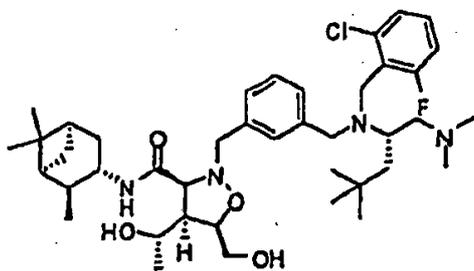
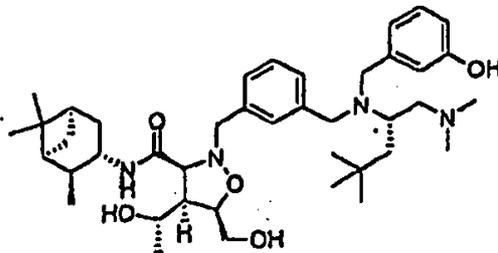
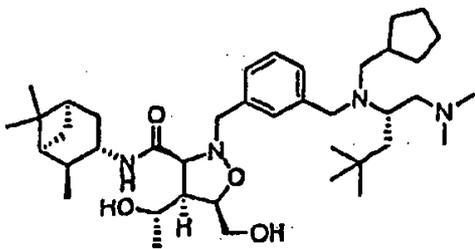
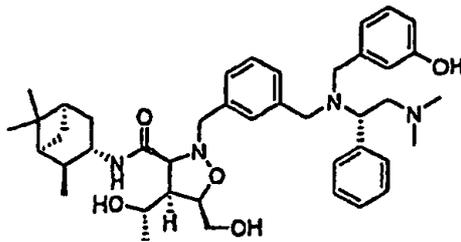
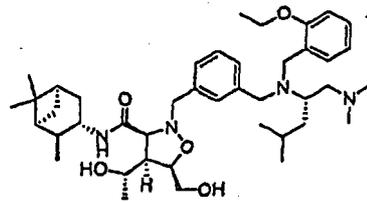
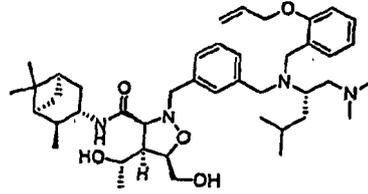
#### **Equivalentes**

