

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 603 129**

51 Int. Cl.:

A61K 31/496 (2006.01)

A61P 37/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.11.2011 PCT/US2011/061769**

87 Fecha y número de publicación internacional: **31.05.2012 WO12071374**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.11.2011 E 11793928 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.09.2016 EP 2642999**

54 Título: **Métodos de tratamiento utilizando inhibidores selectivos de Bcl-2**

30 Prioridad:

23.11.2010 US 416689 P

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

23.02.2017

73 Titular/es:

**ABBVIE IRELAND UNLIMITED COMPANY
(100.0%)
70 Sir John Rogerson's Quay
Dublin 2, IE**

72 Inventor/es:

**ELMORE, STEVEN;
SOUERS, ANDREW;
WANG, LI CHUN;
GHAYUR, TARIQ y
PERPER, STUART J.**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 603 129 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

Métodos de tratamiento utilizando inhibidores selectivos de Bcl-2**5 Información de solicitud relacionada**

Esta solicitud reivindica el beneficio de la Solicitud de Patente de Estados Unidos Núm. 61/416.689, presentada el 23 de noviembre de 2010.

10 CAMPO DE LA INVENCION

Esta invención se refiere a compuestos para uso en métodos de tratamiento del lupus eritematoso sistémico, la nefritis por lupus o el síndrome de Sjögren con compuestos que inhiben selectivamente la actividad de proteínas anti-apoptóticas Bcl-2. Específicamente, la presente invención se refiere a compuestos que inhiben selectivamente la actividad de proteínas Bcl-2, con una afinidad menor para la inhibición de la actividad de otras proteínas de la familia Bcl-2, incluyendo Bcl-X_L, para su uso en tales métodos de tratamiento.

Antecedentes de la invención

20 Las proteínas Bcl-2 anti-apoptóticas se asocian con una serie de enfermedades. Por tanto, existe una necesidad vigente en las técnicas terapéuticas de compuestos que inhiban la actividad de proteínas Bcl-2 anti-apoptóticas. La familia Bcl-2 de proteínas son los reguladores clave de la apoptosis dependiente de mitocondrias en las células nucleadas y consiste en miembros tanto anti-apoptóticos (Bcl-X_L, Bcl-2, Bcl-w, Al, Mcl-1) como pro-apoptóticos (Bak, Bax, Bid, Bim, Bad, Bik, Bmf, Noxa, Puma)

25 En general, la expresión de la proteína Bcl-2 está asociada con muchas funciones fisiológicas, incluyendo la inhibición de la apoptosis en el organismo, dando como resultado en algunos casos la proliferación de las células afectadas por la inhibición de Bcl-2. Como tal, la inhibición de la proteína Bcl-2 puede reducir la proliferación celular, que conduce a la mejora de los resultados relacionados con el tratamiento y la prevención del cáncer.

30 La implicación de las proteínas Bcl-2 en el cáncer de vejiga, cáncer de cerebro, cáncer de mama, cáncer de médula ósea, cáncer cervical, leucemia linfocítica crónica, cáncer colorrectal, cáncer de esófago, cáncer hepatocelular, leucemia linfoblástica, linfoma folicular, tumores malignos linfoides con origen en células T o células B, melanoma, leucemia mielógena, mieloma, cáncer oral, cáncer de ovario, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de próstata, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de bazo, y similares se describe en el documento PCT US 2004/36770 de propiedad común, publicado como documento WO 2005/049593 y PCT US 2004/37911, publicado como documento WO 2005/024636.

35 El documento WO 2010/065824 describe la síntesis de compuestos, que inhiben la actividad de proteínas Bcl-2 anti-apoptóticas. Se reivindica que los compuestos son adecuados para el tratamiento de enfermedades en las que se expresa la proteína Bcl-2 anti-apoptótica, tales como el cáncer. El documento WO 2010/065824 demuestra la actividad de unión inhibidora de los compuestos descritos con la proteína Bcl-2.

40 El documento WO 2009/045464 describe un método de tratamiento de enfermedades neurológicas autoinmunes, tales como el lupus eritematoso sistémico, mediante la administración de un agente inmunoblástico, tal como la ciclofosfamida. El documento U.S. 2010/0298321 describe la síntesis de compuestos, que inhiben la actividad de las proteínas Bcl-2 o Bcl-XL anti-apoptóticas. Se reivindica que los compuestos son adecuados para el tratamiento de enfermedades en las que se expresa la proteína Bcl-2 antiapoptótica, tales como el cáncer. El documento U.S. 2010/0298321 demuestra la selectividad de unión de los compuestos allí descritos para la proteína Bcl-2.

50 Compendio de la invención

La presente invención proporciona un compuesto que es:

- 55 (a) 4-(4-1[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil]sulfonil)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o
- (b) 4-(4-{{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[(4-{{(trans-4-hidroxi-4-metilciclohexil)metil]amino}-3-nitrofenil]sulfonil)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida o una de sus sales farmacéuticamente aceptables
- 60

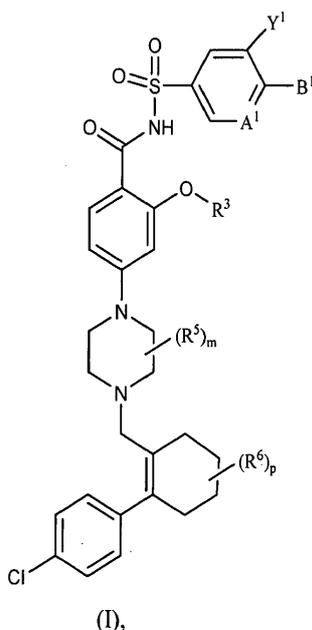
para su uso en el tratamiento del lupus eritematoso sistémico, la nefritis por lupus o el síndrome de Sjögren.

El compuesto se puede utilizar en una cantidad terapéuticamente eficaz en el intervalo, por ejemplo, de

aproximadamente 0,001 mg/kg a aproximadamente 1000 mg/kg, o de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 500 mg/kg, o de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 300 mg/kg.

5 El compuesto se puede utilizar combinado con una proteína de unión para mejorar adicionalmente el compuesto en el sitio de acción deseado.

10 Una realización de la presente descripción se refiere a un método para tratar el lupus eritematoso sistémico (LES) o nefritis por lupus mediante la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto que inhibe selectivamente proteínas Bcl-2. Los inhibidores selectivos de Bcl-2 generalmente tienen la siguiente fórmula (I):



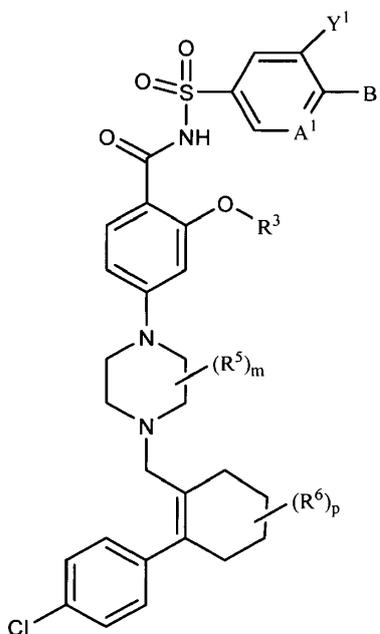
en donde

- 15 A¹ es N o CH;
 B¹ es OR¹ o NHR¹;
 Y¹ es CN, NO₂, CF₃, F o Cl;
 R¹ es (CH₂)_nR²;
 20 R² es cicloalquilo o heterociclilo; en donde el heterociclilo y cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más R⁴, O⁴, OH, CN, o F seleccionados independientemente;
 R³ es heteroarilo; en donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más NH₂, Cl, o F seleccionados independientemente;
 25 R⁴ es alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, o espiro; en donde el alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más F;
 R⁵ es deuterio;
 cada R⁶ se selecciona independientemente entre CH₃, espirociclopropilo y OH;
 m es 0, 1, 2, 3, 4, 5, ó 6;
 n es 0 ó 1; y
 30 p es 0, 1, ó 2.

El método de tratamiento del LES o de la nefritis por lupus también puede comprender la administración de una sal farmacéuticamente aceptable de un inhibidor selectivo de Bcl-2. En general, un inhibidor selectivo de Bcl-2 tiene una afinidad de unión (K_i) de menos de aproximadamente 1 nanomolar para Bcl-2. En otra realización de la presente descripción, un inhibidor selectivo de Bcl-2 tiene una afinidad de unión (K_i) de menos de aproximadamente 100 picomolar de Bcl-2. Un inhibidor selectivo de Bcl-2 también puede tener una afinidad de unión (K_i) para Bcl-2 que es aproximadamente 500 veces menor que la afinidad de unión para Bcl-X_L. En esta realización de la presente descripción, el inhibidor selectivo de Bcl-2 puede incluir N-({5-cloro-6-[(4-fluorotetrahydro-2H-piran-4-yl)metoxy]piridin-3-yl)sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-[(6-fluoro-1H-indazol-4-il)oxil]benzamida; 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[[4-({(2S)-4-ciclopropilmorfolin-2-il]metil}amino)-3-nitrofenil]sulfonyl)-2-(1H-pirrololo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida; N-({5-cloro-6-[(4-

il]metil}piperazin-1-il)-2-[(6-fluoro-1H-indazol-4-il)oxi]benzamida; 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(5-ciano-6-[[4-fluoro-1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il]metoxi]piridin-3-il)sulfonyl]-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida; 2-[(6-amino-5-cloropiridin-3-il)oxi]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-[[4-hidroxiciclohexil]metil]amino)-3-nitrofenil]sulfonyl]benzamida; N-({5-cloro-6-[(trans-4-hidroxi-4-metilciclohexil)metoxi]piridin-3-il)sulfonyl)-2-[(3-cloro-1H-indazol-4-il)oxi]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)benzamida; 4-[4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil]amino)fenil]sulfonyl)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida; N-({5-cloro-6-[(trans-1-fluoro-4-hidroxi-4-metilciclohexil)metoxi]piridin-3-il)sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida; 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(6-[[cis-4-hidroxi-4-metilciclohexil]metil]amino)-5-nitropiridin-3-il)sulfonyl]-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida; 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({5-nitro-6-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil]amino)piridin-3-il)sulfonyl)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida; 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({6-[(trans-4-hidroxi-4-metilciclohexil)metoxi]-5-(trifluorometil)piridin-3-il)sulfonyl)-2-(1H-indazol-4-iloxi)benzamida; 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-[[cis-4-etil-4-hidroxiciclohexil]metil]amino)-3-nitrofenil]sulfonyl]-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida; y 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil]amino)fenil]sulfonyl]benzamida.

Otra realización de la descripción actual se refiere a un método para tratar el síndrome de Sjögren mediante la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto que inhibe selectivamente proteínas Bcl-2. Los inhibidores selectivos de Bcl-2 generalmente tienen la siguiente fórmula (I):



25 en donde

30 A^1 es N o CH;
 B^1 es OR^1 o NHR^1 ;
 Y^1 es CN, NO_2 , CF_3 , F o Cl;
 R^1 es $(CH_2)_nR^2$;
 R^2 es cicloalquilo o heterociclilo; en donde el heterociclilo y cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más R^4 , O^4 , OH, CN, o F seleccionados independientemente;
 R^3 es heteroarilo; en donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más NH_2 , Cl, o F seleccionados independientemente;
 R^4 es alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, o espiro; en donde el alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más F;
 R^5 es deuterio;
 R^6 se selecciona independientemente entre CH_3 , espirociclopropilo y OH;
 m es 0, 1, 2, 3, 4, 5, ó 6;
 n es 0 ó 1; y
 p es 0, 1, ó 2.

El método de tratamiento del síndrome de Sjögren también puede comprender la administración de una sal farmacéuticamente aceptable de un inhibidor selectivo de Bcl-2. En general, un inhibidor selectivo de Bcl-2 tiene una afinidad de unión a Bcl-2 (K_i) de menos de aproximadamente 1 nanomolar. En otra realización de la presente descripción, un inhibidor selectivo de Bcl-2 tiene una afinidad de unión a Bcl-2 (K_i) de menos de aproximadamente 100 picomolar. El inhibidor selectivo de Bcl-2 también puede tener una afinidad de unión (K_i) para Bcl-2 que es aproximadamente 500 veces menor que la afinidad de unión (K_i) para Bcl- x_L . En esta realización, el inhibidor selectivo de Bcl-2 puede incluir N-({5-cloro-6-[(4-fluorotetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi]piridin-3-il)sulfonil)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-[(6-fluoro-1H-indazol-4-il)oxi]benzamida; 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[4-(((2S)-4-ciclopropilmorfolin-2-il)metil)amino]-3-nitrofenil]sulfonil)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida; N-({5-cloro-6-[(4-fluorotetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi]piridin-3-il)sulfonil)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-iloxi)benzamida; 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-[(6-fluoro-1H-indol-5-il)oxi]-N-({4-[(4-fluorotetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi]-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida; 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[4-((4-difluorociclohexil)metil)amino]-3-nitrofenil]sulfonil)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida; 2-(1H-benzimidazol-4-iloxi)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-({5-fluoro-6-[(4-fluorotetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi]piridin-3-il)sulfonil)benzamida; 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-piran-4-il)metil]amino}fenil)sulfonil)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida; N-({3-cloro-4-[(4-fluorotetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi]fenil)sulfonil)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida; 2-(1H-benzimidazol-4-iloxi)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[4-((4-cianociclohexil)metil)amino]-3-nitrofenil]sulfonil)benzamida; N-({5-cloro-6-[(cis-4-hidroxi-4-metilciclohexil)metoxi]piridin-3-il)sulfonil)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-iloxi)benzamida; N-[[3-cloro-4-[(4-fluoro-1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)metoxi]fenil]sulfonil)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida; 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-({5-ciano-6-[(4-fluorotetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi]piridin-3-il)sulfonil)-2-(1H-indol-4-iloxi)benzamida; 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[4-((4-fluorotetrahydro-2H-piran-4-il)metil)amino]-3-nitrofenil]sulfonil)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida; N-({3-cloro-4-[(4-fluorotetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi]fenil)sulfonil)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-iloxi)benzamida; 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-({5-fluoro-6-[(4-fluorotetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi]piridin-3-il)sulfonil)-2-(1H-indazol-4-iloxi)benzamida; 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[4-(((2R)-4-ciclopropilmorfolin-2-il)metil)amino]-3-nitrofenil]sulfonil)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida; 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[4-(((trans-4-cianociclohexil)metil)amino)-3-nitrofenil]sulfonil)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida; Trans-2-[(6-amino-5-cloropiridin-3-il)oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-({4-[(4-morfolin-4-il)ciclohexil]amino)-3-nitrofenil]sulfonil)benzamida; 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[4-(((3R)-1-[2-fluoro-1-(fluorometil)etil]pirrolidin-3-il)amino)-3-nitrofenil]sulfonil)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida; Trans-N-({5-cloro-6-[(4-hidroxiciclohexil)metoxi]piridin-3-il)sulfonil)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-iloxi)benzamida; N-({3-cloro-4-[(trans-4-hidroxiciclohexil)metoxi]fenil)sulfonil)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida; N-({5-cloro-6-[(trans-4-hidroxiciclohexil)metoxi]piridin-3-il)sulfonil)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-[(6-fluoro-1H-indazol-4-il)oxi]benzamida; 2-[(6-amino-5-cloropiridin-3-il)oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[4-((trans-4-(morfolin-4-il)ciclohexil)amino)-3-nitrofenil]sulfonil]benzamida; 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[4-(((cis-4-hidroxi-4-metilciclohexil)metil)amino)-3-nitrofenil]sulfonil]-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida; 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-({5-ciano-6-[(4-fluorotetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi]piridin-3-il)sulfonil)-2-(1H-indazol-4-iloxi)benzamida; N-[[5-cloro-6-[(4-fluoro-1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)metoxi]piridin-3-il)sulfonil]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida; 2-[(6-amino-5-cloropiridin-3-il)oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-piran-4-il)metil]amino}fenil)sulfonil)benzamida; 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[4-((4-metilpiperazin-1-il)amino)-3-nitrofenil]sulfonil)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida; Trans-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[4-((4-metoxiciclohexil)metil)amino]-3-nitrofenil]sulfonil)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida; Trans-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[4-((4-morfolin-4-il)ciclohexil)amino]-3-nitrofenil]sulfonil)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida; 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[4-((4-fluorotetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi]-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida; 2-[(6-amino-5-cloropiridin-3-il)oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[4-(((3R)-1-(2,2-difluoroetil)pirrolidin-3-il)amino)-3-nitrofenil]sulfonil]benzamida; N-({5-cloro-6-[(trans-4-hidroxi-4-metilciclohexil)metoxi]piridin-3-il)sulfonil)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-iloxi)benzamida; N-({5-cloro-6-[(cis-1-fluoro-4-hidroxi-4-metilciclohexil)metoxi]piridin-3-il)sulfonil)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-iloxi)benzamida; 2-[(6-amino-5-cloropiridin-3-il)oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[4-(((4-metoxiciclohexil)metil)amino)-3-nitrofenil]sulfonil]benzamida; N-({5-cloro-6-[(trans-1-fluoro-4-hidroxi-4-

metilciclohexil)metoxi]piridin-3-il)sulfonil]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-iloxi)benzamida; 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[4-[[trans-4-hidroxi-4-metilciclohexil)metil]amino]-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida; 2-[[3-amino-1H-indazol-4-il]oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[4-[[trans-4-metoxiciclohexil)metil]amino]-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida; 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[3-nitro-4-[(2-oxaesp[3.5]non-7-ilmetil)amino]fenil)sulfonil]-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida; 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[5-ciano-6-[(trans-4-hidroxi-4-metilciclohexil)metoxi]piridin-3-il)sulfonil]-2-(1H-indazol-4-iloxi)benzamida; 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-[(6-fluoro-1H-indol-5-il)oxi]-N-[[3-nitro-4-[(4-oxetan-3-il)morfolin-2-il]metil]amino]fenil)sulfonil]benzamida; N-[[5-cloro-6-[(trans-4-hidroxi-4-metilciclohexil)metoxi]piridin-3-il)sulfonil]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-[(6-fluoro-1H-indazol-4-il)oxi]benzamida; 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[5-ciano-6-[[4-fluoro-1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il]metoxi]piridin-3-il)sulfonil]-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida; 2-[[6-amino-5-cloropiridin-3-il]oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[4-[[4-hidroxiciclohexil)metil]amino]-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida; N-[[5-cloro-6-[(trans-4-hidroxi-4-metilciclohexil)metoxi]piridin-3-il)sulfonil]-2-[[3-cloro-1H-indazol-4-il]oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)benzamida; 4-[4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]²H₈]piperazin-1-il)-N-[[3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonil]-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida; N-[[5-cloro-6-[(trans-1-fluoro-4-hidroxi-4-metilciclohexil)metoxi]piridin-3-il)sulfonil]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida; 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[6-[[cis-4-hidroxi-4-metilciclohexil)metil]amino]-5-nitropiridin-3-il)sulfonil]-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida; 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[5-nitro-6-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]piridin-3-il)sulfonil]-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida; 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[6-[(trans-4-hidroxi-4-metilciclohexil)metoxi]-5-(trifluorometil)piridin-3-il)sulfonil]-2-(1H-indazol-4-iloxi)benzamida; 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[4-[[cis-4-etil-4-hidroxiciclohexil)metil]amino]-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida; y 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-[[3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonil]benzamida.

30 Breve descripción de los dibujos

La FIG. 1 ilustra el efecto (A) del tratamiento con un inhibidor no selectivo de Bcl-2 (Compuesto 2) sobre los recuentos de linfocitos (izquierda) y de plaquetas (derecha), así como (B) el efecto del tratamiento con un inhibidor selectivo de Bcl-2 (Compuesto 1) sobre de número de linfocitos (izquierda) y el recuento de plaquetas (derecha) en sangre periférica de ratones (NZBxNZW)F₁. (C), (D), (E), (F), (G), (H) y (I) ilustran adicionalmente los efectos de los compuestos 1, 17, 5, 7, 8, 9, y 12, respectivamente, sobre el número de linfocitos (izquierda) y el recuento de plaquetas (derecha) en sangre periférica de ratones C57BL/6.

La FIG. 2 ilustra el efecto del tratamiento con un inhibidor selectivo de Bcl-2 (Compuesto 3) en ratones sobre los linfocitos y las plaquetas. Específicamente, la Fig. 2 ilustra los efectos del tratamiento de ratones NZBWF1 con el Compuesto 3 en dosis de 30 mg/kg y 100 mg/kg, en comparación con el tratamiento con vehículo de control Phosal, y también ilustra la exposición del Compuesto 3, medida 24 horas después de la última dosis.

La FIG. 3 ilustra la reducción de células T y células B en ratones tratados con varias dosis de un inhibidor selectivo de Bcl-2 (Compuesto 3), en comparación con el tratamiento con vehículo Phosal. Específicamente, la Fig. 3 ilustra la reducción de células T CD4⁺, células T CD8⁺, y células B CD19⁺ en ratones tratados con dosis de Compuesto 3 incluyendo 30 mg/kg, 100 mg/kg, y 300 mg/kg.

La FIG. 4 ilustra la eficacia del tratamiento con un inhibidor selectivo de Bcl-2 (Compuesto 1) en un modelo de lupus murino (NZBxNZW)F₁ espontáneo según se evaluó mediante (A) la incidencia de proteinuria severa (PU ≥ 300 mg/dl) y (B) la supervivencia acumulada de Kaplan-Meier. La FIG. 4 ilustra adicionalmente la eficacia del tratamiento con un inhibidor selectivo de Bcl-2 (Compuesto 17) en un modelo de lupus murino (NZBxNZW)F₁ espontáneo según se evaluó mediante (C) la incidencia de proteinuria severa (PU ≥ 300 mg/dl) y (D) la supervivencia acumulada de Kaplan-Meier. Los asteriscos representan una significación estadística de p < 0,05.

La FIG. 5 ilustra el efecto del tratamiento con un inhibidor selectivo de Bcl-2 (Compuesto 1), así como el tratamiento con micofenolato de mofetilo (MMF), en la inhibición de la producción del título de anti-ADNdh en un modelo espontáneo de LES para el Compuesto 1 a 30 mg/kg y 100 mg/kg, y MMF a 100 mg/kg en comparación con los controles de vehículo. Los asteriscos representan una significación estadística de p < 0,05.

La FIG. 6 ilustra las imágenes representativas que demuestran una reducción de productos infiltrados en el tejido renal en ratones con nefritis por lupus espontánea, después de la dosificación de un inhibidor selectivo de Bcl-2 (Compuesto 1), como se evidencia por medio de la evaluación histológica. Aumento de 200x.

La FIG. 7 ilustra cambios en las puntuaciones histológicas para el tejido renal tratado con uno de los tres regímenes de tratamiento: el tratamiento con el vehículo, el tratamiento con el Compuesto 1 a una dosis de 30 mg/kg y 100 mg/kg, y el tratamiento con MMF a una dosis de 100 mg/kg, puesto que se relacionaban con signos histológicos de glomerulonefritis, cambios tubulares, y productos infiltrados perivasculares.

Específicamente, la Fig. 7 ilustra una mejoría estadísticamente significativa en la glomerulonefritis, los cambios tubulares, y los infiltrados perivasculares en los ratones que recibieron el tratamiento con 30 mg/kg y 100 mg/kg del Compuesto 1.

La FIG. 8 ilustra el depósito de inmunoglobulina G (IgG), células B, y de células T en el tejido renal de ratones con nefritis por lupus espontánea a los que se habían administrado dosis de vehículo Phosal, Compuesto 1 a dosis de 30 mg/kg y 100 mg/kg, y MMF a una dosis de 100 mg/kg. Específicamente, los ratones tratados con el Compuesto 1 mostraron disminución del depósito de IgG, células B y células T, en comparación con el vehículo Phosal.

La FIG. 9 ilustra la eficacia del tratamiento con un inhibidor selectivo de Bcl-2 (Compuesto 1), MMF y BAFFR3-Ig en un modelo de LES inducido por IFN α según se evaluó mediante (A) la incidencia de proteinuria severa (PU \geq 300 mg/dL) y (B) la supervivencia acumulada de Kaplan-Meier. Los asteriscos representan una significación estadística de $p < 0,05$.

La FIG. 10 ilustra la producción de anti-ADNdh en ratones (NZBxNZW)F1 inducidos con IFN α tratados con un inhibidor selectivo de Bcl-2 (Compuesto 1), en dosis que oscilan de 3 a 30 mg/kg, en comparación con el control de vehículo, como se evidencia por los niveles de inmunoglobulina G (IgG).

La FIG. 11 ilustra imágenes representativas que demuestran la reducción de productos infiltrados periductulares en la glándula salival submandibular de ratones de modelo murino espontáneo tratados con un inhibidor selectivo de Bcl-2 (Compuesto 1), con un aumento de 200X.

La FIG. 12 ilustra las puntuaciones histológicas para el tejido de la glándula salival submandibular tratado con uno de los tres regímenes de tratamiento: el tratamiento con un vehículo Phosal, el tratamiento con un inhibidor selectivo de Bcl-2 (Compuesto 1) a una dosis de 10 mg/kg; y el tratamiento con el Compuesto 1 a una dosis de 30 mg/kg y 100 mg/kg.

Descripción detallada

Los métodos de la presente descripción se refieren al tratamiento de diversos estados de enfermedad mediante la administración a un paciente que lo necesite de una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor selectivo de Bcl-2. La expresión Bcl-2 puede desempeñar un papel en el desarrollo y la progresión del estado de enfermedad asociados con una serie de trastornos autoinmunes. La inhibición de la proteína Bcl-2 también puede tener un impacto positivo en el tratamiento de enfermedades autoinmunes incluyendo el lupus eritematoso sistémico (LES), la nefritis por lupus y el síndrome de Sjögren.

Implicación de las proteínas Bcl-2 en las enfermedades inmunes y autoinmunes se describe en Current Allergy and Asthma Reports 2003, 3, 378-384; British Journal of Haematology 2000, 110(3), 584-90; Blood 2000, 95(4), 1283-92; y New England Journal of Medicine 2004, 351(14), 1409-1418. La implicación de la proteínas Bcl-2 en la artritis se describe en la Solicitud de Patente Provisional de Estados Unidos de propiedad común con el Núm. de Serie 60/988.479. La implicación de las proteínas Bcl-2 en el rechazo del trasplante de médula ósea se describe en la Solicitud de Patente de Estados Unidos de propiedad común con el Núm. de Serie 11/941.196.

A menos que se defina lo contrario en la presente memoria, los términos científicos y técnicos utilizados en relación con la presente descripción tendrán los significados que entienden comúnmente los expertos normales en la técnica. El significado y el alcance de los términos deben ser claros, sin embargo, en el caso de ambigüedad latente, las definiciones proporcionadas en la presente memoria tienen prioridad sobre cualquier diccionario o definición extrínseca. En esta solicitud, el uso de "o" significa "y/o" a menos que se indique lo contrario. Además, el uso del término "que incluye", así como otras formas, tales como "incluye" y "incluido", no es limitante. Con referencia a la utilización de las palabras "comprenden" o "comprende" o "que comprende" en esta solicitud de patente (incluyendo las reivindicaciones), los Solicitantes observan que a menos que el contexto requiera lo contrario, esas palabras se utilizan sobre la base y claro entendimiento de que se han de interpretar inclusivamente, en lugar de exclusivamente, y que los solicitantes tienen la intención de que cada una de esas palabras sean interpretadas en la explicación de esta solicitud de patente, incluyendo las reivindicaciones siguientes. Para una variable que aparece más de una vez en cualquier sustituyente o en el compuesto de la descripción o cualquier otra fórmula de la presente memoria, su definición en cada aparición es independiente de su definición en cualquier otra aparición. Las combinaciones de sustituyentes son permisibles sólo si tales combinaciones dan como resultado compuestos estables. Los compuestos estables son compuestos que pueden ser aislados en un grado útil de pureza de una mezcla de reacción.

Los términos "tratar", "tratando" y "tratamiento" se refieren a un método para aliviar o abrogar una enfermedad y/o sus síntomas acompañantes.

Los términos "prevenir", "previniendo" y "prevención" se refieren a un método para prevenir la aparición de una enfermedad y/o sus síntomas concomitantes o proteger a un sujeto de la adquisición de una enfermedad. Según se utiliza en la presente memoria, "prevenir", "previniendo" y "prevención" también incluyen retrasar la aparición de una enfermedad y/o sus síntomas acompañantes y reducir el riesgo de un sujeto de adquirir una enfermedad.

5 El término "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a aquella cantidad del compuesto que se administra suficiente para prevenir el desarrollo de o aliviar hasta cierto punto uno o más de los síntomas de la enfermedad o trastorno que estén siendo tratados.

10 El término "modular" se refiere a la capacidad de un compuesto para aumentar o disminuir la función o la actividad, de una proteína Bcl-2. "

Se pretende que el término "composición", según se utiliza en la presente memoria abarque un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de la combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas. Por "farmacéuticamente aceptable" se entiende que el vehículo, diluyente o excipiente debe ser compatible con los otros ingredientes de la formulación y no perjudiciales para el receptor de los mismos.

20 El "sujeto" se define aquí para incluir animales tales como mamíferos, incluyendo, pero no limitados a, primates (por ejemplo, seres humanos), vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, ratones y similares. En realizaciones adecuadas, el sujeto es un ser humano.

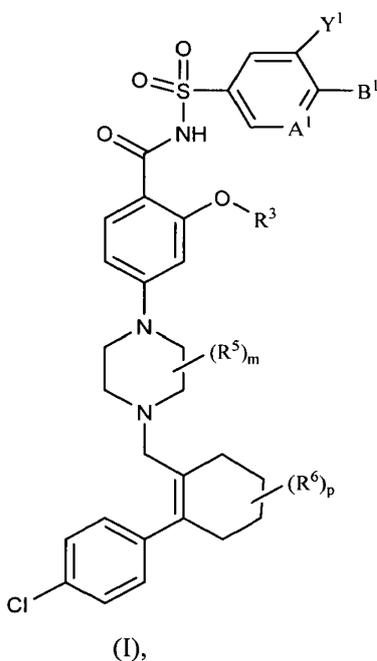
Los estados de enfermedad que pueden ser tratados con los métodos de la presente descripción incluyen aquellos que resultan de un proceso autoinmune e inflamatorio, específicamente el lupus eritematoso sistémico (LES), la nefritis por lupus, el síndrome de Sjögren y combinaciones de los mismos. El LES es una enfermedad crónica autoinmune sistémica (o enfermedad del tejido conectivo autoinmune) que puede afectar cualquier parte del organismo. Al igual que ocurre en otras enfermedades autoinmunes, el sistema inmunitario ataca a las células y tejidos del organismo, lo que da como resultado inflamación y daño tisular. El LES afecta más comúnmente al corazón, las articulaciones, la piel, los pulmones, los vasos sanguíneos, el hígado, los riñones y el sistema nervioso. En consecuencia, los estados patológicos en los que el LES ha afectado a los riñones se pueden denominar nefritis por lupus. Además, el síndrome de Sjögren, también conocido como "enfermedad de Mikulicz" y "síndrome de Sicca," es una enfermedad autoinmune sistémica en la que las células inmunitarias atacan y destruyen las glándulas exocrinas que producen lágrimas y saliva. Como tales, los pacientes que sufren de síndrome de Sjögren típicamente sufren de una disminución de la capacidad para producir adecuadamente saliva y lágrimas, lo que da como resultado boca seca y ojos secos en exceso. En consecuencia, en una realización de la presente descripción, los métodos de la presente descripción se refieren al tratamiento del LES y de la nefritis por lupus. En otra realización de la presente descripción, los métodos de la descripción se refieren al tratamiento del síndrome de Sjögren.

Como se ha señalado, los métodos de la presente descripción comprenden el tratamiento con un inhibidor selectivo de Bcl-2. Es importante tener en cuenta que el término "K_i" se utiliza como una medición objetiva de la afinidad de unión comparativa. Un compuesto que tiene una mayor afinidad de unión por el sustrato diana en comparación con un segundo sustrato, mostrará un valor de K_i para el sustrato diana que es menor que para el segundo sustrato. Esto es debido al hecho de que el compuesto tiene una mayor afinidad por el sustrato diana, y se requiere una concentración menor del compuesto para unirse a y provocar un efecto sobre el sustrato diana, en comparación con el segundo sustrato. Por ejemplo, los inhibidores selectivos de Bcl-2 tienen una mayor afinidad por proteínas Bcl-2 en comparación con las proteínas Bcl-X_L, lo que significa que se requiere una concentración menor del inhibidor selectivo de Bcl-2 para provocar un efecto sobre el inhibidor de Bcl-2, en comparación con la concentración requerida para provocar un efecto sobre las proteínas Bcl-X_L. Como se cita en la presente memoria, el idioma que indica que un compuesto tiene una afinidad de unión competitiva (K_i) por Bcl-2 que es menor que la afinidad de unión (K_i) por Bcl-X_L debe interpretarse en el sentido de que el compuesto tiene una afinidad más selectiva por Bcl-2 de Bcl-X_L, como se evidencia por valor de K_i por Bcl-2 que es menor que el valor de K_i por Bcl-X_L.

Específicamente, la frase "inhibidor selectivo de Bcl-2" se refiere a compuestos que tienen una afinidad de unión (K_i) de (a) menos de aproximadamente 500 nanomolar, menos de aproximadamente 400 nanomolar, menos de aproximadamente 300 nanomolar, menos de aproximadamente 200 nanomolar, menos de aproximadamente 100 nanomolar, menos de aproximadamente 50 nanomolar, menos de aproximadamente 25 nanomolar, menos de aproximadamente 10 nanomolar, menos de aproximadamente 5 nanomolar, menos de aproximadamente 1 nanomolar, menos de aproximadamente 900 picomolar, menos de aproximadamente 800 picomolar, menos de aproximadamente 700 picomolar, menos de aproximadamente 600 picomolar, menos de aproximadamente 500 picomolar, menos de aproximadamente 400 picomolar, menos de aproximadamente 300 picomolar, menos de aproximadamente 200 picomolar, menos de aproximadamente 100 picomolar, y menos de aproximadamente 50 picomolar a Bcl-2; y (b) una afinidad de unión competitiva (K_i) por Bcl-2 que es al menos aproximadamente 500, al menos aproximadamente 1000, al menos aproximadamente 2000, al menos aproximadamente 2500, al menos aproximadamente 3000, al menos aproximadamente 3500, y al menos aproximadamente 4000 veces menor que la

afinidad de unión (K_i) por Bcl-X_L. En algunas realizaciones de la presente descripción, los compuestos inhibidores selectivos de Bcl-2 que pueden ser utilizados en los métodos de la presente descripción son aquellos compuestos que tienen una afinidad de unión (K_i) de menos de aproximadamente 100 picomolar para Bcl-2 y una afinidad de unión (K_i) por Bcl-2 que es aproximadamente 500 veces menor que la afinidad de unión por Bcl-X_L, una afinidad de unión (K_i) de menos de aproximadamente 100 picomolar por Bcl-2 y una afinidad de unión (K_i) por Bcl-2 que es aproximadamente 1000 veces menor que la afinidad de unión por Bcl-X_L, una afinidad de unión (K_i) de menos de aproximadamente 100 picomolar por Bcl-2 y una afinidad de unión (K_i) por Bcl-2 que es aproximadamente 2000 veces menor que la afinidad de unión por Bcl-X_L, una afinidad de unión (K_i) de menos de aproximadamente 100 picomolar por Bcl-2 y una afinidad de unión (K_i) por Bcl-2 que es de aproximadamente 2500 veces menor que la afinidad de unión por Bcl-X_L, una afinidad de unión (K_i) de menos de aproximadamente 100 picomolar por Bcl-2 y una afinidad de unión (K_i) por Bcl-2 que es aproximadamente 3000 veces menor que la afinidad de unión de Bcl-X_L, una afinidad de unión (K_i) de menos de aproximadamente 100 picomolar por Bcl-2 y una afinidad de unión (K_i) por Bcl-2 que es aproximadamente 3500 veces menor que la afinidad de unión de Bcl-x_L, Una afinidad de unión (K_i) de menos de aproximadamente 100 picomolar para Bcl-2 y una afinidad de unión (K_i) por Bcl-2 que es aproximadamente 4000 veces menor que la afinidad de unión de Bcl-x_L.

Los compuestos inhibidores selectivos de Bcl-2 que pueden ser utilizados en los métodos de la presente descripción pueden considerarse generalmente cualquier compuesto que tiene la siguiente Fórmula (I):



20 en donde

25 A¹ es N o CH;
 B¹ es OR¹ o NHR¹;
 Y¹ es CN, NO₂, CF₃, F o Cl;
 R¹ es (CH₂)_nR²;
 R² es cicloalquilo o heterociclilo; en donde el heterociclilo y cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más R⁴, O⁴, OH, CN, o F seleccionados independientemente;
 R³ es heteroarilo; en donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más NH₂, Cl, o F seleccionados independientemente;
 R⁴ es alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, o espiro; en donde el alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más F;
 R⁵ es deuterio;
 cada R⁶ se selecciona independientemente entre CH₃, espirociclopropilo y OH;
 35 en es 0, 1, 2, 3, 4, 5, ó 6;
 n es 0 ó 1; y
 p es 0, 1, ó 2.

40 Los métodos para preparar inhibidores selectivos de Bcl-2, tales como los abarcados por la Fórmula (I) y que pueden ser utilizados en los métodos de la presente descripción se describen en el documento de Estados Unidos con el Núm. de Serie 12/787.682, presentado el 26 de mayo de 2010, el documento de Estados Unidos con el Núm. de

Serie 12/793.418 presentado el 3 de junio de 2010 que es una continuación en parte del documento de Estados Unidos con el Núm. de Serie 12/631.404 presentado el 4 de diciembre de 2009 y el documento de Estados Unidos con el Núm. de Serie 12/793.413 presentado el 3 de junio de 2010 que es una continuación en parte del documento de Estados Unidos con el Núm. de Serie 12/631.367, presentado el 4 de diciembre de 2009, contenidos de cada uno de los cuales se incorporan a la presente memoria como referencia.

Con respecto a los diversos compuestos inhibidores de Bcl-2 selectivos abarcados por la presente descripción, se debe entender que los radicales variables en la presente memoria están representados por identificadores (letras mayúsculas con superíndices numéricos y/o alfabéticos) y pueden ser incorporados específicamente.

Se debe entender que las valencias adecuadas se mantienen para todos los radicales y sus combinaciones, que los radicales monovalentes que tienen más de un átomo se dibujan de izquierda a derecha y están unidos a través de sus extremos izquierdos y que los radicales divalentes también se dibujan de izquierda a derecha.

También se debe entender que una realización específica de un radical variable de la presente invención puede ser el igual o diferente que otra realización específica que tiene el mismo identificador.

El término "alqueno" según se utiliza en la presente memoria, significa una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que contiene de 2 a 10 carbonos y que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono. El término "alquilo C_x-C_y" significa una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono que contiene de x a y átomos de carbono. El término "alqueno C₂-C₄" significa un grupo alqueno que contiene 2-4 átomos de carbono. Los ejemplos representativos de alqueno incluyen, pero no se limitan a buta-2,3-dieno, eteno, 2-propeno, 2-metil-2-propeno, 3-butenilo, 4-pentenilo, 5-hexeno, 2-hepteno, 2 metil-1-hepteno, y 3-deceno.

El término "alqueno" significa un grupo divalente derivado de un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada de 2 a 4 átomos de carbono y contiene al menos un doble enlace carbono-carbono. El término "alqueno C_x-C_y" significa un grupo divalente derivado de una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono y que contiene de x a y átomos de carbono. Los ejemplos representativos de alqueno incluyen, pero no se limitan a, -CH=CH- y -CH₂CH=CH-.