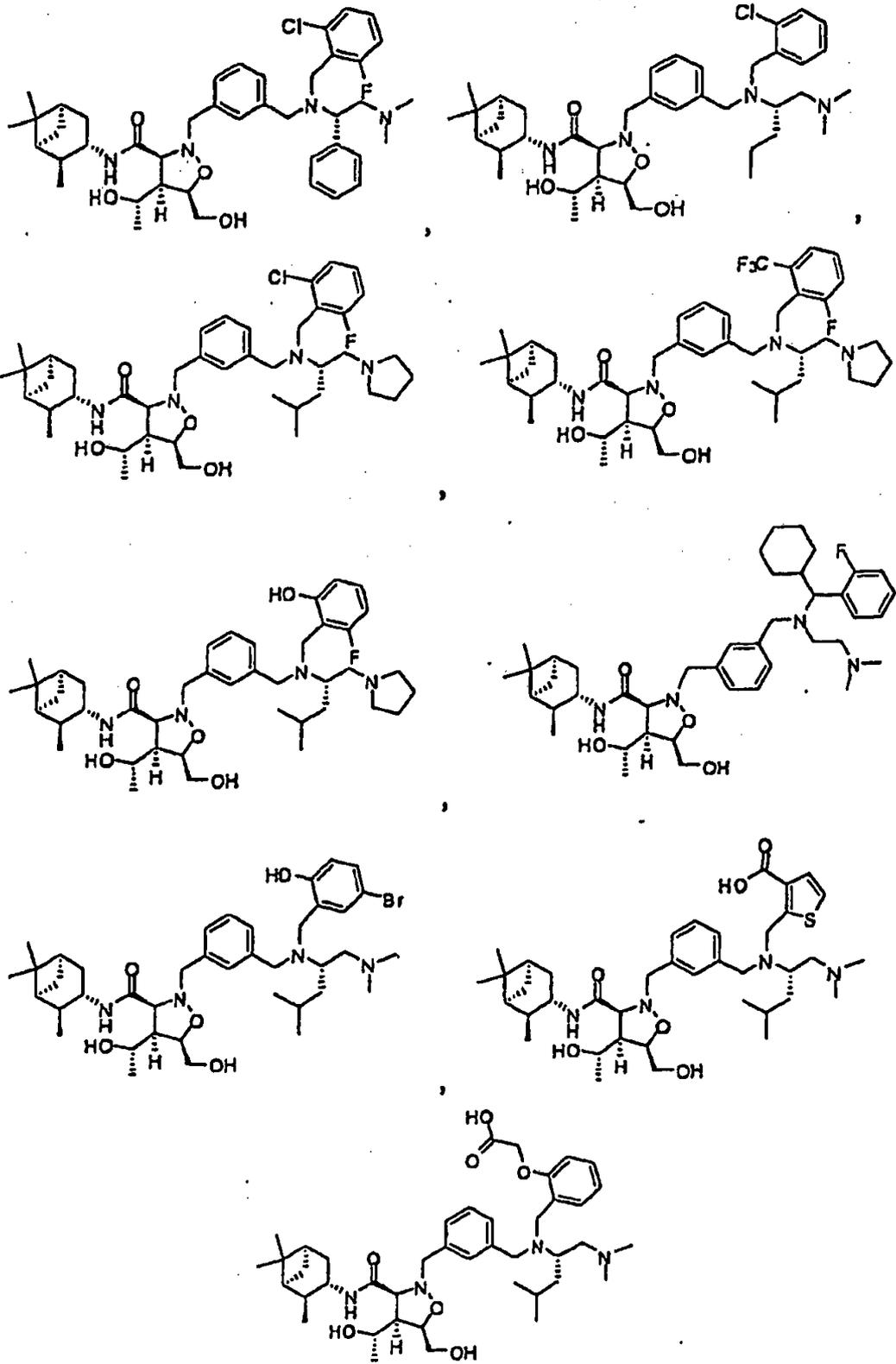
5

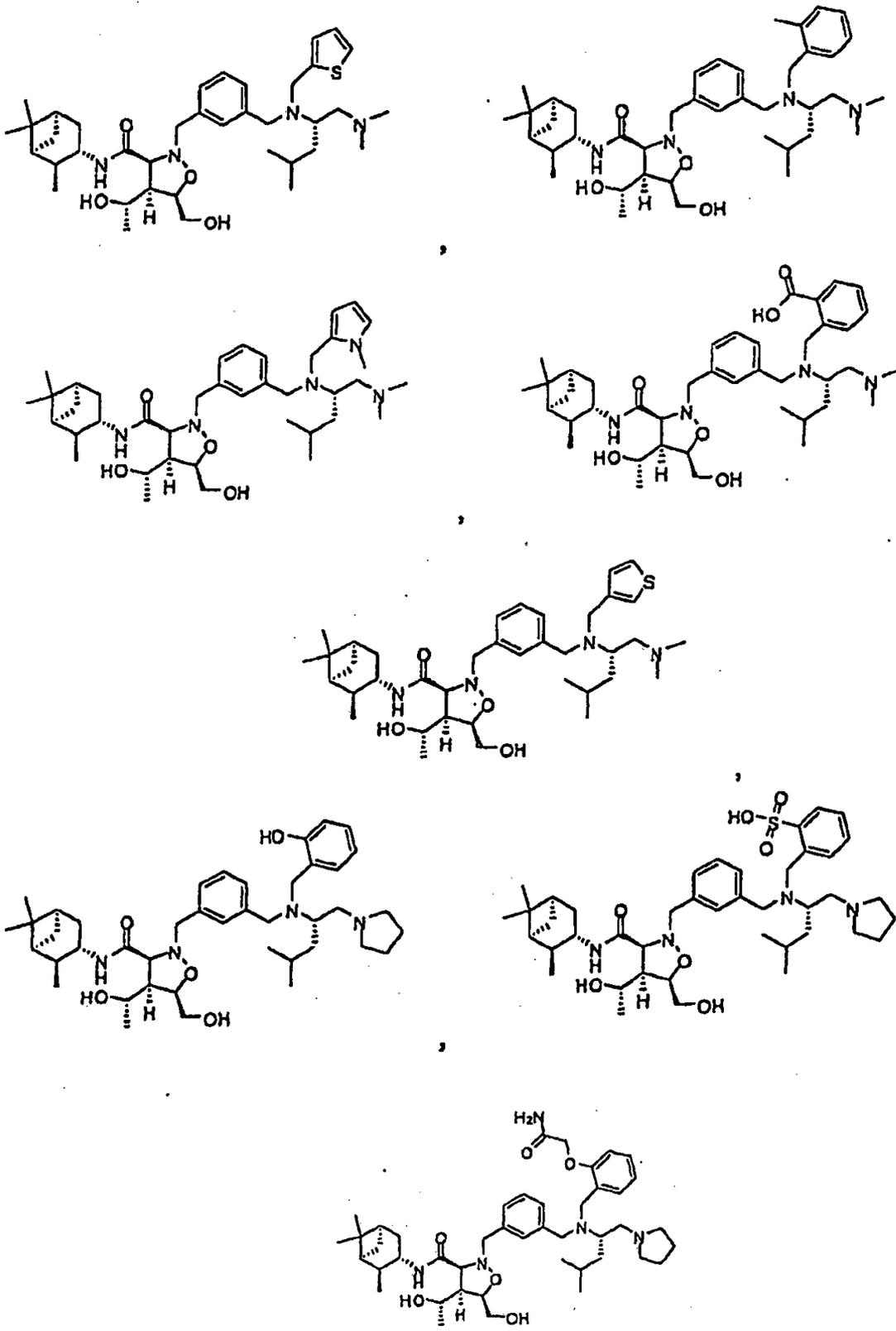
Los expertos en la materia reconocerán, o serán capaces de discernir usando solo experimentación rutinaria, muchos equivalentes a las realizaciones específicas de la invención descritas en el presente documento.