El término "alquilo" según se utiliza en la presente memoria, significa una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada, saturada que contiene de 1 a 10 átomos de carbono. El término "alquilo C_x-C_y" significa una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada, saturada que contiene de x a y átomos de carbono. Por ejemplo, "alquilo C₂-C₁₀" significa una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada, saturada que contiene de 2 a 10 átomos de carbono. Los ejemplos de alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, sec-butilo, iso-butilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, 3-metilhexilo, 2,2-dimetilpentilo, 2,3-dimetilpentilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo, y n-decilo.

El término "alqueno" significa un grupo divalente derivado de una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada, saturada de 1 a 10 átomos de carbono, por ejemplo, de 1 a 4 átomos de carbono. El término "alqueno C_x-C_y" significa un grupo divalente derivado de una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada, saturada que contiene de x a y átomos de carbono. Por ejemplo, "alqueno C₂-C₆" significa una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada, saturada que contiene de 2 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos de alqueno incluyen, pero no se limitan a, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂CH₂-, y -CH₂CH(CH₃)CH₂-.

El término "alquino" según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo hidrocarbonado de cadena lineal o ramificada que contiene de 2 a 10 átomos de carbono y que contiene al menos un triple enlace carbono-carbono. El término "alquino C_x-C_y" significa un grupo hidrocarbonado de cadena lineal o ramificada que contiene de x a y átomos de carbono. Los ejemplos representativos de alquino incluyen, pero no están limitados, a acetileno, 1-propino, 2-propino, 3-butino, 2-pentino, y 1-butino.

El término "alquino", según se utiliza en la presente memoria, significa un radical divalente derivado de un grupo hidrocarbonado de cadena lineal o ramificada que contiene de 2 a 10 átomos de carbono y que contiene al menos un triple enlace carbono-carbono.

El término "arilo" (solo o combinado con otro u otros términos) significa un carbociclo aromático que contiene de 6 a 14 átomos de carbono en el anillo. Un arilo puede ser monocíclico o policíclico (es decir, puede contener más de un anillo). En el caso de anillos aromáticos policíclicos, sólo se requiere que un anillo del sistema policíclico sea insaturado, mientras que el anillo o los anillos restante pueden ser saturados, parcialmente saturados o insaturados. Los ejemplos de arilos incluyen fenilo, naftaleno, indenilo, indanilo, y tetrahidronaftilo.

El término "carbociclo" (solo o combinado con otro u otros términos) significa un sustituyente hidrocarbilo de anillo saturado cíclico (es decir, "cicloalquilo"), parcialmente saturado cíclico (es decir, "cicloalqueno"), o completamente

insaturado (es decir, "arilo") que contiene de 3 a 14 átomos de carbono anulares ("átomos anulares" son los átomos unidos entre sí para formar el anillo o los anillos de un sustituyente cíclico). Un carbociclilo puede ser una estructura anular de un solo anillo (monocíclica) o policíclica.

5 Un carbociclilo puede ser una estructura de un solo anillo, que contiene típicamente de 3 a 8 átomos anulares, más típicamente de 3 a 6 átomos anulares, e incluso más típicamente de 5 a 6 átomos anulares. Los ejemplos de tales carbociclilos de un solo anillo incluyen ciclopropilo (ciclopropanilo), ciclobutilo (ciclobutanilo), ciclopentilo (ciclopentanilo), ciclopentenilo, ciclopentadienilo, ciclohexilo (ciclohexanilo), ciclohexenilo, ciclohexadienilo y fenilo. Un carbociclilo puede ser alternativamente policíclico (es decir, puede contener más de un anillo). Los ejemplos de
10 carbociclilos policíclicos incluyen, carbociclilos de tipo puente, fusionados, y espirocíclicos. En un carbociclilo espirocíclico, un átomo es común a dos anillos diferentes. Un ejemplo de un sustituyente carbociclilo espirocíclico es espirociclopropilo. En un carbociclilo espirocíclico, un átomo es común a dos anillos diferentes. Un ejemplo de un carbociclilo espirocíclico es espiropentanilo. En un carbociclilo de tipo puente, los anillos comparten al menos dos átomos no adyacentes comunes. Los ejemplos de carbociclilos de tipo puente incluyen biciclo[2,2,1]heptanilo, biciclo[2,2,1]hept-2-enilo, y adamantilo. En un sistema carbociclilo de anillos fusionados, dos o más anillos pueden estar fusionados entre sí, de manera que dos anillos comparten un enlace común. Los ejemplos de carbociclilos de dos o tres anillos fusionados incluyen naftalenilo, tetrahidronaftalenilo (tetralinilo), indenilo, indanilo (dihidroindenilo), antraceno, fenantrenilo, y decalinilo.

20 El término "radical cíclico", según se utiliza en la presente memoria, significa benceno, fenilo, fenileno, cicloalcano, cicloalquilo, cicloalquileo, cicloalqueno, cicloalquenilo, cicloalquenileno, cicloalquino, cicloalquinilo, cicloalquinileno, heteroareno, heteroarilo, heterocicloalcano, heterocicloalquilo, heterocicloalqueno, heterocicloalquenilo y espiroalquilo.

25 Los términos "cicloalquileo" o "cicloalquilo" o "cicloalcano", según se utilizan en la presente memoria, significan un sistema anular hidrocarbonado monocíclico o de tipo puente. El cicloalquilo monocíclico es un sistema anular carbocíclico que contiene de tres a ocho átomos de carbono, cero heteroátomos y cero dobles enlaces. Los ejemplos de sistemas anulares monocíclicos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, y ciclooctilo. El anillo monocíclico puede contener uno o dos puentes de alquileo, cada uno constituido por uno, dos, o tres átomos de carbono, uniendo cada uno dos átomos de carbono no adyacentes del sistema anular. Los ejemplos no limitantes de tales sistemas anulares cicloalquílicos de tipo puente incluyen biciclo[3,1,1]heptano, biciclo[2,2,1]heptano, biciclo[2,2,2]octano, biciclo[3,2,2]nonano, biciclo[3,3,1]nonano, biciclo[4,2,1]nonano, triciclo[3,3,1,0^{3,7}]nonano (octahidro-2,5-metanopentaleno o noradamantano), y triciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano (adamantano). El cicloalquilo monocíclico y de tipo puente puede estar unido al radical molecular parental a través de cualquier átomo sustituible contenido en el sistema anular.
35

Los términos "cicloalquenileno" o "cicloalquenilo" o "cicloalqueno" según se utilizan en la presente memoria, significan un sistema anular hidrocarbonado monocíclico o de tipo puente. El cicloalquenilo monocíclico tiene cuatro, cinco, seis, siete u ocho átomos de carbono y cero heteroátomos. Los sistemas anulares de cuatro miembros tienen un doble enlace, los sistemas anulares de cinco o seis miembros tienen uno o dos dobles enlaces, y los sistemas anulares de siete u ocho miembros tienen uno, dos, o tres dobles enlaces. Los ejemplos representativos de grupos cicloalquenilo monocíclicos incluyen, pero no se limitan a, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, y ciclooctenilo. El anillo de cicloalquenilo monocíclico puede contener uno o dos puentes de alquileo, cada uno constituido por uno, dos, o tres átomos de carbono, conectando cada uno dos átomos de carbono no adyacentes del sistema anular. Los ejemplos representativos de los grupos cicloalquenilo bicíclicos incluyen, pero no se limitan a, 4,5,6,7-tetrahidro-3aH-indeno, octahidronaftalenilo, y 1,6-dihidro-pentaleno. El cicloalquenilo monocíclico y bicíclico puede estar anclado al radical molecular parental a través de cualquier átomo sustituible contenido en los sistemas anulares.
40

50 Los términos "cicloalquino," o "cicloalquinilo" o "cicloalquinileno", según se utilizan en la presente memoria, significan un sistema anular hidrocarbonado monocíclico o de tipo puente. El cicloalquinilo monocíclico tiene ocho o más átomos de carbono, cero heteroátomos, y uno o más triples enlaces. El anillo de cicloalquinilo monocíclico puede contener uno o dos puentes de alquileo, cada uno constituido por uno, dos, o tres átomos de carbono, conectando cada uno dos átomos de carbono no adyacentes del sistema anular. El cicloalquinilo monocíclico y de tipo puente puede estar anclado al radical molecular parental a través de cualquier átomo sustituible contenido en los sistemas anulares.
55

Los términos "heteroareno," o "heteroarilo" o "heteroarileno", según se utilizan en la presente memoria, significan un anillo aromático de cinco miembros o de seis miembros que tiene al menos un átomo de carbono y uno o más de un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre seleccionados independientemente. Los heteroarenos de esta descripción están conectados a través de cualquier átomo adyacente en el anillo, siempre que se mantengan las valencias adecuadas. Específicamente, el término "heteroarilo" (solo o combinado con otro u otros términos) significa un heterociclilo aromático que contiene de 5 a 14 átomos anulares. Un heteroarilo puede ser un solo anillo o 2 o 3 anillos fusionados. Los ejemplos de sustituyentes heteroarilo incluyen sustituyentes anulares de 6 miembros tales
60

como piridilo, pirazilo, pirimidinilo, piridazinilo, y 1,3,5-, 1,2,4- o 1,2,3-triazinilo; sustituyentes anulares de 5 miembros tales como imidazilo, furanilo, tiofenilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, 1,2,3-, 1,2,4-, 1,2,5- o 1,3,4-oxadiazolilo y isotiazolilo; sustituyentes anulares fusionados de 6/5 miembros tales como benzotiofuranilo, benzisoxazolilo, benzoxazolilo, imidazolilo, indolilo, benzimidazolilo, pirrolo[2,3-b]piridinilo, purinilo, y antranililo; y anulares fusionados de 6/6 miembros tales como benzopiranilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, quinazolinilo, y benzoxazinilo.

El término "heterociclilo" (solo o combinado con otro u otros términos) significa una estructura anular saturada (es decir, "heterocicloalquilo"), parcialmente saturada (es decir, "heterocicloalquenilo"), o completamente insaturada (es decir, "heteroarilo") que contiene un total de 3 a 14 átomos anulares. Al menos uno de los átomos del anillo es un heteroátomo (es decir, oxígeno, nitrógeno, o azufre), seleccionándose independientemente los átomos anulares restantes del grupo que consiste en carbono, oxígeno, nitrógeno y azufre. Un heterociclilo puede ser una estructura anular de un solo anillo (monocíclica) o policíclica. Un heterociclilo puede ser un anillo sencillo, que contiene típicamente de 3 a 7 átomos anulares, más típicamente de 3 a 6 átomos anulares, e incluso más típicamente de 5 a 6 átomos anulares. Los ejemplos de heterociclilos de un solo anillo incluyen furanilo, dihidrofuranilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, tiofenilo (tiofuranilo), dihidrotiofenilo, tetrahidrotiofenilo, pirrolilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, imidazolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, pirazolilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiazolinilo, isotiazolinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, tiodiazolilo, oxadiazolilo (incluyendo 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo (furanilo), o 1,3,4-oxadiazolilo), oxatriazolilo (incluyendo 1,2,3,4-oxatriazolilo o 1,2,3,5-oxatriazolilo), oxetanilo, dioxazolilo (incluyendo 1,2,3-dioxazolilo, 1,2,4-dioxazolilo, 1,3,2-dioxazolilo, o 1,3,4-dioxazolilo), oxatiazolilo, oxatiolilo, oxatolanilo, piranilo, dihidropiranilo, tiopiranilo, tetrahidrotiopiranilo, piridinilo (azinilo), piperidinilo, diazinilo (incluyendo piridazinilo (1,2-diazinilo), pirimidinilo (1,3-diazinilo), o pirazinilo (1,4-diazinilo)), piperazinilo, triazinilo (incluyendo 1,3,5-triazinilo, 1,2,4-triazinilo, y 1,2,3-triazinilo), oxazinilo (incluyendo 1,2-oxazinilo, 1,3-oxazinilo, o 1,4-oxazinilo), oxatiazinilo (incluyendo 1,2,3-oxatiazinilo, 1,2,4-oxatiazinilo, 1,2,5-oxatiazinilo, o 1,2,6-oxatiazinilo), oxadiazinilo (incluyendo 1,2,3-oxadiazinilo, 1,2,4-oxadiazinilo, 1,4,2-oxadiazinilo, o 1,3,5-oxadiazinilo), morfolinilo, azepinilo, oxepinilo, tiepinilo, y diazepinilo.

Un heterociclilo puede ser alternativamente policíclico (es decir, puede contener más de un anillo). Los ejemplos de heterociclilos policíclicos puenteados incluyen, fusionados, y heterociclilos espirocíclicos. En un heterociclilo espirocíclico, un átomo es común a dos anillos diferentes. Los ejemplos de heterociclilos espirocíclicos incluyen 2-oxaespiro[3,5]nonanilo. Los ejemplos de heterociclilos policíclicos puenteados incluyen, heterociclilos fusionados, y espirocíclicos. En un heterociclilo espirocíclico, un átomo es común a dos anillos diferentes. Los ejemplos de heterociclilo espirocíclico incluyen 2-oxaespiro[3,5]nonanilo. En un heterociclilo puenteado, los anillos comparten al menos dos átomos no adyacentes comunes. En un heterociclilo de anillo fusionado, dos o más anillos pueden estar fusionados entre sí, de manera que dos anillos comparten un enlace común. Los ejemplos de heterociclilos de anillos fusionados que contienen dos o tres anillos incluyen indolizínilo, piranopirrolilo, 4H-quinolizínilo, purinilo, naftiridinilo, pirrol[2,3-b]piridinilo, piridopiridinilo (incluyendo pirido[3,4-b]piridinilo, pirido[3,2-b]piridinilo, o pirido[4,3-b]piridinilo), y pteridinilo. Otros ejemplos de heterociclilos de anillos fusionados incluyen heterociclilos fusionados con benzo, tales como indolilo, indazoilo, isoindolilo (isobenzazolilo, pseudoisoindolilo), indolenilo (pseudoindolilo), isoindazolilo (benzpirazolilo), benzoimidazolilo, benzazínilo (incluyendo quinolinilo (1-benzazínilo) o isoquinolinilo (2-benzazínilo)), ftalazínilo, quinoxalínilo, quinazolinilo, benzodiazínilo (incluyendo cinolinilo (1,2-benzodiazínilo) o quinazolinilo (1,3-benzodiazínilo)), benzopiranilo (incluyendo cromanilo o isocromanilo), benzoxazinilo (incluyendo 1,3,2-benzoxazinilo, 1,4,2-benzoxazinilo, 2,3,1-benzoxazinilo, 3,1,4-benzoxazinilo o), y benzisoxazinilo (incluyendo 1,2-benzisoxazinilo o 1,4-benzisoxazinilo).

El término "heterocicloalquilo" (solo o combinado con otro u otros términos) significa un heterociclilo saturado.

Los términos "heterocicloalqueno", o "heterocicloalquenilo", o "heterocicloalquenileno", según se utilizan en la presente memoria, significan un anillo monocíclico o de tipo puente de tres, cuatro, cinco, seis, siete, u ocho miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado independientemente del grupo que consiste en O, N, y S y uno o más dobles enlaces. El heterocicloalqueno monocíclico y de tipo puente está conectado al radical molecular de origen a través de cualquier átomo de carbono sustituible o cualquier átomo de nitrógeno sustituible contenido dentro de los anillos. Los heteroátomos de nitrógeno y azufre en los anillos heterocíclicos pueden estar opcionalmente oxidados y los átomos de nitrógeno pueden estar opcionalmente cuaternizados. Ejemplos representativos de grupos heterocicloalqueno incluyen, pero no se limitan a, tetrahidrooxocinilo, 1,4,5,6-tetrahidropiridazinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, dihidropiranilo, imidazolinilo, isotiazolinilo, oxadiazolinilo, isoxazolinilo, oxazolinilo, piranilo, pirazolinilo, pirrolinilo, tiadiazolinilo, tiazolinilo, y tiopiranilo.

El término "fenileno", según se utiliza en la presente memoria, significa un radical divalente formado por eliminación de un átomo de hidrógeno del fenilo.

El término "espiroalquilo," según se utiliza en la presente memoria, significa alquileno, ambos extremos de los cuales están anclados al mismo átomo de carbono y se ilustra mediante espiroalquilo C₂, espiroalquilo C₃, espiroalquilo C₄,

espiroalquilo C₅, espiroalquilo C₆, espiroalquilo C₇, espiroalquilo C₈, espiroalquilo C₉ y similares.

5 El término "espiroheteroalquilo", según se utiliza en la presente memoria, significa espiroalquilo que tiene uno o dos radicales CH₂ reemplazados por O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ o NH seleccionados independientemente y uno o dos radicales CH no reemplazados o reemplazados por N.

10 El término "espiroheteroalqueno", según se utiliza en la presente memoria, significa espiroalqueno que tiene uno o dos radicales CH₂ sustituidos con O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ o NH seleccionados independientemente y uno o dos radicales CH reemplazados o no reemplazados por N y también significa espiroalqueno que tiene uno o dos radicales CH₂ no reemplazados o reemplazados por O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ o NH seleccionados independientemente y uno o dos radicales CH reemplazados por N.

15 El término, "espirociclo", según se utiliza en la presente memoria, significa dos sustituyentes en el mismo átomo de carbono, que, junto con el átomo de carbono al que están anclados, forman un anillo de cicloalcano, heterocicloalcano, cicloalqueno o heterocicloalqueno.

El término "espiroalquilo C₂-C₅", según se utiliza en la presente memoria, significa espiroalquilo C₂, espiroalquilo C₃, espiroalquilo C₄, y espiroalquilo C₅.

20 El término "espiroalquilo C₂", según se utiliza en la presente memoria, significa et-1,2-ileno, cuyos ambos extremos reemplazan átomos de hidrógeno del mismo radical CH₂.

25 El término "espiroalquilo C₃", según se utiliza en la presente memoria, significa prop-1,3-ileno, cuyos ambos extremos reemplazan átomos de hidrógeno del mismo radical CH₂.

El término "espiroalquilo C₄", según se utiliza en la presente memoria, significa but-1,4-ileno, cuyos ambos extremos reemplazan átomos de hidrógeno del mismo radical CH₂.

30 El término "espiroalquilo C₅", según se utiliza en la presente memoria, significa pent-1,5-ileno, cuyos ambos extremos reemplazan átomos de hidrógeno del mismo radical CH₂.

El término "espiroalquilo C₆", según se utiliza en la presente memoria, significa hex-1,6-ileno, cuyos ambos extremos reemplazan átomos de hidrógeno del mismo radical CH₂.

35 El término "grupo protector de NH", según se utiliza en la presente memoria, significa tricloroetoxicarbonilo, tribromoetoxicarbonilo, benciloxicarbonilo, para-nitrobencilcarbonilo, orto-bromobenciloxicarbonilo, cloroacetilo, dicloroacetilo, tricloroacetilo, trifluoroacetilo, fenilacetilo, formilo, acetilo, benzoilo, terc-amiloxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, para-metoxibenciloxicarbonilo, 3,4-dimetoxibencil-oxicarbonilo, 4-benciloxicarbonilo (fenilazo), 2-furfuril-oxicarbonilo, difenilmetoxicarbonilo, 1,1-dimetilpropoxi-carbonilo, isopropoxicarbonilo, ftaloilo, succinilo, alanilo, leucilo, 1-adamantiloxicarbonilo, 8-quinoliloxicarbonilo, bencilo, difenilmetilo, trifenilmetilo, 2-nitrofenilitio, metanosulfonilo, para-toluenosulfonilo, N,N-dimetilaminometileno, bencilideno, 2-hidroxibencilideno, 2-hidroxi-5-clorobencilideno, 2-hidroxi-1-naftil-metileno, 3-hidroxi-4-piridilmetileno, ciclohexilideno, 2-etoxicarbonilciclohexilideno, 2-ethoxycarbonilcyclopentilideno, 2-acetilciclohexilideno, 3,3-dimetil-5-oxiciclo-hexilideno, difenilfosforilo, dibencilfosforilo, 5-metil-2-oxo-2H-1,3-dioxol-4-il-metilo, trimetilsililo, trietilsililo, y trifenilsililo.

40 El término "grupo protector de C(O)OH," según se utiliza en la presente memoria, significa metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, 1,1-dimetilpropilo, n-butilo, terc-butilo, fenilo, naftilo, bencilo, difenilmetilo, trifenilmetilo, para-nitrobencilo, para-metoxibencilo, bis(para-metoxifenil)metilo, acetilmetilo, benzoilmetilo, para-nitrobenzoilmetilo, para-bromobenzoilmetilo, para-metanosulfonilbenzoilmetilo, 2-tetrahidropirano 2-tetrahidrofuranilo, 2,2,2-tricloro-etilo, 2-(trimetilsilil)etilo, acetoximetilo, propioniloximetilo, pivaloiloximetilo, ftalimidometilo, succinimidometilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, metoximetilo, metoxietoximetilo, 2-(trimetilsilil)etoximetilo, benciloximetilo, metiltiometilo, 2-metiltioetilo, feniltiometilo, 1,1-dimetil-2-propenilo, 3-metil-3-butenilo, alilo, trimetilsililo, trietilsililo, triisopropilsililo, dietilisopropilsililo, terc-butildimetilsililo, terc-butildifenilsililo, difenilmetilsililo, y terc-butilmtoxifenilsililo.

55 El término "grupo protector de OH o SH", según se utiliza en la presente memoria, significa benciloxicarbonilo, 4-nitrobenciloxicarbonilo, 4-bromobenciloxicarbonilo, 4-metoxibenciloxicarbonilo, 3,4-dimetoxibenciloxicarbonilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, 1,1-dimetilpropoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, isobutiloxicarbonilo, difenilmetoxicarbonilo, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, 2,2,2-tribromoetoxicarbonilo, 2-(trimetilsilil)etoxicarbonil, 2-(fenilsulfonil)etoxicarbonilo, 2-(trifenilfosfonio)etoxicarbonilo, 2-furfuriloxicarbonilo, 1-adamantiloxicarbonilo, viniloxicarbonilo, aliloxicarbonilo, S-benciltiocarbonilo, 4-etoxi-1-naftiloxicarbonilo, 8-quinoliloxicarbonilo, acetilo, formilo, cloroacetilo, dicloroacetilo, tricloroacetilo, trifluoroacetilo, metoxiacetilo, fenoxiacetilo, pivaloil, benzoilo, metilo, terc-butilo, 2,2,2-tricloroetilo, 2-trimetilsililetilo, 1,1-dimetil-2-propenilo, 3-metil-3-butenilo, alilo, bencilo (fenilmetilo), para-metoxibencilo, 3,4-dimetoxibencilo, difenilmetilo, trifenilmetilo,

tetrahidrofurilo, tetrahidropirano, tetrahidrotiopirano, metoximetilo, metiltiometilo, benciloximetilo, 2-metoxietoximetilo, 2,2,2-tricloro-etoximetilo, 2-(trimetilsilil)etoximetilo, 1-etoxietilo, metanosulfonilo, para-toluenosulfonilo, trimetilsililo, trietilsililo, trisopropilsililo, dietilsopropilsililo, terc-butildimetilsililo, terc-butildifenilsililo, difenilmetilsililo, y terc-butilmetoxifenilsililo.

5 Si un sustituyente se describe como "sustituido", un radical que no es hidrógeno está en el lugar de radical hidrógeno en un carbono o nitrógeno del sustituyente. Así, por ejemplo, un sustituyente alquilo sustituido es un sustituyente alquilo en el que al menos un radical que no es hidrógeno está en el lugar de un radical hidrógeno en el sustituyente alquilo. Para ilustrar, monofluoroalquilo es alquilo sustituido con un radical fluoro, y difluoroalquilo es alquilo sustituido con dos radicales flúor. Se debe reconocer que si hay más de una sustitución en un sustituyente, cada uno de los radicales que no son hidrógeno pueden ser idénticos o diferentes (a no ser que se indique lo contrario).

10 Si un sustituyente se describe como "opcionalmente sustituido", el sustituyente puede estar (1) no sustituido o (2) sustituido. Si un sustituyente se describe como opcionalmente sustituido con hasta un número concreto de radicales que no son hidrógeno, ese sustituyente puede estar o bien (1) no sustituido; o (2) sustituido con hasta ese número concreto de radicales que no son hidrógeno o con hasta el número máximo de posiciones sustituibles en el sustituyente, lo que sea menor. Así, por ejemplo, si un sustituyente se describe como un heteroarilo opcionalmente sustituido con hasta 3 radicales que no son hidrógeno, en ese caso cualquier heteroarilo con menos de 3 posiciones sustituibles estaría sustituido opcionalmente sólo con hasta tantos radicales que no son hidrógeno como posiciones sustituibles tenga el heteroarilo. Para ilustrar, tetrazolilo (que tiene sólo una posición sustituible) estaría sustituido opcionalmente con hasta un radical que no es hidrógeno. Para ilustrar adicionalmente, si se describe que un nitrógeno amínico está sustituido opcionalmente con hasta 2 radicales que no son hidrógeno, en ese caso, un nitrógeno amínico primario estará opcionalmente sustituido con hasta 2 radicales que no son hidrógeno, mientras que un nitrógeno amínico secundario estará opcionalmente sustituido con hasta solamente 1 radical que no es hidrógeno.

En esta solicitud de patente se utilizan los términos "sustituyente" y "radicales" indistintamente.

30 Como se ha indicado, las Bcl-2 compuestos inhibidores selectivos de la descripción actual abarcan todas las combinaciones posibles de los sustituyentes para el compuesto de género de la Fórmula (I). Los ejemplos adecuados de compuestos que caen dentro del alcance de la descripción actual incluyen, pero no se limitan a, N-({5-cloro-6-[(4-fluorotetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi]piridin-3-il} sulfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-[(6-fluoro-1H-indazol-4-il)oxi]benzamida; 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[[4-({(2S)-4-ciclopropil morfolin-2-il]metil}amino)-3-nitrofenil]sulfonil)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida; N-({5-cloro-6-[(4-fluorotetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi]piridin-3-il} sulfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-[(6-fluoro-1H-indol-5-il)oxi]-N-({4-[(4-fluorotetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi]-3-nitrofenil} sulfonil)benzamida; 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[[4-({(4,4-difluorociclohexil)metil}amino)-3-nitrofenil]sulfonil]-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida; 2-(1H-benzimidazol-4-iloxi)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({5-fluoro-6-[(4-fluorotetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi]piridin-3-il} sulfonil)benzamida; 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-piran-4-il)metil]amino}fenil]sulfonil)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida; N-({3-cloro-4-[(4-fluorotetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi]fenil]sulfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida; 2-(1H-benzimidazol-4-iloxi)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[[4-({(4-cianociclohexil)metil}amino)-3-nitrofenil]sulfonil]benzamida; N-({5-cloro-6-[(cis-4-hidroxi-4-metilciclohexil)metoxi]piridin-3-il} sulfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-iloxi)benzamida; N-[(3-cloro-4-[(4-fluoro-1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)metoxi]fenil]sulfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida; 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({5-ciano-6-[(4-fluorotetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi]piridin-3-il} sulfonil)-2-(1H-indol-4-iloxi)benzamida; 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-({(4-fluorotetrahydro-2H-piran-4-il)metil]amino)-3-nitrofenil]sulfonil]-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida; N-({3-cloro-4-[(4-fluorotetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi]fenil]sulfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-iloxi)benzamida; 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({5-fluoro-6-[(4-fluorotetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi]piridin-3-il} sulfonil)-2-(1H-indazol-4-iloxi)benzamida; 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[[4-({(2R)-4-ciclopropil morfolin-2-il]metil}amino)-3-nitrofenil]sulfonil]-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida; 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[[4-({(trans-4-cianociclohexil)metil}amino)-3-nitrofenil]sulfonil]-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida; Trans-2-[(6-amino-5-cloropiridin-3-il)oxi]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(4-morfolin-4-ilciclohexil)amino]-3-nitrofenil} sulfonil)benzamida; 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[[4-({(3R)-1-[2-fluoro-1-(fluorometil)etil]pirrolidin-3-il]amino)-3-nitrofenil]sulfonil]-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida; Trans-N-({5-cloro-6-[(4-hidroxiciclohexil)metoxi]piridin-3-il} sulfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-iloxi)benzamida; N-({3-cloro-4-[(trans-4-hidroxiciclohexil)metoxi]fenil]sulfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-

pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida; N-({5-cloro-6-[(trans-4-hidroxiciclohexil)metoxi]piridin-3-il)sulfonil)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-[(6-fluoro-1H-indazol-4-il)oxi]benzamida; 2-[(6-amino-5-cloropiridin-3-il)oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[(4-[[trans-4-(morfolin-4-il)ciclohexil]amino]-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida; 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[(4-[[cis-4-hidroxi-4-metilciclohexil]metil]amino)-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida; 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-({5-ciano-6-[(4-fluoro-1-fluorotetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi]piridin-3-il)sulfonil)-2-(1H-indazol-4-iloxi)benzamida; N-({5-cloro-6-[(4-fluoro-1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)metoxi]piridin-3-il)sulfonil)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida; 2-[(6-amino-5-cloropiridin-3-il)oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-piran-4-il)metil]amino}fenil)sulfonil)benzamida; 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-({4-[[4-metilpiperazin-1-il]amino]-3-nitrofenil)sulfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida; Trans-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-({4-[[4-metoxiciclohexil]metil]amino)-3-nitrofenil)sulfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida; Trans-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-({4-[[4-metoxiciclohexil]metil]amino)-3-nitrofenil)sulfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida; 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-({4-[[4-fluorotetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi]-3-nitrofenil)sulfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida; 2-[(6-amino-5-cloropiridin-3-il)oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[(4-[[3R)-1-(2,2-difluoroetil)pirrolidin-3-il]amino]-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida; N-({5-cloro-6-[(trans-4-hidroxi-4-metilciclohexil)metoxi]piridin-3-il)sulfonil)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-iloxi)benzamida; N-({5-cloro-6-[(cis-1-fluoro-4-hidroxi-4-metilciclohexil)metoxi]piridin-3-il)sulfonil)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-iloxi)benzamida; 2-[(6-amino-5-cloropiridin-3-il)oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[(4-[[4-metoxiciclohexil]metil]amino)-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida; N-({5-cloro-6-[(trans-1-fluoro-4-hidroxi-4-metilciclohexil)metoxi]piridin-3-il)sulfonil)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-iloxi)benzamida; 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[(4-[[trans-4-hidroxi-4-metilciclohexil]metil]amino)-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida; 2-[(3-amino-1H-indazol-4-il)oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[(4-[[trans-4-metoxiciclohexil]metil]amino)-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida; 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(2-oxaespиро[3.5]non-7-il)metil]amino}fenil)sulfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida; 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-({5-ciano-6-[(trans-4-hidroxi-4-metilciclohexil)metoxi]piridin-3-il)sulfonil)-2-(1H-indazol-4-iloxi)benzamida; 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-[(6-fluoro-1H-indol-5-il)oxi]-N-({3-nitro-4-[[4-(oxetan-3-il)morfolin-2-il]metil]amino}fenil)sulfonil]benzamida; N-({5-cloro-6-[(trans-4-hidroxi-4-metilciclohexil)metoxi]piridin-3-il)sulfonil)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-[(6-fluoro-1H-indazol-4-il)oxi]benzamida; 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-({5-ciano-6-[(4-fluoro-1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)metoxi]piridin-4-il)sulfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida; 2-[(6-amino-5-cloropiridin-3-il)oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[(4-[[4-hidroxiciclohexil]metil]amino)-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida; N-({5-cloro-6-[(trans-4-hidroxi-4-metilciclohexil)metoxi]piridin-3-il)sulfonil)-2-[(3-cloro-1H-indazol-4-il)oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)benzamida; 4-[4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-piran-4-il)metil]amino}fenil)sulfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida; N-({5-cloro-6-[(trans-1-fluoro-4-hidroxi-4-metilciclohexil)metoxi]piridin-3-il)sulfonil)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida; 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[(6-[[cis-4-hidroxi-4-metilciclohexil]metil]amino)-5-nitropiridin-3-il)sulfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida; 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-({5-nitro-6-[(tetrahydro-2H-piran-4-il)metil]amino}piridin-3-il)sulfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida; 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-({6-[[trans-4-hidroxi-4-metilciclohexil)metoxi]-5-(trifluorometil)piridin-3-il)sulfonil)-2-(1H-indazol-4-iloxi)benzamida; 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[(4-[[cis-4-etil-4-hidroxiciclohexil]metil]amino)-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida; and 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-piran-4-il)metil]amino}fenil)sulfonil)benzamida. Cada uno de los compuestos y métodos anteriores para fabricar estos compuestos se describen en el documento de Estados Unidos con el Núm. de Serie 12/787.682, presentado el 26 de mayo de 2010, el documento de Estados Unidos con el Núm. de Serie 12/793.418 presentado el 3 de junio de 2010 que es una continuación en parte del documento de Estados Unidos con el Núm. de Serie 12/631.404 presentado el 4 de diciembre de 2009 y el documento de Estados Unidos con el Núm. de Serie 12/793.413 presentado el 3 de junio de 2010 que es una continuación en parte del documento de Estados Unidos con el Núm. de Serie 12/631.367, presentado el 4 de diciembre de 2009, los contenidos de cada uno de los cuales se incorporan a la presente memoria como referencia.

60 Los compuestos inhibidores selectivos de Bcl-2 utilizados en los métodos de la presente descripción también pueden incluir una forma de sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto que tiene la Fórmula (I). La frase "sal o sales farmacéuticamente aceptables", según se utiliza en la presente memoria, se refiere a aquellas sales de los inhibidores selectivos de Bcl-2 de la descripción que son seguros y eficaces para la administración a un paciente y que no afectan negativamente a las propiedades terapéuticas del compuesto. Las sales farmacéuticamente

aceptables incluyen sales de grupos ácidos o básicos presentes en los compuestos de la invención. Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, sales hidrocioruro, hidrobromuro, hidroyoduro, nitrato, sulfato, bisulfato, fosfato, fosfato ácido, isonicotinato, acetato, lactato, salicilato, citrato, tartrato, pantotenato, bitartrato, ascorbato, succinato, maleato, gentsinato, fumarato, gluconato, glucaronato, sacarato, formiato, benzoato, glutamato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato y pamoato (es decir, 1,1'-metilen-bis-(2-hidroxi-3-naftoato)). Ciertos compuestos de la descripción pueden formar sales farmacéuticamente aceptables con diversos aminoácidos. Las sales de bases adecuadas incluyen, pero no se limitan a, sales de aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio, zinc, y dietanolamina. Para una revisión de las sales farmacéuticamente aceptables véase Berge et al., 66 J. Pharm. Sci., 1-19 (1977), Incorporada a la presente memoria como referencia, en su totalidad.

Los compuestos utilizados en los métodos de la descripción actual también pueden comprender isómeros geométricos. Los compuestos de esta descripción pueden contener dobles enlaces carbono-carbono o dobles enlaces carbono-nitrógeno en la configuración E o Z, en donde el término "E" representa sustituyentes de orden superior en lados opuestos del doble enlace carbono-carbono o carbono-nitrógeno y el término "Z" representa sustituyentes de orden superior en el mismo lado del doble enlace carbono-carbono o carbono-nitrógeno según lo determinado por las Reglas de Cahn-Ingold-Prelog. Los compuestos de esta descripción también pueden existir en forma de una mezcla de isómeros "E" y "Z". Los sustituyentes aproximadamente un cicloalquilo o heterocicloalquilo se designan por ser de configuración cis o trans. Además, la descripción contempla los diversos isómeros y mezclas de los mismos como resultado de la eliminación de los sustituyentes aproximadamente un sistema anular de adamantano. Dos sustituyentes aproximadamente un solo anillo dentro de un sistema anular de adamantano se designan por tener configuración relativa Z o E. Para los ejemplos, véanse C. D. Jones, M. Kasej, R. N. Salvatore, W. J. le Noble J. Org. Chem. 1998, 63, 2758-2760 y E. L. Eliel, y S.H. Wilen. (1994) Stereochemistry of Organic Compounds. Nueva York; NY: John Wiley & Sons, Inc.

Los compuestos inhibidores selectivos de Bcl-2 también pueden contener átomos de carbono asimétricamente sustituidos en la configuración R o S, en donde los términos "R" y "S" son los definidos por la IUPAC 1974. Recommendations for Section E, Fundamental Stereochemistry, Pure Appl. Chem. (1976) 45, 13-10. Los compuestos que tienen átomos de carbono asimétricamente sustituidos con cantidades iguales de configuraciones R y S son racémicos en esos átomos de carbono. A los átomos con un exceso de una configuración sobre la otra se les asigna la configuración presente en la cantidad más alta, tal como un exceso de aproximadamente 85%-90%, un exceso de aproximadamente 95%-99%, o un exceso mayor de aproximadamente 99%. En consecuencia, esta descripción incluye mezclas racémicas, estereoisómeros relativos y absolutos, y mezclas de estereoisómeros relativos y absolutos.

Los compuestos inhibidores selectivos de Bcl-2 utilizados en los métodos de la presente descripción que contienen radicales NH, C(O)OH, OH o SH pueden tener anclados a los mismos radicales formadores de profármacos. Los radicales formadores de profármacos se eliminan mediante procedimientos metabólicos y liberan los compuestos que tienen el hidroxilo, amino o ácido carboxílico liberados *en vivo*. Los profármacos son útiles para el ajuste de propiedades farmacocinéticas de los compuestos tales como la solubilidad y/o el carácter hidrófobo, la absorción en el tracto gastrointestinal, la biodisponibilidad, la penetración en el tejido, y velocidad de aclaramiento.

Los compuestos usados en las diversas realizaciones de la presente descripción también pueden existir en forma marcada isotópicamente o enriquecida isotópicamente que contienen uno o más átomos que tienen una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico encontrado más abundantemente en la naturaleza. Los isótopos pueden ser isótopos radiactivos o no radiactivos. Los isótopos de átomos tales como hidrógeno, carbono, fósforo, azufre, flúor, cloro, y yodo incluyen, pero no se limitan a, ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , y ^{125}I . Los compuestos que contienen otros isótopos de estos y/u otros átomos están dentro del alcance de esta descripción.

En otra realización de la presente descripción, los compuestos marcados con isótopos contienen isótopos de deuterio (^2H), tritio (^3H) o ^{14}C . Los compuestos marcados con isótopos de la presente descripción se pueden preparar por medio de métodos generales bien conocidos por los expertos que tienen un conocimiento práctico normal de la técnica. Tales compuestos marcados con isótopos se pueden preparar convenientemente mediante la realización de los procedimientos descritos en los Ejemplos descritos en la presente memoria y en los Esquemas sustituyendo un reactivo marcado isotópicamente fácilmente disponible por un reactivo no marcado. En algunos casos, los compuestos pueden ser tratados con reactivos marcados con isótopos para el intercambio de un átomo normal por su isótopo, por ejemplo, se puede cambiar hidrógeno por deuterio por medio de la acción de un ácido tal como $\text{D}_2\text{SO}_4/\text{D}_2\text{O}$. Además de lo anterior, los procedimientos y los intermedios relevantes son descritos, por ejemplo, por Lizondo, J et al., en *Drugs Fut*, 21 (11), 1116 (1996); Brickner, S J et al., *J Med Chem*, 39(3), 673 (1996); Mallesham, B et al., *Org Lett*, 5(7), 963 (2003); Publicaciones PCT WO1997010223, WO2005099353, WO1995007271, WO2006008754; Patentes de Estados Unidos Núm. 7538189; 7534814; 7531685; 7528131; 7521421; 7514068; 7511013; y Publicaciones de Solicitudes de Patente de Estados Unidos Núm. 20090137457; 20090131485; 20090131363; 20090118238; 20090111840; 20090105338; 20090105307; 20090105147;

20090093422; 20090088416; y 20090082471, los métodos son incorporados por la presente como referencia.