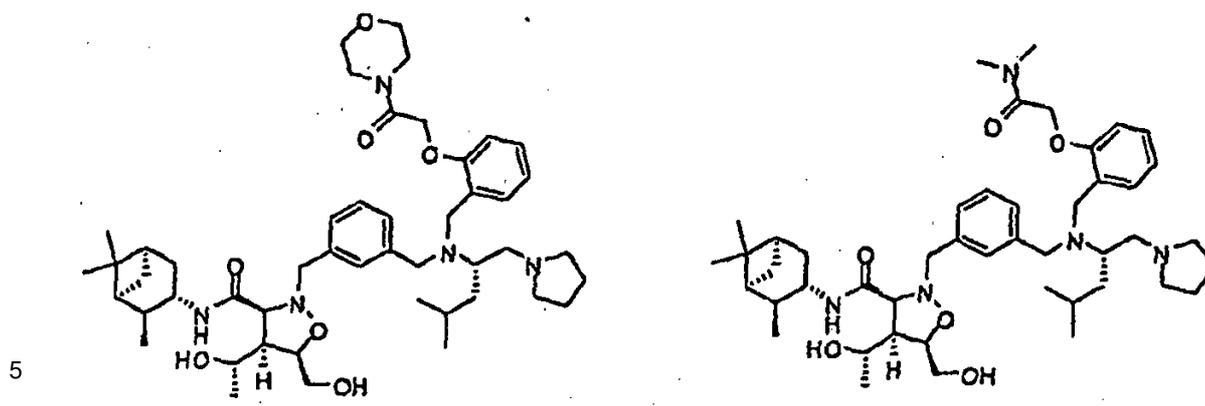
REIVINDICACIONES

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

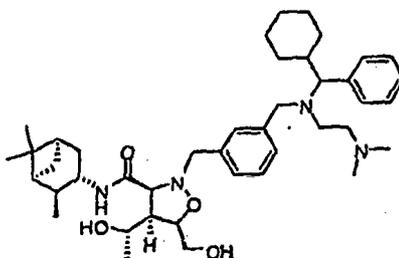








10 y



15 2. Una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de la reivindicación 1; y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

3. El compuesto de la reivindicación 1 para su uso como un medicamento.

20 4. El compuesto de la reivindicación 3, para su uso en el tratamiento del cáncer, preferentemente en donde el cáncer es linfoma folicular, linfoma difuso de linfocitos B grandes, linfoma de células del manto, leucemia linfocítica crónica, cáncer de próstata, cáncer de mama, neuroblastoma, carcinoma colorrectal, de endometrio, ovárico, cáncer de pulmón, hepatocelular, mieloma múltiple, cáncer de cabeza y cuello o testicular.