Los compuestos marcados con isótopos de la descripción pueden ser utilizados como estándares para determinar la eficacia de los inhibidores de Bcl-2 en análisis de unión. Los isótopos que contienen compuestos se han utilizado en el estudio farmacéutico para investigar el destino metabólico *in vivo* de los compuestos mediante la evaluación del mecanismo de acción y la ruta metabólica del compuesto parental no marcado con isótopos (Blake et al. J. Pharm. Sci. 64,3, 367-391 (1975)). Tales estudios metabólicos son importantes en el diseño de fármacos terapéuticos seguros, eficaces, debido al compuesto activo *in vivo* administrado al paciente o porque los metabolitos producidos a partir del compuesto parental llegan a ser tóxicos o carcinogénicos (Foster et al., Advances in Drug Research Vol. 14, págs. 2-36, Academic Press, Londres, 1985; Kato et al., J. Labelled Comp. Radiopharmaceut., 36(10): 927-932 (1995); Kushner et al., Can. J. Physiol. Pharmacol., 77, 79-88 (1999).

Además, los fármacos que contienen isótopos no radiactivos, tales como fármacos deuterados denominados "fármacos pesados", se pueden utilizar para el tratamiento de enfermedades y afecciones relacionadas con la actividad de Bcl-2. El aumento de la cantidad de un isótopo presente en un compuesto por encima de su abundancia natural se denomina enriquecimiento. Los ejemplos de la cantidad de enriquecimiento incluyen de aproximadamente 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 16, 21, 25, 29, 33, 37, 42, 46, 50, 54, 58, 63, 67, 71, 75, 79, 84, 88, 92, 96, a aproximadamente 100% en moles. El remplazo de hasta aproximadamente 15% del átomo normal por un isótopo pesado se ha efectuado y mantenido durante un período de días a semanas en mamíferos, incluyendo roedores y perros, con efectos adversos mínimos observados (Czajka D M y J Finkel A, Ann. N.Y. Acad. Sci. 196084: 770; Thomson J M, Ann. New York Acad. Sci. 1960 84: 736; Czajka D M et al., Am. J. Physiol. 1961201: 357). Se encontró que el remplazo agudo de tanto como 15%-23% en fluidos humanos por deuterio no causaba toxicidad (Blagojevic N et al. in "Dosimetry & Treatment Planning for Neutron Capture Therapy", Zamenhof R, Solares G and Harling O Eds. 1994. Advanced Medical Publishing, Madison Wis. págs.125-134; Diabetes Metal. 23: 251 (1997)).

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

Los métodos actuales también pueden incorporar una forma de profármaco del compuesto inhibidor selectivo de Bcl-2. Los profármacos son derivados de un fármaco activo diseñado para mejorar alguna propiedad física o biológica identificada, indeseable. Las propiedades físicas son por lo general la solubilidad (demasiada o no suficiente solubilidad en lípidos o en agua) o la estabilidad relacionada, mientras que las propiedades biológicas problemáticas incluyen el metabolismo demasiado rápido o la escasa biodisponibilidad que a su vez pueden estar relacionadas con una propiedad fisicoquímica. Los profármacos se preparan habitualmente mediante: a) formación de ésteres, hemiésteres, ésteres carbonato, ésteres nitrato, amidas, ácidos hidroxámicos, carbamatos, iminas, bases de Mannich, fosfatos, ésteres de fosfato, y enaminas del fármaco activo, b) funcionalización del fármaco con azo, glicósido, péptido, y grupos funcionales éter, c) uso de aminaes, hemi-aminaes, polímeros, sales, complejos, fosforamidas, acetales, hemiacetales, y formas cetálicas del fármaco. Por ejemplo, véase Andréjus Korolkovas "Essentials of Medicinal Chemistry", John Wiley-Interscience Publications, John Wiley and Sons, Nueva York (1988), págs. 97-118, que se incorpora en su totalidad como referencia a la presente memoria.

Además, los métodos de la presente descripción pueden implicar la administración de los compuestos que tienen la Fórmula (I) mediante, por ejemplo, al menos un modo seleccionado entre administración parenteral, subcutánea, intramuscular, intravenosa, intraarticular, intrabronquial, intraabdominal, intracapsular, intracartilaginosa, intracavitaria, intracelular, intracerebelar, intracerebroventricular, intracólica, intracervical, intragástrica, intrahepática, intramiocárdica, intraósea, intrapélvica, intrapericárdica, intraperitoneal, intrapleural, intraprostática, intrapulmonar, intrarrectal, intrarrenal, intrarretiniana, intraespinal, intrasinovial, intratorácica, intrauterina, intravesical, bolo, vaginal, rectal, bucal, sublingual, intranasal, y transdérmica.

Como se estableció anteriormente, la "cantidad terapéuticamente eficaz" de la presente descripción se refiere a aquella cantidad del compuesto que se administra suficiente para prevenir el desarrollo de, o aliviar hasta cierto punto, uno o más de los síntomas de la enfermedad o trastorno a tratar. Las cantidades terapéuticamente eficaces de los compuestos que tienen la Fórmula (I) dependen del receptor del tratamiento, el trastorno a tratar y la gravedad del mismo, la composición que contiene el compuesto, el tiempo de administración, la vía de administración, la duración del tratamiento, la potencia del compuesto, su velocidad de aclaramiento y si se administra simultáneamente o no otro fármaco. En general, los métodos de la presente descripción implican administrar una dosis del inhibidor selectivo de Bcl-2 que varía de aproximadamente 0,001 mg/kg a

aproximadamente 1000 mg/kg. En una realización, los métodos implican administrar una dosis de inhibidor selectivo de Bcl-2 que varía de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 500 mg/kg. En una realización adicional, los métodos implican administrar una dosis de inhibidor selectivo de Bcl-2 que varía de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 300 mg/kg.

5 Los métodos de la presente descripción pueden haber ilustrado mejor eficacia en el tratamiento de estados de enfermedad tales como el LES, la nefritis por lupus, y el síndrome de Sjögren en comparación con los métodos actualmente conocidos en la técnica debido al hecho de que los compuestos descritos en la presente memoria pueden inhibir selectivamente la proteína Bcl-2. La familia de proteínas Bcl-2 es un grupo de proteínas que tienen efectos reguladores sobre muchas de las funciones de desarrollo y homeostasis, tales como la apoptosis (muerte celular programada). La familia de Bcl-2 incluye otras proteínas que incluyen Bcl-x_L y Bcl-w. Sin embargo, se ha demostrado que la inhibición de la proteína Bcl-x_L tiene un impacto adverso en los recuentos de plaquetas, en algunos casos con resultado de trombocitopenia. Los compuestos inhibidores selectivos de Bcl-2 de Fórmula (I) han mostrado una mayor afinidad de unión (como se evidencia por la disminución de los valores K_i) para Bcl-2 en comparación con otras proteínas de la familia Bcl-2, tales como Bcl-x_L y Bcl-w. Como tales, los métodos de la presente descripción proporcionan las ventajas de la inhibición de la proteína Bcl-2, con un menor riesgo de efectos adversos asociados con la inhibición de Bcl-x_L y Bcl-w. La afinidad de unión para las diversas proteínas se mide como un valor de K_i, que representa la cantidad del compuesto requerida para inhibir un proceso fisiológico o compuesto (tal como una proteína) en 50%. Los compuestos selectivos de Bcl-2 utilizados en los métodos de la presente descripción en general, tienen una afinidad de unión (K_i) de menos de aproximadamente 1 micromolar, menos de aproximadamente 500 nanomolar, menos de aproximadamente 400 nanomolar, menos de aproximadamente 300 nanomolar, menos de aproximadamente 200 nanomolar, menos de aproximadamente 100 nanomolar, menos de aproximadamente 50 nanomolar, menos de aproximadamente 25 nanomolar, menos de aproximadamente 10 nanomolar, menos de aproximadamente 5 nanomolar, menos de aproximadamente 1 nanomolar, menos de aproximadamente 900 picomolar, menos de aproximadamente 800 picomolar, menos de aproximadamente 700 picomolar, menos de aproximadamente 600 picomolar, menos de aproximadamente 500 picomolar, menos de aproximadamente 400 picomolar, menos de aproximadamente 300 picomolar, menos de aproximadamente 200 picomolar, y menos de aproximadamente 100 picomolar a Bcl-2.

30 Los inhibidores selectivos de Bcl-2 utilizados en los métodos de la presente descripción se unen selectivamente a, y provocan una respuesta de, proteínas Bcl-2 a concentraciones mucho menores que las requeridas para unirse y provocar una respuesta de Bcl-x_L. Como tal, cuando el inhibidor selectivo de Bcl-2 se administra al paciente, el inhibidor es más propenso a inhibir Bcl-2, que Bcl-x_L. Los inhibidores selectivos utilizados en los métodos de la descripción actual tienden a tener una afinidad de unión competitiva (K_i) para Bcl-2 que es al menos aproximadamente 500, al menos aproximadamente 1000, al menos aproximadamente 2000, al menos aproximadamente 2500, al menos aproximadamente 3000, al menos aproximadamente 3500, y al menos aproximadamente 4000 veces menor que la afinidad de unión para Bcl-x_L. Como tal, incluso a bajas concentraciones (es decir, las concentraciones picomolares), el inhibidor selectivo de Bcl-2 se unirá a, e inhibirá, la proteína Bcl-2.

40 Adicionalmente, los métodos de la descripción incluyen compuestos para su administración que tienen la Fórmula (I) con o sin un excipiente. Los excipientes incluyen, por ejemplo, materiales o aditivos encapsulantes, tales como aceleradores de la absorción, antioxidantes, aglutinantes, tampones, agentes de recubrimiento, agentes colorantes, diluyentes, agentes disgregantes, emulsionantes, diluyentes, cargas, agentes aromatizantes, humectantes, lubricantes, perfumes, conservantes, propelentes, agentes desmoldantes, agentes esterilizantes, edulcorantes, solubilizantes, agentes humectantes y mezclas de los mismos.

Los excipientes para la preparación de composiciones que comprenden un compuesto que tiene la Fórmula (I) que se va a administrar por vía oral en un forma de dosificación sólida incluyen, por ejemplo, agar, ácido algínico, hidróxido de aluminio, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, 1,3-butilenglicol, carbómeros, aceite de ricino, celulosa, acetato de celulosa, manteca de cacao, almidón de maíz, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, crospondona, diglicéridos, etanol, etilcelulosa, laurato de etilo, oleato de etilo, ésteres de ácidos grasos, gelatina, aceite de germen, glucosa, glicerol, aceite de cacahuete, hidroxipropilmetilcelulosa, isopropanol, solución salina isotónica, lactosa, hidróxido de magnesio, estearato de magnesio, malta, manitol, monoglicéridos, aceite de oliva, aceite de cacahuete, sales de fosfato de potasio, almidón de patata, povidona, propilenglicol, solución de Ringer, aceite de cártamo, aceite de sésamo, carboximetilcelulosa sódica, sales de fosfato de sodio, lauril sulfato de sodio, sorbitol de sodio, aceite de soja, ácidos esteáricos, fumarato de estearilo, sacarosa, tensioactivos, talco, tragacanto, alcohol tetrahidrofurfurílico, triglicéridos, agua, y mezclas de los mismos. Los excipientes para la preparación de composiciones que comprenden un compuesto de esta descripción que tiene la Fórmula (I) que se va a administrar oftálmicamente o por vía oral en formas de dosificación líquidas incluyen, por ejemplo, 1,3-butilenglicol, aceite de ricino, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, etanol, ésteres de ácidos grasos de sorbitán, aceite de germen, aceite de cacahuete, glicerol, isopropanol, aceite de oliva, polietilenglicoles, propilenglicol, aceite de sésamo, agua y mezclas de los mismos. Los excipientes para la preparación de composiciones que comprenden un compuesto de esta descripción que tiene la Fórmula (I) que se va a administrar osmóticamente incluyen, por ejemplo, hidrocarburos clorofluorados, etanol, agua y mezclas de los mismos. Los excipientes para la preparación de composiciones que

comprenden un compuesto de esta descripción que tiene la Fórmula (I) que se va a administrar por vía parenteral incluyen, por ejemplo, 1,3-butanodiol, aceite de ricino, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, dextrosa, aceite de germen, aceite de cacahuete, liposomas, ácido oleico, aceite de oliva, aceite de cacahuete, solución de Ringer, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de soja, USP o solución isotónica de cloruro sódico, agua y mezclas de los mismos. Los excipientes para la preparación de composiciones que comprenden un compuesto de esta descripción que tiene la Fórmula (I) que se va a administrar por vía rectal o vaginal incluyen, por ejemplo, manteca de cacao, polietilenglicol, ceras y mezclas de los mismos.

Los métodos de la presente descripción abarcan métodos de administración del inhibidor selectivo de Bcl-2 solo o combinado con otros productos terapéuticos. Muchas proteínas se han implicado en las respuestas autoinmunitarias e inflamatorias generales. Por lo tanto, puede ser posible combinar los inhibidores selectivos de Bcl-2 con compuestos capaces de alterar la función de otras proteínas implicadas en las respuestas autoinmunitarias e inflamatorias generales. Los ejemplos de proteínas asociadas con la respuesta autoinmunitaria e inflamatoria incluyen C5, CCL1 (I-309), CCL11 (eotaxina), CCL13 (mcp-4), CCL16 (HCC-4), CCL17 (TARC), CCL18 (PARC), CCL19, CCL2 (mcp-1), CCL20 (MIP-3a), CCL21 (MIP-2), CCL23 (MPIF-1), CCL24 (MPIF-2/eotaxina-2), CCL25 (TECK), CCL26, CCL3 (MIP-1a), CCL4 (MIP-1b), CCL5 (RANTES), CCL7 (mcp-3), CCL8 (mcp-2), CXCL1, CXCL10 (IP-10), CXCL11 (I-TAC / IP-9), CXCL12 (SDF1), CXCL13, CXCL14, CXCL2, CXCL3, CXCL5 (ENA-78 / LIX), CXCL6 (GCP-2), CXCL9, IL13, IL8, CCL13 (mcp-4), CCR1, CCR2, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, CX3CR1, IL8RA, XCR1 (CCXCR1), IFNA2, IL10, IL13, IL17C, IL1A, IL1B, IL1F10, IL1F5, IL1F6, IL1F7, IL1F8, IL1F9, IL22, IL5, IL8, IL9, LTA, LTβ, MIF, SCYE1 (citoquina endotelial activadora de monocitos), SPP1, TNF, TNFSF5, IFNA2, IL10RA, IL10RB, IL13, IL13RA1, IL5RA, IL9, IL9R, ABCF1, BCL6, C3, C4A, CEBPB, CRP, ICEBERG, IL1R1, IL1RN, IL8RB, LTB4R, TOLLIP, FADD, IRAK1, IRAK2, MYD88, NCK2, TNFAIP3, TRADD, TRAF1, TRAF2, TRAF3, TRAF4, TRAF5, TRAF6, ACVR1, ACVR1B, ACVR2, ACVR2B, ACVRL1, CD28, CD3E, CD3G, CD3Z, CD69, CD80, CD86, CNR1, CTLA4, CYSLTR1, FCER1A, FCER2, FCGR3A, GPR44, HAVCR2, OPRD1, P2RX7, TLR2, TLR3, TLR4, TLR5, TLR6, TLR7, TLR8, TLR9, TLR10, BLR1, CCL1, CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCL7, CCL8, CCL11, CCL13, CCL15, CCL16, CCL17, CCL18, CCL19, CCL20, CCL21, CCL22, CCL23, CCL24, CCL25, CCR1, CCR2, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, CX3CL1, CX3CR1, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL5, CXCL6, CXCL10, CXCL11, CXCL12, CXCL13, CXCR4, GPR2, SCYE1, SDF2, XCL1, XCL2, XCR1, AMH, AMHR2, BMPR1A, BMPR1B, BMPR2, C19orf10 (IL27w), CER1, CSF1, CSF2, CSF3, DKFZp451J0118, FGF2, GF11, IFNA1, IFNB1, IFNG, IGF1, IL1A, IL1B, IL1R1, IL1R2, IL2, IL2RA, IL2RB, IL2RG, IL3, IL4, IL4R, IL5, IL5RA, IL6, IL6R, IL6ST, IL7, IL8, IL8RA, IL8RB, IL9, IL9R, IL10, IL10RA, IL10RB, IL11, IL11RA, IL12A, IL12B, IL12RB1, IL12RB2, IL13, IL13RA1, IL13RA2, IL15, IL15RA, IL16, IL17, IL17R, IL18, IL18R1, IL19, IL20, KITLG, LEP, LTA, LTβ, LTB4R, LTB4R2, LTBR, MIF, NPPB, PDGFB, TBX21, TDGF1, TGFA, TGFB1, TGFB11, TGFB2, TGFB3, TGFB1, TGFB1, TGFB2, TGFB3, TH1L, TNF, TNFRSF1A, TNFRSF1B, TNFRSF7, TNFRSF8, TNFRSF9, TNFRSF11A, TNFRSF21, TNFSF4, TNFSF5, TNFSF6, TNFSF11, VEGF, ZFPM2, RNF110 (ZNF144), familia FGF, PLGF, DLL4, y NPR-1.

Se debe entender que la descripción se puede utilizar sola o combinada con un agente adicional, por ejemplo, un agente terapéutico, el agente adicional es seleccionado por el experto en la técnica para su uso previsto. Por ejemplo, el agente adicional puede ser un agente terapéutico, reconocido en la técnica como útil para tratar la enfermedad o afección que esté siendo tratada por la presente descripción. El agente adicional también puede ser un agente que confiera un atributo beneficioso a la composición terapéutica, p. ej., un agente que afecta a la viscosidad de la composición.

Se debe entender adicionalmente que las combinaciones que van a ser incluidas dentro de esta descripción son aquellas combinaciones que comprenden el tratamiento con los inhibidores selectivos de Bcl-2 descritos en la presente memoria y uno o más agentes terapéuticos adicionales.

Las combinaciones para el tratamiento de enfermedades autoinmunes e inflamatorias son uno o varios fármacos anti-inflamatorios no esteroideos también denominados AINE que incluye fármacos como el ibuprofeno. Otras combinaciones son los corticosteroides que incluyen prednisolona; los efectos secundarios bien conocidos del uso de esteroides pueden reducirse o incluso eliminarse reduciendo la dosis de esteroides requerida cuando se tratan pacientes en combinación con esta descripción. Los ejemplos de agentes terapéuticos no limitantes para el lupus que pueden combinarse con esta descripción incluyen los siguientes: uno o varios fármacos anti-inflamatorios supresores de citoquinas (CSAID); anticuerpos contra o antagonistas de otras citoquinas humanas o factores de crecimiento, por ejemplo, TNF, LT, IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-12, IL-13, IL-15, IL-16, IL-17A, IL-17F, IL-18, IL-21, IL-22, IL-23, IL-25, IL-33, interferones (por ejemplo, alfa, beta, gamma, etc.), Tweak, BAFF/BLyS, April, quimioquinas. La descripción se puede combinar con anticuerpos contra moléculas de la superficie celular, tales como CD2, CD3, CD4, CD8, CD16, CD19, CD20, CD22, CD25, CD28, CD30, CD32, CD40, CD45, CD47, CD52, CD54, CD64, CD69, CD72, CD79, CD80 (B7.1), CD86 (B7.2), CD90, CD100, CD200, CTLA, ICOS-1, B7RP, BR3, TACI, BCMA, o sus ligandos incluyendo CD 154 (gp39 o CD40L).

La descripción también se puede combinar con agentes, tales como micofenolato de mofetilo (MMF), citoxano, Bortezomib, metotrexato, 6-MP, sulfasalazina azatioprina, mesalazina, olsalazina cloroquinina/hidroxicloroquinina,

penicilamina, aurotiomato (intramuscular y oral), azatioprina, colchicina, corticosteroides (por vía oral, inhalados e inyección local), moduladores selectivos del receptor de glucocorticoides (SGRM), agonistas de adrenoceptor O beta-2 (salbutamol, terbutalina, salmeterol), xantinas (teofilina, aminofilina), cromoglicato, nedocromilo, ketotifeno, ipratropio y oxitropio, ciclosporina, FK506, rapamicina, micofenolato de mofetilo, leflunomida, AINE, por ejemplo, ibuprofeno, corticosteroides tales como prednisolona, inhibidores de fosfodiesterasa, agonistas de adenosina, agentes antitrombóticos, inhibidores del complemento, agentes adrenérgicos, agentes que interfieren con la señalización por citoquinas proinflamatorias tales como TNF- α o IL-1 (p. ej., IRAK, NIK, IKK, p38 o inhibidores de la MAP quinasa), inhibidores de la enzima convertora de IL-1 β , inhibidores de Jak, inhibidores de btk, inhibidores de syk, inhibidores de la familia de PKC, inhibidores de la enzima convertora de TNF- α (TACE), inhibidores de la señalización de células T tales como inhibidores de quinasa, inhibidores de metaloproteínasa, sulfasalazina, azatioprina, 6-mercaptopurinas, inhibidores de la enzima convertora de angiotensina, receptores de citoquina solubles y derivados de los mismos (por ejemplo, receptores de TNF p55 o p75 solubles y los derivados p75TNFRlgG (Enbrel™ y p55TNFRlgG (Lenercept)), sIL-1RI, sIL-1RII, sIL-6R), citoquinas antiinflamatorias (por ejemplo, IL-4, IL-6, IL-10, IL-11, IL12, IL-13, IL-17, IL-18, IL-33 y TGF β), celecoxib, ácido fólico, sulfato de hidroxilcloroquina, rofecoxib, etanercept, infliximab, naproxeno, valdecoxib, sulfasalazina, metilprednisolona, meloxicam, acetato de metilprednisolona, tiomato de oro y sodio, aspirina, acetónido de triamcinolona, napsilato de propoxifeno/apap, folato, nabumetona, diclofenaco, piroxicam, etodolaco, diclofenaco sódico, oxaprozina, oxicodona HCl, bitartrato de hidrocodona/apap, diclofenaco sódico/misoprostol, fentanilo, anakinra, recombinante humana, tramadol HCl, salsalato, sulindaco, cianocobalamina/fa/piridoxina, acetaminofeno, alendronato sódico, prednisolona, sulfato de morfina, hidrocloruro de lidocaína, indometacina, sulf de glucosamina/condroitina, amitriptilina HCl, sulfadiazina, oxicodona HCl/acetaminofeno, olopatadina HCl, misoprostol, naproxeno sódico, omeprazol, ciclofosfamida, rituximab, IL-1 TRAP, MRA, CTLA4-Ig, IL-18 BP, anti-IL-18, anti-IL15, BIRB-796, SCIO-469, VX-702, AMG-548, VX-740, Roflumilast, IC-485, CDC-801, y Mesopram. Las combinaciones incluyen metotrexato o leflunomida, ciclosporina y agonistas de S1P.

Los ejemplos de los agentes terapéuticos para el LES (Lupus) y la nefritis por lupus, en los que la descripción puede combinarse incluyen los siguientes: AINE, por ejemplo, diclofenaco, naproxeno, ibuprofeno, piroxicam, indometacina; inhibidores de COX2, por ejemplo, Celecoxib, rofecoxib, valdecoxib; medicamentos contra la malaria, por ejemplo, hidroxilcloroquina; esteroides, por ejemplo, prednisona, prednisolona, budesonida, dexametasona; Agentes citotóxicos, por ejemplo, azatioprina, ciclofosfamida, micofenolato de mofetilo, metotrexato; inhibidores de PDE4 o inhibidores de la síntesis de purina, por ejemplo Cellcept. Las proteínas de unión incorporadas a los métodos de la descripción, también se pueden combinar con agentes tales como sulfasalazina, ácido 5-aminosalicílico, olsalazina, Imuran y agentes que interfieren en la síntesis, producción o acción de citoquinas proinflamatorias tales como IL-1, por ejemplo, inhibidores de caspasa como inhibidores de la enzima convertora de IL-1 β e IL-1ra. La descripción también se puede usar con inhibidores de la señalización de células T, por ejemplo, inhibidores de tirosina quinasa; o moléculas que eligen como diana moléculas de activación de células T, por ejemplo, CTLA-4-IgG o anticuerpos anti-familia B7, anticuerpos anti-familia PD-1. La descripción, se puede combinar con IL-11 o anticuerpos anti-citoquinas, por ejemplo, fonotolizumab (anticuerpos anti-IFN γ), anti-interferón alfa, o anticuerpos anti-receptores de receptores, por ejemplo, anticuerpo anti-receptor de IL-6 y anticuerpos contra moléculas de superficie de células B. La descripción también se puede usar con inhibidores de HMGB 1, HDGF. La descripción también se puede usar con inhibidores de los receptores de tipo Toll 1, 2, 3, 4, 7, y 9. La descripción también se puede usar con inhibidores de marcadores de células dendríticas BDCA-1, 2 y 3. La descripción también se puede usar con agentes que promueven la función de las células T reguladoras. La descripción también se puede usar con LJP 394 (abetimus), agentes que inhiben el complemento, por ejemplo, anti-C5, anti-C5a, agotan o inactivan las células B, por ejemplo, Rituximab (anti-CD20), LymphoStat-B (anticuerpo anti-BlyS), anti-CD22, antagonistas de TNF, por ejemplo, anticuerpos anti-TNF, Adalimumab (Publicación PCT Núm. WO97/29131; HUMIRA), CA2 (REMICADE), CDP 571, constructos de TNFR-Ig, (p75TNFRlgG (ENBREL) y p55TNFRlgG (LENERCEPT)) y inhibidores otros miembros de la familia Bcl-2, tales como Bcl-x_L, Mcl-1, A-1, etc.

Los ejemplos de agentes terapéuticos utilizados para tratar el síndrome de Sjögren, que se pueden combinar con los inhibidores selectivos de Bcl-2 incluyen, pero no se limitan a lágrimas artificiales, ciclosporina, cevimeлина, pilocarpina, AINE, corticosteroides, inmunosupresores, fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARD), como metotrexato e hidroxilcloroquina.

También puede ser posible combinar el inhibidor selectivo de Bcl-2 con una proteína de unión para mejorar adicionalmente el compuesto en el sitio de acción deseado. En una realización de la presente descripción la proteína de unión utilizada en los métodos de la descripción tiene una constante de velocidad de asociación (K_{on}) para una o más dianas seleccionadas del grupo que consiste en: al menos aproximadamente $10^2 M^{-1}s^{-1}$; al menos aproximadamente $10^3 M^{-1}s^{-1}$; al menos aproximadamente $10^4 M^{-1}s^{-1}$; al menos aproximadamente $10^5 M^{-1}s^{-1}$; y al menos aproximadamente $10^6 M^{-1}s^{-1}$, según se mide mediante resonancia de plasmón superficial. En una realización de la presente descripción, la proteína de unión de la descripción tiene una constante de velocidad de asociación (K_{on}) para una o más dianas entre $10^2 M^{-1}s^{-1}$ y $10^3 M^{-1}s^{-1}$; entre $10^3 M^{-1}s^{-1}$ y $10^4 M^{-1}s^{-1}$; entre $10^4 M^{-1}s^{-1}$ y $10^5 M^{-1}s^{-1}$; o entre $10^5 M^{-1}s^{-1}$ y $10^6 M^{-1}s^{-1}$, según se mide mediante resonancia de plasmón superficial.

En otra realización de la presente descripción la proteína de unión tiene una constante de velocidad de disociación (K_{off}) para una o más dianas seleccionada del grupo que consiste en: como máximo aproximadamente $10^{-3}s^{-1}$; como máximo aproximadamente $10^{-4}s^{-1}$; como máximo aproximadamente $10^{-5}s^{-1}$; y como máximo aproximadamente $10^{-6}s^{-1}$, según se mide mediante resonancia de plasmón superficial. En una realización de la

5 presente descripción, la proteína de unión de la invención tiene una constante de velocidad de disociación (K_{off}) para una o más dianas de $10^{-3}s^{-1}$ a $10^{-4}s^{-1}$; de $10^{-4}s^{-1}$ a $10^{-5}s^{-1}$; o de $10^{-5}s^{-1}$ a $10^{-6}s^{-1}$, según se mide mediante resonancia de plasmón superficial.

En otra realización de la presente descripción la proteína de unión tiene una constante de disociación (K_D) para una o más dianas seleccionada del grupo que consiste en: a lo sumo aproximadamente 10^{-7} M; como máximo aproximadamente 10^{-8} M; como máximo aproximadamente 10^{-9} M; como máximo aproximadamente 10^{-10} M; como máximo aproximadamente 10^{-11} M; como máximo aproximadamente 10^{-12} M; y como máximo 10^{-13} M. En una realización de la presente descripción, la proteína de unión de la descripción tiene una constante de disociación (K_D) para sus dianas de 10^{-7} M a 10^{-8} M; de 10^{-8} M a 10^{-9} M; de 10^{-9} M a 10^{-10} M; de 10^{-10} a 10^{-11} M; de 10^{-11} M a 10^{-12} M; o de 10^{-12} a 10^{-13} M.

10
15

En otro aspecto, la proteína de unión es un producto conjugado que comprende una proteína de unión y un agente seleccionado del grupo que consiste de una molécula de inmunoadherencia, un agente para obtención de imágenes, un agente terapéutico, y un agente citotóxico. Los ejemplos de los agentes de obtención de imágenes incluyen un radiomarcador, una enzima, un marcador fluorescente, un marcador luminiscente, un marcador bioluminiscente, un marcador magnético, y biotina. Los ejemplos de marcadores radiactivos incluyen 3H , ^{14}C , ^{35}S , ^{90}Y , ^{99}Tc , ^{111}In , ^{125}I , ^{131}I , ^{177}Lu , ^{166}Ho , y ^{153}Sm . En otra realización más, el agente terapéutico o citotóxico se selecciona del grupo que consiste en un anti-metabolito, un agente alquilante, un antibiótico, un factor de crecimiento, una citoquina, un agente anti-angiogénico, un agente anti-mitótico, una antraciclina, una toxina, y un agente apoptótico.

20
25

En otro aspecto, la proteína de unión es una proteína de unión cristalizada, por ejemplo, un cristal de liberación controlada de fármaco libre de portador. En otra realización más de la presente descripción, la proteína de unión cristalizada tiene una semivida mayor *in vivo* que la contraparte soluble de la proteína de unión. En otra realización más de la presente descripción, la proteína de unión cristalizada retiene la actividad biológica.

30

En otra realización de la presente descripción, la proteína de unión descrita en la presente memoria está glicosilada. Por ejemplo, la glicosilación es un patrón de glicosilación humano.

Otro aspecto de la descripción se refiere a un aislado de ácido nucleico que codifica cualquiera de las proteínas de unión descritas en esta memoria. Una realización adicional de la presente descripción proporciona un vector que comprende el ácido nucleico aislado descrito en la presente memoria en donde el vector se selecciona del grupo que consiste en pcDNA; pTT (Durocher et al., Nucleic Acids Research 2002, Vol 30, Núm. 2); pTT3 (pTT con un sitio de clonación múltiple adicional; pEFBOS (Mizushima, S. y Nagata, S., (1990) Nucleic Acids Research Vol 18, Núm. 17); PBV; PJV; pcDNA3.1 TOPO, pEF6 TOPO y pBJ. En una realización de la presente descripción, el vector es un vector descrito en la Solicitud de Patente de Estados con Núm. de Serie 61/021.282.

35
40

En otro aspecto de la presente descripción una célula anfitriona es transformada con el vector descrito en la presente memoria. En una realización de la presente descripción, la célula anfitriona es una célula procariótica. En otra realización de la presente descripción, la célula anfitriona es E. coli. En una realización relacionada de la presente descripción la célula anfitriona es una célula eucariótica. En otra realización de la presente descripción, la célula eucariótica se selecciona del grupo que consiste en una célula protista, una célula animal, una célula de ave, una célula vegetal y una célula fúngica. En otra realización más de la presente descripción, la célula anfitriona es una célula de mamífero incluyendo, pero no limitada a, CHO, COS; NSO, SP2, PER.C6 o una célula fúngica tal como *Saccharomyces cerevisiae*; o una célula de insecto tal como Sf9.

45
50

Otro aspecto de la descripción proporciona un método para producir una proteína de unión descrita en la presente memoria que comprende el cultivo de una cualquiera de las células anfitrionas también descritas en la presente memoria en un medio de cultivo bajo condiciones suficientes para producir la proteína de unión. En una realización de la presente descripción. De 50% a 75% de la proteína de unión producida por medio de este método es una proteína de unión tetravalente específica dual. En una realización concreta de la presente descripción, de 75% a 90% de la proteína de unión producida por medio de este método es una proteína de unión tetravalente específica dual. En una realización concreta de la presente descripción, de 90% a 95% de la proteína de unión producida es una proteína de unión tetravalente específica dual.

55

Una realización de la presente descripción proporciona una composición para la liberación de una proteína de unión en donde la composición comprende una formulación que comprende a su vez una proteína de unión cristalizada, como se describe en la presente memoria, y un ingrediente, y al menos un portador polimérico. Por ejemplo, el portador polimérico es un polímero seleccionado entre uno o más del grupo que consiste en: poli(ácido acrílico), poli(cianoacrilatos), poli(aminoácidos), poli(anhídridos), poli(depsipéptido), poli(ésteres), poli(ácido láctico),

60

poli(ácido láctico-co-glicólico) o PLGA, poli(b-hidroxibutirato), poli(caprolactona), poli(dioxanona); poli(etilenglicol), poli((hidroxipropil)metacrilamida, poli[(organo)fosfaceno], poli(orto-ésteres), poli(alcohol vinílico), poli(vinilpirrolidona), copolímeros de anhídrido maleico-alquilviniléter, polioles plurónicos, albúmina, alginato, celulosa y derivados de celulosa, colágeno, fibrina, gelatina, ácido hialurónico, oligosacáridos, glicaminoglicanos, polisacáridos sulfatados, mezclas y copolímeros de los mismos. Por ejemplo, el ingrediente se selecciona del grupo que consiste en albúmina, sacarosa, trehalosa, lactitol, gelatina, hidroxipropil- β -ciclodextrina, metoxipolietilenglicol y polietilenglicol. Otra realización de la presente descripción proporciona un método para tratar un mamífero que comprende la etapa de administrar al mamífero una cantidad eficaz de la composición de acuerdo con la invención.

La descripción también proporciona una composición farmacéutica que comprende una proteína de unión, como se describe en la presente memoria y un portador farmacéuticamente aceptable. En una realización adicional de la presente descripción, la composición farmacéutica comprende al menos un agente terapéutico adicional para tratar un trastorno. Por ejemplo, el agente adicional se selecciona del grupo que consiste en: un agente terapéutico, un agente para la obtención de imágenes, un agente citotóxico, un inhibidor de la angiogénesis (incluyendo pero no limitado a un anticuerpo anti-VEGF o una trampa de VEGF), un inhibidor de quinasa (incluyendo pero no limitado a un KDR y un inhibidor de TIE-2), una molécula bloqueadora de la coestimulación (incluyendo pero no limitada a, anti-B7.1, anti-B7.2, CTLA4-Ig, anti-CD20), un bloqueador de moléculas de adherencia (incluyendo pero no limitado a un anticuerpo anti-LFA-1, un anticuerpo anti-selectina E/L, un inhibidor de molécula pequeña), un anticuerpo anti-citoquina o fragmento funcional del mismo (incluyendo pero no limitado a un anti-IL-18, un anticuerpo anti-TNF, y un anticuerpo anti-IL-6/receptor de citoquina), metotrexato, ciclosporina, rapamicina, FK506, un marcador detectable o indicador, un antagonista de TNF, un antiinflamatorio, un relajante muscular, un narcótico, un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE), un analgésico, un anestésico, un sedante, un anestésico local, un bloqueador neuromuscular, un antimicrobiano, un antipsoriático, un corticosteroide, un esteroide anabólico, una eritropoyetina, una inmunización, una inmunoglobulina, un inmunosupresor, una hormona de crecimiento, un fármaco de sustitución hormonal, un radiofármaco, un antidepresivo, un antipsicótico, un estimulante, una medicación contra el asma, un beta-agonista, un esteroide inhalado, una epinefrina o análogo, una citoquina, y un antagonista de citoquina.

En otro aspecto, la descripción proporciona un método de tratamiento de un paciente que padece un trastorno que comprende la etapa de administración de una cualquiera de las proteínas de unión descritas en la presente memoria anteriormente, simultáneamente o después de la administración de un segundo agente, como se comenta en la presente memoria. En una realización particular de la presente descripción el segundo agente se selecciona del grupo que consiste en budesonida, factor de crecimiento epidérmico, corticosteroides, ciclosporina, sulfasalazina, aminosalicilatos, 6-mercaptopurina, azatioprina, metronidazol, inhibidores de lipoxigenasa, mesalamina, olsalazina, balsalazida, antioxidantes, inhibidores de tromboxano, antagonistas del receptor de IL-1, mAb anti-IL-1 β , mAb anti-IL-6 o receptor de IL-6, factores de crecimiento, inhibidores de elastasa, compuestos de piridinil-imidazol, anticuerpos o agonistas de TNF, LT, IL-1, IL-2, IL-6, IL-7, IL-8, IL-12, IL-13, IL-15, IL-16, IL-18, IL-23, EMAP-II, GM-CSF, FGF y PDGF, anticuerpos de CD2, CD3, CD4, CD8, CD-19, CD25, CD28, CD30, CD40, CD45, CD69, CD90 o sus ligandos, metotrexato, ciclosporina, FK506, rapamicina, micofenolato de mofetilo, leflunomida, AINE, ibuprofeno, corticosteroides, prednisolona, inhibidores de fosfodiesterasa, agonistas adenosina, agentes antitrombóticos, inhibidores del complemento, agentes adrenérgicos, IRAK, NIK, IKK, p38, inhibidores de la MAP quinasa, inhibidores del enzima convertidor de IL-13, inhibidores de la enzima convertidor de TNF α , inhibidores de la señalización de células T, inhibidores de metaloproteinasas, sulfasalazina, azatioprina, 6-mercaptopurinas, inhibidores de la enzima convertidor de angiotensina, receptores solubles de citoquinas, receptor de TNF soluble p55, receptor de TNF soluble p75, sIL-1RI, sIL-1RII, sIL-6R, citoquinas antiinflamatorias, IL 4, IL-10, IL-11, IL-13 y TGF β .

Un aspecto de la descripción proporciona al menos un anticuerpo anti-idiotipo de al menos una proteína de unión de la presente descripción. El anticuerpo anti-idiotipo incluye cualquier molécula que contenga proteína o péptido que comprenda al menos una porción de una molécula de inmunoglobulina tal como, pero no limitada a, al menos una región determinante de la complementariedad (CDR) de una cadena pesada o ligera o una porción de unión a ligando de las mismas, una región variable de cadena pesada o cadena ligera, una región constante de cadena pesada o cadena ligera, una región marco, o cualquier porción de las mismas, que se pueda incorporar a una proteína de unión de la presente descripción.

Una proteína de unión de la descripción se puede utilizar sola o combinada para tratar tales enfermedades. Se debe entender que las proteínas de unión se pueden usar solas o combinadas con un agente adicional, p. ej., un agente terapéutico, el agente adicional es seleccionado por el experto en la técnica para su uso previsto. Por ejemplo, el agente adicional puede ser un agente terapéutico reconocido en la técnica por ser útil para el tratamiento de la enfermedad o afección que estén siendo tratadas por el anticuerpo de la presente descripción. El agente adicional también puede ser un agente que confiere un atributo beneficioso a la composición terapéutica por ejemplo, un agente que afecta a la viscosidad de la composición.