25 5. El compuesto de la reivindicación 4, para su uso en el tratamiento del cáncer que sobreexpresa una proteína Bcl o donde el cáncer depende de una proteína Bcl para su crecimiento y supervivencia.

6. El compuesto de la reivindicación 5, para dicho uso en donde dicha proteína Bcl es Bcl-2 o en donde dicha proteína Bcl es Bcl-xL.

30 7. El compuesto de la reivindicación 4 para su uso en donde el cáncer muestra una traslocación cromosómica t(14;18).

8. El compuesto de la reivindicación 3, en donde dicho uso es para tratar un trastorno mediado por Bcl.

35 9. El compuesto de la reivindicación 8, donde en dicho uso, el trastorno mediado por Bcl es cáncer o una enfermedad neoplásica, preferentemente, en donde dicho cáncer o enfermedad neoplásica se selecciona del grupo que consiste en leucemia aguda, leucemia linfocítica aguda, leucemia mielocítica aguda, mieloblástica, promielótica, mielomonocítica, monocítica, eritroleucemia, leucemia crónica, leucemia mielocítica (granulocítica) crónica, leucemia linfocítica crónica, policitemia vera, enfermedad de Hodgkin, enfermedad no de Hodgkin, mieloma múltiple, macroglobulinemia de Waldenstrom, enfermedad de la cadena pesada, fibrosarcoma, mixosarcoma, liposarcoma, condrosarcoma, sarcoma osteogénico, cordoma, angiosarcoma, endoteliosarcoma, linfangiosarcoma, linfangioendoteliosarcoma, sinovioma, mesotelioma, tumor de Ewing, leiomiomasarcoma, rabdomyosarcoma, carcinoma de colon, cáncer de páncreas, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de próstata, carcinoma de células escamosas, carcinoma de células basales, adenocarcinoma, carcinoma de las glándulas sudoríparas, carcinoma de las glándulas sebáceas, carcinoma papilar, adenocarcinomas papilares, estadenocarcinoma, carcinoma medular, carcinoma broncogénico, carcinoma de células renales, hepatoma, carcinoma del conducto biliar, coriocarcinoma, seminoma, carcinoma embrionario, tumor de Wilms, cáncer de cuello de útero, cáncer uterino, tumor testicular, carcinoma de pulmón, carcinoma microcítico de pulmón, carcinoma de vejiga, carcinoma epitelial, glioma, astrocitoma, meduloblastoma, craneofaringioma, ependimoma, pinealoma, hemangioblastoma, neuroma acústico,

oligodendroglioma, meningioma, melanoma, neuroblastoma, retinoblastoma y cáncer de endometrio.

10. El compuesto de la reivindicación 3, en donde el compuesto se administra conjuntamente con un agente quimioterapéutico; siendo el uso tratar un trastorno mediado por Bcl, preferentemente cáncer o una enfermedad neoplásica, seleccionada lo más preferentemente del grupo que consiste en leucemia aguda, leucemia linfocítica aguda, leucemia mielocítica aguda, mieloblástica, promielótica, mielomonocítica, monocítica, eritroleucemia, leucemia crónica, leucemia mielocítica (granulocítica) crónica, leucemia linfocítica crónica, policitemia vera, enfermedad de Hodgkin, enfermedad no de Hodgkin, mieloma múltiple, macroglobulinemia de Waldenstrom, enfermedad de la cadena pesada, fibrosarcoma, mixosarcoma, liposarcoma, condrosarcoma, sarcoma osteogénico, cordoma, angiosarcoma, endoteliosarcoma, linfangiosarcoma, linfangioendoteliosarcoma, sinovioma, mesotelioma, tumor de Ewing, leiomiomasarcoma, rabdomiomasarcoma, carcinoma de colon, cáncer de páncreas, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de próstata, carcinoma de células escamosas, carcinoma de células basales, adenocarcinoma, carcinoma de las glándulas sudoríparas, carcinoma de las glándulas sebáceas, carcinoma papilar, adenocarcinomas papilares, estadenocarcinoma, carcinoma medular, carcinoma broncogénico, carcinoma de células renales, hepatoma, carcinoma del conducto biliar, coriocarcinoma, seminoma, carcinoma embrionario, tumor de Wilms, cáncer de cuello de útero, cáncer uterino, tumor testicular, carcinoma de pulmón, carcinoma microcítico de pulmón, carcinoma de vejiga, carcinoma epitelial, glioma, astrocitoma, meduloblastoma, craneofaringioma, ependimoma, pinealoma, hemangioblastoma, neuroma acústico, oligodendroglioma, meningioma, melanoma, neuroblastoma, retinoblastoma y cáncer de endometrio.