Adicionalmente, debe entenderse que las combinaciones que se van a incluir dentro de esta descripción son aquellas combinaciones útiles para su propósito previsto. Los agentes expuestos a continuación son ilustrativos para los propósitos y no se pretende que sean limitantes. Las combinaciones, que son parte de esta descripción, pueden

ser los anticuerpos de la presente descripción y al menos un agente adicional seleccionado de las listas de más abajo. La combinación también puede incluir más de un agente adicional, p. ej., dos o tres agentes adicionales si la combinación es tal que la composición formada puede realizar su función prevista.

5 Las combinaciones para el tratamiento de enfermedades autoinmunes e inflamatorias son fármacos anti-inflamatorios no esteroideos también denominados AINE que incluyen fármacos como el ibuprofeno. Otras combinaciones son corticosteroides que incluyen prednisolona; los efectos secundarios bien conocidos del uso de esteroideos pueden reducirse o incluso eliminarse mediante la reducción de la dosis de esteroideos requerida al tratar
10 pacientes en combinación con las Ig DVD de esta descripción. Los ejemplos no limitantes de agentes terapéuticos para la artritis reumatoide con los que un anticuerpo, o porción de anticuerpo, de la descripción pueden combinarse incluyen los siguientes: fármacos antiinflamatorios supresores de citoquinas (CSAID); anticuerpos contra o antagonistas de otras citoquinas o factores de crecimiento humanos, por ejemplo, TNF, LT, IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-15, IL-16, IL-18, IL-21, IL-23, interferones, EMAP-II, GM-CSF, FGF, y PDGF. Las proteínas de unión incorporadas a los métodos de la descripción, o porciones de unión a antígeno de las mismas, pueden ser
15 combinadas con anticuerpos contra moléculas de la superficie celular, tales como CD2, CD3, CD4, CD8, CD25, CD28, CD30, CD40, CD45, CD69, CD80 (B7 0.1), CD86 (B7.2), CD90, CTLA o sus ligandos, incluyendo CD 154 (gp39 o CD40L).

Las combinaciones de agentes terapéuticos pueden interferir en diferentes puntos en la cascada inflamatoria autoinmune y posterior; los ejemplos incluyen antagonistas de TNF como anticuerpos contra TNF quiméricos, humanizados o humanos, Adalimumab, (documento WO 97/29131), CA2 (Remicade™), CDP 571, y receptores de TNF p55 o p75 solubles, derivados de los mismos, (p75TNFRlgG (Enbrel™) o p55TNFRlgG (lenercept), y también inhibidores de la enzima convertidora de TNF (TACE); de una manera similar los inhibidores de IL-1 (inhibidores de la enzima convertidora de interleucina-1, IL-1RA etc.) pueden ser eficaces por la misma razón. Otras combinaciones
20 incluyen la interleucina 11. Otra combinación más incluye actores clave de la respuesta autoinmunitaria que pueden actuar en paralelo a, dependiendo de o en concierto con la función de IL-12; especialmente son antagonistas de IL-18 incluyendo anticuerpos contra IL-18, o receptores de IL-18 solubles o proteínas de unión a IL-18. Se ha demostrado que IL-12 y IL-18 tienen funciones superpuestas pero distintas y puede ser más eficaz una combinación de antagonistas para ambos. Otra combinación más son inhibidores anti-CD4 que no producen depleción. Otras
25 combinaciones adicionales incluyen antagonistas de la vía coestimuladora de CD80 (B7.1) o CD86 (B7.2) que incluyen anticuerpos, receptores solubles o ligandos antagonistas.

Las proteínas de unión incorporadas a los métodos de la descripción también se pueden combinar con agentes, tales como metotrexato, 6-MP, azatioprina, sulfasalazina mesalazina, olsalazina cloroquina/hidroxicloroquina, pencilamina, aurotiomolato (intramuscular y oral), azatioprina, colchicina, corticosteroides (orales, inhalados e inyección local), agonistas adrenérgicos beta-2 (salbutamol, terbutalina, salmeteral), xantinas (teofilina, aminofilina), cromoglicato, nedocromilo, ketotifeno, ipratropio y oxitropio, ciclosporina, FK506, rapamicina, micofenolato de mofetilo, leflunomida, AINE, por ejemplo, ibuprofeno, corticosteroides tales como prednisolona, inhibidores de fosfodiesterasa, agonistas de adenosina, agentes antitrombóticos, inhibidores del complemento, agentes
35 adrenérgicos, agentes que interfieren con la señalización por citoquinas proinflamatorias tales como TNF- α o IL-1 (por ejemplo, IRAK, NIK, IKK, p38 o inhibidores de la MAP quinasa), inhibidores de la enzima convertidora de IL-1 β , inhibidores de la enzima convertidora de TNF α (TACE), inhibidores de la señalización de células T tales como inhibidores de quinasa, inhibidores de metaloproteinasa, sulfasalazina, azatioprina, 6-mercaptopurinas, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, receptores de citoquinas solubles y derivados de los mismos (p. ej., receptores de TNF p55 o p75 solubles y los derivados p75TNFRlgG (Enbrel™ y p55TNFRlgG (Lenercept)), sIL-1RI, sIL-1RII, sIL-6R), citoquinas antiinflamatorias (por ejemplo, IL-4, IL-10, IL-11, IL-13 y TGF α), celecoxib, ácido fólico, sulfato de hidroxycloroquina, rofecoxib, etanercept, infliximab, naproxeno, valdecoxib, sulfasalazina, metilprednisolona, meloxicam, acetato de metilprednisolona, tiomolato de oro y sodio, aspirina, acetónido de triamcinolona, napsilato de propoxifeno/APAP, ácido fólico, nabumetona, diclofenaco, piroxicam, etodolaco, diclofenaco sódico, oxaprozina, oxicodona HCl, bitartrato de hidroxycodona/APAP, diclofenaco sódico/misoprostol, fentanilo, anakinra, recombinante humana, tramadol HCl, salsalato, sulindaco, cianocobalamina/fa/piridoxina, acetaminofeno, alendronato sódico, prednisolona, sulfato de morfina, hidrocloreuro de lidocaína, indometacina, sulf de glucosamina/condroitina, amitriptilina HCl, sulfadiazina, oxicodona HCl/acetaminofeno, olopatadina HCl, misoprostol, naproxeno sódico, omeprazol, ciclofosfamida, rituximab, Trampa de IL-1, MRA, CTLA4lg, IL-18 BP, anti-IL-18, anti-IL15, BIRB-796, SCIO-469, VX-702, AMG-548, VX-740, roflumilast, IC-485, CDC-801, y Mesopram. Las combinaciones incluyen metotrexato o leflunomida y en casos moderados o graves de artritis reumatoide, ciclosporina.

Los ejemplos de agentes terapéuticos contra el LES (lupus) y la nefritis por lupus, en los que se pueden combinar las proteínas de unión incorporadas a los métodos de la descripción incluyen los siguientes: AINE, por ejemplo, diclofenaco, naproxeno, ibuprofeno, piroxicam, indometacina; inhibidores de COX2, por ejemplo, Celecoxib, rofecoxib, valdecoxib; medicamentos contra la malaria, por ejemplo, hidroxycloroquina; Esteroides, por ejemplo, prednisona, prednisolona, budesonida, dexametasona; Agentes citotóxicos, por ejemplo, azatioprina, ciclofosfamida, micofenolato de mofetilo, metotrexato; inhibidores de PDE4 o inhibidores de la síntesis de purina, por ejemplo

Cellcept. Las proteínas de unión incorporadas a los métodos de la descripción también se pueden combinar con agentes tales como sulfasalazina, ácido 5-aminosalicílico, olsalazina, Imuran y agentes que interfieren en la síntesis, producción o acción de citoquinas proinflamatorias tales como IL-1, por ejemplo, inhibidores de caspasa como inhibidores de la enzima convertidora de IL-1 β e IL-1ra. Las proteínas de unión incorporadas a los métodos de la descripción también pueden ser utilizadas con inhibidores de la señalización de células T, por ejemplo, inhibidores de tirosina quinasa; o moléculas que eligen como diana moléculas de activación de células T, por ejemplo, CTLA-4-IgG o anticuerpos anti-familia B7, anticuerpos anti-familia PD-1. Las proteínas de unión incorporadas a los métodos de la descripción, se puede combinar con anticuerpos contra IL-11 o anti-citoquinas, por ejemplo, fonotolizumab (anticuerpo anti-IFN γ), o anticuerpos anti-receptores de receptores, por ejemplo, anticuerpo anti-receptor de IL-6 y anticuerpos contra moléculas de superficie de células B. Los anticuerpos de la descripción o porciones de unión a antígeno de los mismos también se pueden utilizar con LJP 394 (abetimus), agentes que agotan o inactivan las células B, por ejemplo, Rituximab (anticuerpo anti-CD20), LymphoStat-B (anticuerpo anti-BlyS), antagonistas de TNF, por ejemplo, anticuerpos anti-TNF, adalimumab (Publicación PCT Núm. WO 97/29131; HUMIRA), CA2 (Remicade), CDP 571, constructos de TNFR-Ig, (p75TNFR1gG (ENBREL) y p55TNFR1gG (LENERCEPT)) e inhibidores de bcl-2, debido a que se ha demostrado que la expresión en exceso de bcl-2 en ratones transgénicos causa un fenotipo de tipo lupus (véase Marquina, Regina et al., Journal of Immunology (2004), 172(11), 7177-7185), por lo tanto, se espera que una inhibición tenga efectos terapéuticos.

Las composiciones farmacéuticas de la descripción pueden incluir una "cantidad terapéuticamente eficaz" o una "cantidad profilácticamente eficaz" de una proteína de unión de la descripción. Una "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad eficaz, a dosificaciones y durante periodos de tiempo necesarios, para conseguir el resultado terapéutico deseado. Una cantidad terapéuticamente eficaz de la proteína de unión puede ser determinada por un experto en la técnica y puede variar de acuerdo con factores tales como el estado de enfermedad, la edad, el sexo y el peso del individuo, y la capacidad de la proteína de unión para producir una respuesta deseada en el individuo. Una cantidad terapéuticamente eficaz también es aquella en la que cualquier efecto tóxico o perjudicial del anticuerpo o porción de anticuerpo, es superado por los efectos terapéuticamente beneficiosos. Una "cantidad profilácticamente eficaz" se refiere a una cantidad eficaz, a dosificaciones y durante periodos de tiempo necesarios, para conseguir el resultado profiláctico deseado. Típicamente, puesto que una dosis profiláctica se usa en sujetos antes o en una etapa más temprana de la enfermedad, la cantidad profilácticamente eficaz será menor que la cantidad terapéuticamente eficaz.

Los regímenes de dosificación pueden ajustarse para proporcionar la respuesta óptima deseada (p. ej., una respuesta terapéutica o profiláctica). Por ejemplo, se puede administrar un único bolo, se pueden administrar a lo largo del tiempo varias dosis divididas o la dosis puede reducirse o aumentarse proporcionalmente según indiquen las exigencias de la situación terapéutica. Es especialmente ventajoso formular composiciones parenterales en forma de unidad de dosificación para facilidad de administración y uniformidad de dosificación. La forma unitaria de dosificación según se utiliza en la presente memoria se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias para los sujetos mamíferos que se vayan a tratar; conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de compuesto activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el portador farmacéutico requerido. La especificación para las formas unitarias de dosificación de la descripción están dictadas por y dependen directamente de (a) las características únicas del compuesto activo y el efecto terapéutico o profiláctico concreto que se vaya a alcanzar, y (b) las limitaciones inherentes en la técnica de la composición de tal compuesto activo para el tratamiento de sensibilidad en individuos.

Un intervalo no limitante ilustrativo para una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz de una proteína de unión de la descripción es de 0,1 a 20 mg/kg, por ejemplo, 1-10 mg/kg. Cabe señalar que los valores de dosificación pueden variar con el tipo y gravedad de la afección que se vaya a aliviar. Se debe entender adicionalmente que para cualquier sujeto concreto, los regímenes de dosificación específicos deben ajustarse a lo largo del tiempo de acuerdo con la necesidad del individuo y el criterio profesional de la persona que administra o supervisa la administración de las composiciones, y que los intervalos de dosificación establecidos en la presente memoria son únicamente ilustrativos y no se desea que limiten el alcance o práctica de la composición reivindicada.

Será fácilmente evidente para los expertos en la técnica que son obvias otras modificaciones y adaptaciones adecuadas de los métodos de la descripción descritos en la presente memoria y se pueden realizar utilizando equivalentes adecuados sin apartarse del alcance de la descripción o de las realizaciones descritas en la presente memoria. Habiendo descrito ahora la descripción en detalle, la misma se entenderá más claramente mediante la referencia a los siguientes ejemplos, que se incluyen únicamente con fines ilustrativos.

Ejemplo 1: Análisis de afinidad de unión competitiva in vitro para inhibidores selectivos de Bcl-2

Con el fin de someter a ensayo la afinidad de unión selectiva para receptores de Bcl-2, se llevaron a cabo ensayos in vitro de ciertos inhibidores selectivos de Bcl-2 y se compararon con un inhibidor no selectivo de Bcl-2. En concreto, se introdujeron dos compuestos: 4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonil)-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida (en lo sucesivo

"Compuesto 1", un inhibidor selectivo de Bcl-2); y N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonil)benzenosulfonamida (en lo sucesivo "Compuesto 2," un inhibidor no selectivo de Bcl-2) en células murinas (FL5.12) modificadas genéticamente para depender de cualquiera de Bcl-2 (Bcl-FL5.12-2) o Bcl-x_L (FL5.12-Bcl-x_L) para la supervivencia. Estos compuestos así como compuestos adicionales que se indican en la Tabla 1A. Estos compuestos y los compuestos adicionales de la Tabla 1A también se introdujeron en líneas de células tumorales humanas que se había demostrado previamente que eran predominantemente dependientes en cualquiera de Bcl-2 (RS4;11) o Bcl-x_L (H146) para la supervivencia, y se midió el efecto de los compuestos. Se realizó una comparación de la afinidad de unión para cada uno de los compuestos para determinar la afinidad por la diana, según se midió mediante Transferencia de Energía por Resonancia de Fluorescencia Resuelta en el Tiempo (FRET TR). También se realizaron pruebas para determinar la concentración eficaz necesaria para inhibir al menos 50% de la proteína diana, según se midió por el valor de EC50, para todos los compuestos (Ref. WO2010/138588A2). Los resultados de las pruebas in vitro para los compuestos en la Tabla 1a se proporcionan en la Tabla 1B a continuación:

Tabla 1A: Lista de número de compuesto y nombre de compuesto asociado

Número de compuesto	Nombre
1	4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-{{tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil}amino}fenil}sulfonil)-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida
2	N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonil)benzenosulfonamida
3	3 es 4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-({3-nitro-4-{{tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil}amino}fenil}sulfonil)benzamida.
4	Trans-4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}metil}piperazin-1-il)-N-({4-{{(4-morfolin-4-ilciclohexil)amino}-3-nitrofenil}sulfonil)-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida
5	Trans-4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}metil}piperazin-1-il)-N-({4-{{(4-metoxiciclohexil)metil}amino}-3-nitrofenil}sulfonil)-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida
6	Trans-N-({5-cloro-6-{{4-hidroxiciclohexil}metoxi}piridin-3-il}sulfonil)-4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-iloxi)benzamida
7	4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}metil}piperazin-1-il)-N-({4-{{(2S)-4-ciclopropilmorfolin-2-il}metil}amino}-3-nitrofenil}sulfonil)-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida
8	4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}metil}piperazin-1-il)-N-({4-{{(cis-4-hidroxi-4-metilciclohexil)metil}amino}-3-nitrofenil}sulfonil)-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida
9	4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}metil}piperazin-1-il)-N-({4-{{(trans-4-hidroxi-4-metilciclohexil)metil}amino}-3-nitrofenil}sulfonil)-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida
10	4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}metil}piperazin-1-il)-N-({4-{{(4-metilpiperazin-1-il)amino}-3-nitrofenil}sulfonil)-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida
11	N-({3-cloro-4-{{4-fluoro-1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il}metoxi}fenil}sulfonil)-4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida
12	N-({5-cloro-6-{{4-fluorotetrahydro-2H-piran-4-il}metoxi}piridin-3-il}sulfonil)-4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-iloxi)benzamida
13	N-({5-cloro-6-{{4-fluoro-1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il}metoxi}piridin-3-il}sulfonil)-4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida
14	N-({5-cloro-6-{{(trans-4-hidroxiciclohexil)metoxi}piridin-3-il}sulfonil)-4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}metil}piperazin-1-il)-2-{{(6-fluoro-1H-indazol-4-il)oxi}benzamida
15	N-({3-cloro-4-{{4-fluorotetrahydro-2H-piran-4-il}metoxi}fenil}sulfonil)-4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida
16	4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}metil}piperazin-1-il)-N-({4-{{(4-fluorotetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi}-3-nitrofenil}sulfonil)-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida
17	Trans-2-{{(6-amino-5-cloropiridin-3-il)oxi}-4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}metil}piperazin-1-il)-N-({4-{{(4-morfolin-4-ilciclohexil)amino}-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida

Tabla 1B. Afinidades de unión de proteínas de la familia Bcl-2 y eficacia celular en líneas celulares dependientes de Bcl-2 o Bcl-x_L para compuestos representativos.

Compuesto	Afinidad por la diana TR FRET, [nM]				Eficacia celular, CE ₅₀ , [nM]			
					FL5.12,3% FBS		Líneas celulares de tumores humanos, HS al 10%	
	Bcl-2	Bcl-x _L	Bcl-w	Mcl-1	Bcl-2	Bcl-x _L	RS4;11 (Bcl-2)	H146 (Bcl-x _L)
2	0,04	0,05	7	>224	20	13	110	75
1	< 0,01	48	21	>440	4	261	12	3,600
3	0,119	151		111	12	1060	41	>5000
4	< 0,01	7,2			1,2	70	32	>5000
5	< 0,01	126			1,2	67	8	>5000
6	< 0,01	27		>224			23	3657
7	< 0,01	9,4					2,7	926
8	< 0,01	16	405	>440			4,0	3343
9	< 0,01	16	227	>440			2,5	3757
10	0,02	21		>440	12	273	31	2904
11	< 0,01	12					12	2994
12	< 0,01	23			2,3	59	17	2747
13	< 0,01	9	167	>440			7	3158
14	< 0,01	20					22	3543
15	< 0,01	61					35	>5000
16	< 0,01	15			0,7	31	2,1	3931
17	< 0,01	12	357	>440	4,0	65	17	3236

5 Como se ilustra en la Tabla 1B, el Compuesto 1 tiene una afinidad picomolar por Bcl-2, pero un afinidad >4000 veces menor por Bcl-x_L en análisis de unión competitiva. La significativamente mayor afinidad por Bcl-2, en comparación con Bcl-x_L sugiere una afinidad de unión selectiva. Adicionalmente, el compuesto 1 potently destruyó las células FL5.12-Bcl-2 (CE₅₀ = 4 nM), pero exhibió una actividad mucho más débil contra las células FL5.12-Bcl-x_L (CE₅₀ = 261 nM), indicando adicionalmente una selectividad funcional por Bcl-2. Además, el Compuesto 1 destruyó fuertemente células RS4;11 (CE₅₀ = 12 nM), pero exhibió una actividad mucho más débil contra células H146 (CE₅₀ = 3600 nM), indicando adicionalmente la selectividad funcional por Bcl-2. Como también se muestra en la Tabla 1B, los compuestos adicionales muestran afinidad de unión selectiva por Bcl-2 sobre Bcl-x_L y otras proteínas de la familia Bcl-2. Los compuestos adicionales también inhiben las líneas celulares dependientes de Bcl-2 sobre las líneas celulares dependientes de Bcl-x_L. La inhibición y la destrucción celulares por el Compuesto 1 presentan las características de la muerte celular por apoptosis, incluyendo la rápida liberación del citocromo c, activación de caspasa-3 y -7, y externalización de la fosfatidilserina de membrana (PS). La muerte celular por el Compuesto 1 es dependiente de caspasas y puede ser anulada por el pan-inhibidor de caspasas z-VAD-fmk. La muerte celular es completamente inhibida cuando Bax y Bak, los efectores esenciales, se anulan genéticamente. Estos datos indican que el Compuesto 1 interrumpe potente y selectivamente las interacciones proteína-proteína de Bcl-2 e induce la muerte celular basada en el mecanismo en las células que dependen de Bcl-2 para su supervivencia.