11. El compuesto de la reivindicación 10, para dicho uso en donde el trastorno mediado por Bcl sobreexpresa una proteína Bcl o depende de una proteína Bcl para su crecimiento y supervivencia.

12. El compuesto de la reivindicación 11, para dicho uso en donde dicha proteína Bcl es Bcl-2 o en donde dicha proteína Bcl es Bcl-xL.

13. El compuesto de la reivindicación 10, para dicho uso en donde el trastorno mediado por Bcl muestra una traslocación cromosómica t(14;18).

14. El compuesto de las reivindicaciones 4, 8 o 10, para dicho uso en el que dichos compuesto o compuestos se administran por vía parenteral o se administran por vía intramuscular, intravenosa, subcutánea, oral, tópica o intranasal o se administran por vía sistémica.

15. El compuesto de las reivindicaciones 4, 8 o 10, para dicho uso en donde dicho paciente es un mamífero, preferentemente un primate, más preferentemente un ser humano.

16. Uso del compuesto de la reivindicación 1, en la fabricación de un medicamento para tratar el cáncer, preferentemente en donde el cáncer es linfoma folicular, linfoma difuso de linfocitos B grandes, linfoma de células del manto, leucemia linfocítica crónica, cáncer de próstata, cáncer de mama, neuroblastoma, carcinoma colorrectal, de endometrio, ovárico, cáncer de pulmón, hepatocelular, mieloma múltiple, cáncer de cabeza y cuello o testicular.

17. Uso de acuerdo con la reivindicación 16 en donde el medicamento es para tratar un cáncer que sobreexpresa una proteína Bcl o en donde el cáncer depende de una proteína Bcl para su crecimiento y supervivencia.

18. Uso de acuerdo con la reivindicación 17, en el que el medicamento es para el uso en donde dicha proteína Bcl es Bcl-2 o en donde dicha proteína Bcl es Bcl-xL.

19. Uso de acuerdo con la reivindicación 16, en el que el medicamento es para el uso en donde el cáncer muestra una traslocación cromosómica t(14;18).

20. Uso de acuerdo con la reivindicación 16, en el que el medicamento es para tratar un trastorno mediado por Bcl.

21. Uso de acuerdo con la reivindicación 20, en el que el medicamento es para su uso, el trastorno mediado por Bcl es cáncer o una enfermedad neoplásica, preferentemente, en donde dicho cáncer o enfermedad neoplásica se selecciona del grupo que consiste en leucemia aguda, leucemia linfocítica aguda, leucemia mielocítica aguda, mieloblástica, promielótica, mielomonocítica, monocítica, eritroleucemia, leucemia crónica, leucemia mielocítica (granulocítica) crónica, leucemia linfocítica crónica, policitemia vera, enfermedad de Hodgkin, enfermedad no de Hodgkin, mieloma múltiple, macroglobulinemia de Waldenstrom, enfermedad de la cadena pesada, fibrosarcoma, mixosarcoma, liposarcoma, condrosarcoma, sarcoma osteogénico, cordoma, angiosarcoma, endoteliosarcoma, linfangiosarcoma, linfangioendoteliosarcoma, sinovioma, mesotelioma, tumor de Ewing, leiomiomasarcoma, rabdomiomasarcoma, carcinoma de colon, cáncer de páncreas, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de próstata, carcinoma de células escamosas, carcinoma de células basales, adenocarcinoma, carcinoma de las glándulas sudoríparas, carcinoma de las glándulas sebáceas, carcinoma papilar, adenocarcinomas papilares, estadenocarcinoma, carcinoma medular, carcinoma broncogénico, carcinoma de células renales, hepatoma, carcinoma del conducto biliar, coriocarcinoma, seminoma, carcinoma embrionario, tumor de Wilms, cáncer de cuello de útero, cáncer uterino, tumor testicular, carcinoma de pulmón, carcinoma microcítico de pulmón, carcinoma de

vejiga, carcinoma epitelial, glioma, astrocitoma, meduloblastoma, craneofaringioma, ependimoma, pinealoma, hemangioblastoma, neuroma acústico, oligodendroglioma, meningioma, melanoma, neuroblastoma, retinoblastoma, y cáncer de endometrio.

- 5 22. Uso de acuerdo con la reivindicación 16, en el que el compuesto se administra conjuntamente con un agente quimioterapéutico; en el que el medicamento es para tratar un trastorno mediado por Bcl, preferentemente cáncer o una enfermedad neoplásica, más preferentemente seleccionada entre el grupo que consiste en leucemia aguda, leucemia linfocítica aguda, leucemia mielocítica aguda, mieloblástica, promielótica, mielomonocítica, monocítica, eritroleucemia, leucemia crónica, leucemia mielocítica (granulocítica) crónica, leucemia linfocítica crónica, Policitemia  
 10 vera, enfermedad de Hodgkin, enfermedad no de Hodgkin, mieloma múltiple, macroglobulinemia de Waldenstrom, enfermedad de la cadena pesada, fibrosarcoma, mixosarcoma, liposarcoma, condrosarcoma, sarcoma osteogénico, cordoma, angiosarcoma, endoteliosarcoma, linfangiosarcoma, linfangioendoteliosarcoma, sinovioma, mesotelioma, tumor de Ewing, leiomiosarcoma, rabdomiosarcoma, carcinoma de colon, cáncer de páncreas, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de próstata, carcinoma de células escamosas, carcinoma de células basales, adenocarcinoma, carcinoma de las glándulas sudoríparas, carcinoma de las glándulas sebáceas, carcinoma papilar, adenocarcinomas papilares, estadenocarcinoma, carcinoma medular, carcinoma broncogénico, carcinoma de células  
 15 renales, hepatoma, carcinoma del conducto biliar, coriocarcinoma, seminoma, carcinoma embrionario, tumor de Wilms, cáncer de cuello de útero, cáncer uterino, tumor testicular, carcinoma de pulmón, carcinoma microcítico de pulmón, carcinoma de vejiga, carcinoma epitelial, glioma, astrocitoma, meduloblastoma, craneofaringioma, ependimoma, pinealoma, hemangioblastoma, neuroma acústico, oligodendroglioma, meningioma, melanoma, neuroblastoma, retinoblastoma y cáncer de endometrio.
23. Uso de acuerdo con la reivindicación 22, en el que el medicamento es para su uso en donde el trastorno mediado por Bcl sobreexpresa una proteína Bcl o depende de una proteína Bcl para su crecimiento y supervivencia.  
 25
24. Uso de acuerdo con la reivindicación 23, en el que el medicamento es para el uso en donde dicha proteína Bcl es Bcl-2 o en el que dicha proteína Bcl es Bcl-xL.
25. Uso de acuerdo con la reivindicación 22, en el que el medicamento es para el uso en donde el trastorno mediado por Bcl muestra una traslocación cromosómica t (14;18).  
 30
26. Uso de acuerdo con las reivindicaciones 16, 20 o 22, en el que el medicamento es para el uso en donde dichos compuesto o compuestos se administran por vía parenteral o se administran por vía intramuscular, intravenosa, subcutánea, oral, tópica o intranasal o se administran por vía sistémica.  
 35
27. Uso de acuerdo con las reivindicaciones 16, 20 o 22, en el que el medicamento es para el uso en donde dicho paciente es un mamífero, preferentemente un primate, más preferentemente un ser humano.