Ejemplo 2: Respuesta farmacodinámica con el Compuesto 1 inhibidor selectivo de Bcl-2

25 Se sabe en la técnica que la inhibición de ciertos miembros de la familia de proteínas Bcl-2 puede inducir trombocitopenia limitante de la dosis. Se piensa que la trombocitopenia limitante de la dosis que limita severamente el uso terapéutico de algunos inhibidores no selectivos de Bcl-2 para indicaciones autoinmunes es debida a la inhibición de Bcl-x_L (Véase Mason, K. D., et al., Programmed anuclear cell death delimits platelet life span. CELL, 2007. 128(6): págs. 1173-86). Por lo tanto, el efecto del Compuesto 1 preservador de Bcl-2 selectivo/Bcl-x_L, en las células inmunitarias de la sangre periférica y las plaquetas se evaluó en ratones (NZBxNZW)F1. Los ratones se trataron durante cuatro días con el Compuesto 1 (1 a 100 mg/kg, por vía oral todos los días) y el número de células se midió con un analizador hematológico Dyn Cell. Como se muestra en la Figura 1B, el Compuesto 1 dio como

resultado una disminución de linfocitos dependiente de la dosis, a la vez que mantuvo los recuentos de plaquetas normales en comparación con el control. Como se muestra en la Figura 1A, el Compuesto 2 también dio como resultado una disminución de linfocitos, pero causó una disminución significativa en el recuento de plaquetas. Estos datos son compatibles con el perfil de selectividad in vitro y subrayan el papel esencial de Bcl-2 en los linfocitos y Bcl-x_L en la supervivencia de las plaquetas, respectivamente. Los datos también establecen la linfopenia como un biomarcador mecanicista conveniente para el Compuesto 1.

También se evaluó el efecto de los compuestos preservadores de Bcl-2 selectivos/Bcl-x_L sobre las células inmunitarias de la sangre periférica en ratones C57BL/6. Los ratones se trataron durante cuatro días con los compuestos individuales (100 mg/kg, por vía oral todos los días) y el número de células se midió con un analizador hematológico Dyn Cell. Como se muestra en la Tabla 2, el tratamiento con todos los compuestos dio como resultado resultó una disminución de linfocitos después de una dosis oral única de 100 mg/kg y después de 4 dosis orales de 100 mg/kg.

Tabla 2. Número de linfocitos y grado de reducción en ratones C57BL/6 tratados con 1 y 4 dosis de un inhibidor selectivo de Bcl-2 (100 mg/kg)

Compuesto	Día 1		Día 4	
	Linfocitos (x 10 ⁶)	% Reducción vs. Vehículo	Linfocitos (x 10 ⁶)	% Reducción vs. Vehículo
1	1,38	83	1.32	83
3	2,3	63	1.34	79
4	2,62	57	1.72	73
5	0,98	84	1.02	84
6	1,91	69	0.98	85
7	0,89	85	0.95	85
8	0,92	85	1.02	84
9	0,75	88	0.88	86
10	2,25	65	2.48	71
11	1,76	73	1.71	80
12	1,44	78	2.21	74
13	2,32	64	2.61	70
14	3,02	54	2.33	73
15	1,85	72	1.65	81
16	1,77	73	1.99	77
17	1,84	77	1.30	83

Ejemplo 3: Respuesta farmacodinámica con el Compuesto 3 inhibidor selectivo de Bcl-2

Se realizó un experimento para evaluar el efecto de un compuesto inhibidor selectivo de Bcl-2, adicional 4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1il)-2-(1-indol-5-iloxi)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida, en lo sucesivo "Compuesto 3", sobre las células inmunitarias y las plaquetas, según se evaluó en ratones (NZBxNZW)F1. Los ratones se trataron durante cuatro días con el Compuesto 3 (dosis de 30 mg/kg y 100 mg/kg, administradas mediante inyección intraperitoneal cada día) y el número de células se midió con un analizador hematológico Dyn Cell. La exposición del compuesto se calculó 24 horas después de la última dosis. Los resultados de este experimento se ilustran en las Figuras 2 y 3. Como se muestra en la Figura 2, el Compuesto 3 dio como resultado en una disminución dependiente de la dosis de linfocitos, a la vez que mantuvo los recuentos de plaquetas normales en comparación con un vehículo de control Phosal. Específicamente, las dosis del Compuesto 3 de 30 mg/kg y 100 mg/kg dieron como resultado reducciones de linfocitos de 47% y 66%, respectivamente, sin afectar significativamente los recuentos de plaquetas. Por otra parte, la Figura 3 ilustra una disminución estadísticamente significativa de células T CD4+, células T CD8+, y células B CD19+, para las dosis de Compuesto 3 que comprenden 100 mg/kg y 300 mg/kg. Como tales, estos estudios farmacodinámicos ilustran la capacidad del Compuesto 3, un inhibidor selectivo de Bcl-2 para reducir eficazmente los linfocitos, sin los efectos adversos asociados con los inhibidores no selectivos de Bcl-2.

Ejemplo 4: Tratamiento con inhibidores selectivos de Bcl-2 en el modelo murino de lupus espontáneo

Para demostrar que el Compuesto 1 y el Compuesto 17 son agentes terapéuticos viables para el LES humano o la nefritis por lupus, los experimentos se llevaron a cabo en el modelo murino de lupus espontáneo (NzBxNZW)F₁. (Véase Liu, K. y C. Mohan, What do mouse models teach us about human SLE? Clin Immunol, 2006. 119(2): págs. 123-30). Este modelo ha sido bien caracterizado con respecto a los cambios fisiopatológicos análogos a los de LES humano. Exhiben un sesgo femenino en la prevalencia de la enfermedad y títulos séricos elevados de anticuerpos IgG anti-ADNdh que son característicos de LES humano, con acompañamiento de depósito de IgG renal. Los cambios histopatológicos renales incluyen glomerulonefritis grave, mesangial y cambios proliferativos periféricos, engrosamiento de la membrana capilar, atrofia tubular, e infiltración de linfocitos y monocitos/macrófagos como en la mayoría de los pacientes humanos con LES. Estos cambios dan como resultado la interrupción de la función renal como se evidencia por proteinuria severa (PU) mayor que 300 mg/dl según se mide mediante tiras de albúmina, seguida de la mortalidad, medida por la supervivencia. Se ha demostrado que dos de los indicadores clínicos para la nefritis por lupus, MMF y ciclofosfamida, disminuyen el título de autoanticuerpos, mejoran la patología renal, retrasan la aparición de proteinuria severa y prolongan la supervivencia de estos animales. (Véanse Gelfand, M.C. y A.D. Steinberg, Therapeutic studies in NZB-W mice. II. Relative efficacy of azathioprine, cyclophosphamide and methylprednisolone. Arthritis Rheum, 1972. 15(3): págs. 247-52; y Ramos, M.A., et al., Modulation of autoantibody production by mycophenolate mofetil: effects on the development of SLE in (NZB x NZW)F1 mice. Nephrol Dial Transplant, 2003. 18(5): págs. 878-83).

Las hembras (NZB x NZW)F₁ fueron adquiridas de The Jackson Laboratory (Bar Harbor, Maine, EE.UU.) y se mantuvieron en una instalación de alojamiento para animales convencional durante todo el experimento. El anti-ADNdh se midió en ratones (NzBxNZW)F₁ de 25 semanas de edad y animales fueron distribuidos en diversos grupos de tratamiento (N = 14-18/grupo) a las 26 semanas de edad y se administran dosis orales diarias de Compuesto 1 o Compuesto 17 que oscilaban de 1 a 100 mg/kg, o micofenolato de mofetilo (MMF) a una dosis de 100 mg/kg. La proteinuria (PU) y la supervivencia se controlaron semanalmente, seguido de la medición de los recuentos de linfocitos y plaquetas, y la producción de anti-ADNdh cada dos semanas. También se midieron los parámetros PK durante todo el estudio. La repercusión sobre los depósitos de IgG y la patología renal se evaluó al final del estudio. La PU severa se define mediante dos mediciones consecutivas semanales de PU de 300 mg/dl utilizando tiras de ensayo Albustix (VWR). Cuando los ratones se volvieron moribundos, se sacrificaron de acuerdo con los protocolos de Comité Institucional para Cuidado y Uso de Animales. Los datos de PU y de supervivencia se presentaron como curvas de supervivencia de Kaplan-Meier utilizando soporte lógico GraphPad Prism y las diferencias entre grupos se consideraron significativas a un nivel de p < 0,05. Las puntuaciones histológicas se analizaron mediante análisis de ANOVA. Los anti-ADNdh se analizaron mediante análisis ANOVA de una vía y prueba post-hoc de Tukey.

Como se ilustra en la Figura 4A, el tratamiento con el Compuesto 1 dio como resultado el retraso en la aparición de PU severa de una manera dependiente de la dosis, alcanzando significación a los 10, 30 y 100 mg/kg. Además, el tratamiento con el Compuesto 1 a 3, 10, 30 y 100 mg/kg prolongó significativamente la supervivencia como se ilustra en la Figura 4B y en la Tabla 3A. Estos datos también se correlacionaron con una reducción dependiente de la dosis y sostenida de linfocitos en sangre periférica, con dosificaciones de 30 y 100 mg/kg del Compuesto 1 que dan ambas como resultado linfopenia de 70%. La eficacia sobre ambos criterios de valoración de la enfermedad a la dosis de 30 mg/kg del Compuesto 1 fue comparable al tratamiento con MMF a 100 mg/kg. La exposición en este modelo a la dosificación de 30 mg/kg fue de 40 µg·h/ml. También se obtuvieron resultados de eficacia similares para el Compuesto 17 como se ilustra en la Figura 4C, D y en la Tabla 3B.

Tabla 3A PU por el Compuesto 1 y Eficacia de Supervivencia en la Semana 47

Grupos de Tratamiento	% de ratones con PU < 300 mg/dl	% de Supervivencia
<u>Compuesto 1</u>		
Control de vehículo	7	19
1 mg/kg	51	60
3 mg/kg	50	70*
10 mg/kg	66*	83*
30 mg/kg	94*	100*
100mg/kg	100*	100*
<u>MMF</u>		
control de Vehículos	13	13

Grupos de Tratamiento	% de ratones con PU < 300 mg/dl	% de Supervivencia
100 mg/kg	94*	100*

*: P <0,05

Tabla 3b. PU por el Compuesto 17 y Eficacia de Supervivencia en la semana 39

Grupos de tratamiento	% de Ratones con PU < 300 mg/dl	% de Supervivencia
<u>Compuesto 17</u>		
control de Vehículos	71	93
1 mg/kg	58	67
3 mg/kg	67	92
10 mg/kg	71	93
30 mg/kg	86	100
100 mg/kg	100*	100

*:P<0.05

Ejemplo 5: Efecto de inhibidores selectivos de Bcl-2 sobre el título de anti-ADNdh en el modelo de ratón espontáneo

- 5 Se cree que el Compuesto 1 desencadena la apoptosis de los linfocitos que son responsables de la producción de anticuerpos, que desempeñan un papel en la progresión del lupus eritematoso sistémico, así como del síndrome de Sjögren. Como tal, se planteó la hipótesis de que el tratamiento con el Compuesto 1 disminuiría el título de anti-ADNdh. Específicamente, los niveles de anticuerpos anti-ADNdh se midieron mediante ELISA y se asignaron concentraciones de unidades de actividad arbitrarias por ml con respecto a una reserva de plasma convencional derivada ratones NZB/W de 9-10 meses de edad proteinúricos. El análisis ELISA se realizó recubriendo placas con poli-L-lisina, seguido de ADN de timo de ternera. El plasma de ratón diluido se incubó y se desarrolló utilizando anticuerpos conjugados con HRP anti-IgG y la DO media de los pocillos duplicados se comparó con una curva patrón titulada de plasma anti-dsDNA reunido de alta titulación. A la mezcla de plasma convencional no diluida se le asignó arbitrariamente un valor de 1000 Unidades de anti-ADNdh/ml. A continuación, se utilizó un análisis de regresión lineal para calcular las unidades relativas de una muestra dada multiplicado por el factor de dilución dado.

Los resultados de este experimento se ilustran en la Figura 5. En los animales de control, los niveles de anti-ADNdh de IgG aumentaron de un promedio de <100 unidades/mL al inicio del estudio (25 semanas) a un promedio de ~600 unidades/mL la semana 32, con un aumento adicional a ~1800 unidades/mL la semana 40. El aumento aparente del título de anti-ADNdh se produjo con un aumento concomitante de gravedad de la enfermedad y la incidencia medida mediante PU y la supervivencia. No hubo una reducción apreciable en el título de anti-ADNdh en los grupos tratados con 1, 3 y 10 mg/kg del Compuesto 1. Sin embargo, la semana 40, el tratamiento con el Compuesto 1 a 30 y 100 mg/kg inhibió significativamente el aumento del título de anti-ADNdh en comparación con el control del vehículo, comparable con el efecto observado con MMF.

Ejemplo 6: La infiltración de tejido renal con selectivos de Bcl-2 inhibidores

Se realizó un experimento para determinar el grado en que los inhibidores selectivos de Bcl-2 se infiltraban en el tejido renal. Específicamente, se realizó una evaluación histológica de la penetración de inhibidores selectivos de Bcl-2 en el tejido renal de modelo murino espontáneo para el lupus. El modelo murino espontáneo de lupus, como se describe en el Ejemplo 3, se utilizó para la evaluación histológica descrita en la presente memoria. Los riñones se bisecaron y después se fijaron en formalina al 10% tamponada neutra o se criopreservaron (congelaron rápidamente). Para la tinción H&E, secciones de 5 micras de tejidos embebidos en parafina fueron puntuadas semicuantitativamente (0-4) por un patólogo experimentado para la glomerulonefritis y los cambios tubulares (dilatación y cilindros). Para la inmunohistoquímica de IgG, se fijaron con acetona criosecciones de 5 µm, se lavaron y bloquearon con suero de cabra normal al 10%. Las secciones se incubaron con IgG de cabra anti-ratón conjugada con FITC (Cappel/ICN Pharmaceuticals) o control negativo de IgG de cabra-HRP (Jackson ImmunoResearch Laboratories) y se cubrieron utilizando Vectashield con 4',6-diamino-2-fenilindol (Vector Laboratories). Las secciones se evaluaron para determinar la gravedad del depósito de IgG utilizando un sistema de puntuación semicuantitativo (de 0-4). Para identificar de células B y T, la inmunohistoquímica para CD45R (células B) y CD3 (células T) se completó en secciones de parafina. Las Figuras 6 y 7 ilustran los resultados de la evaluación histológica, y la Figura 8 ilustra el efecto del tratamiento con el inhibidor selectivo de Bcl-2 sobre el depósito de IgG, las células B y las células T en los riñones.

45 Como se ilustra en la Figura 6, el vehículo Phosal dosificado a ratones con nefritis por lupus espontánea típicamente

tenían extensos productos infiltrados renales, como lo demuestran los cilindros tubulares, los túbulos dilatados, la glomeruloclerosis y los productos infiltrados celulares. Los productos infiltrados del tejido renal en ratones con nefritis por lupus espontánea dosificados con 30 o 100 mg/kg del Compuesto 1 eran pequeños, discretos y menos frecuentes. Además, la Figura 7 incluye un gráfico de barras que ilustra la diferencia en las puntuaciones de histología para tejido renal que no se había tratado, tejido tratado con el Compuesto 1 a dosis de 30 mg/kg y 100 mg/kg, y el tejido tratado con MMF a una dosis de 100 mg/kg. Como se ha indicado en la Figura 7, el tejido tratado con el Compuesto 1 a dosis de 30 mg/kg y 100 mg/kg mostró una mejora estadísticamente significativa (disminución de la gravedad) de las puntuaciones de la histología, ya que se referían a la glomerulonefritis, los cambios tubulares, y los productos infiltrados perivasculares.

Adicionalmente, la Figura 8 ilustra una disminución del depósito de IgG en el tejido renal tratado con el Compuesto 1 a una dosis de 30 mg/kg, así como descensos del número de células T y de células B en el tejido renal tratado con el Compuesto 1 a una dosis de 100 mg/kg. En consecuencia, el inhibidor selectivo de Bcl-2, el Compuesto 1, ilustró una mejora en el depósito de IgG, la infiltración y la expansión de las células B, y células T en el tejido renal, y también dio como resultado una mejora estadísticamente significativa en las puntuaciones histológicas, en comparación con el tratamiento con el vehículo Phosal.

Ejemplo 7: Tratamiento con un inhibidor selectivo de Bcl-2 en un modelo de Lupus acelerado con interferón- α

Debido al hecho de que los estudios en el modelo (NZBxNZW)F1 espontáneo requieren 6-8 meses para completarse debido al lento desarrollo de manifestaciones de la enfermedad, se realizaron pruebas adicionales de inhibidores selectivos de Bcl-2 en modelos alternativos. Para proporcionar una medición más rápida, se estableció un modelo de lupus acelerado con IFN α y se utilizó para evaluar el potencial terapéutico del Compuesto 1. Se ha informado sobre un aumento de la concentración sérica de IFN α y una concomitante mejora de la "firma genética sensible a IFN α " en un subgrupo de pacientes con LES (Véase Kwok, S. K., et al., Dysfunctional interferon-alpha production by peripheral plasmacytoid dendritic cells upon Toll-like receptor-9 stimulation in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther*, 2008. 10(2): pág. R29; y Rong, Z., et al., Effect of Interferon-alpha in systemic lupus erythematosus (SLE) serum on the differentiation and maturation of dendritic cells derived from CD34+ hematopoietic precursor cells. *Journal of Nanjing Medical University*, 2009. 23(6): págs. 380-385). También se ha informado sobre una enfermedad de tipo LES inducida por fármacos en pacientes con VHC que recibieron terapia con IFN α . (Véase Wilson, L. E., et al., Autoimmune disease complicating antiviral therapy for hepatitis C virus infection. *Semirt Arthritis Rheum*, 2002. 32(3): págs. 163-73). Estas observaciones ponen de relieve un papel importante para la señalización por IFN α en la patogénesis de LES.

Para recapitular el efecto del IFN α en roedores, los autores de la presente invención y otros en la técnica (véanse Bardwell, P. D., et al., The Bcl-2 family antagonist ABT-737 significantly inhibits multiple animal models of autoimmunity. *J Immunol*, 2009. 182(12): págs. 7482-9; y Mathian, A., et al., IFN-alpha induces early lethal lupus in preautoimmune (New Zealand Black x New Zealand White) F1 but not in BALB/c mice. *J Immunol*, 2005. 174(5): pág. 2499-506) establecieron un modelo de lupus inducido por IFN α (NZBxNZW)F1 mediado por adenovirus, que ofrece una enfermedad rápida y severa con muchas características similares a los ratones con lupus (NZBxNZW)F1 espontáneos, incluyendo muerte debida a glomerulonefritis severa. Sin embargo, también existen diferencias entre estos dos modelos: (1) se requiere una producción de IFN α suprafisiológica en la sangre para la nefritis por lupus severa (véase Mathian, A., et al., IFN-alpha induces early lethal lupus in preautoimmune (New Zealand Black x New Zealand White) F1 but not in BALB/c mice. *J Immunol*, 2005. 174(5): págs. 2499-506); (2) se observa linfopenia en sangre periférica > 50%, sostenida en el plazo de 2 semanas de tratamiento con IFN α ; (3) el aumento de la enfermedad no está asociado con un fuerte incremento de la autoinmunidad humoral tal como el título anti-ADNdh como se observa en los ratones (NZBxNZW)F1 espontáneos. Los datos recogidos en este experimento fueron compatibles con los hallazgos recientes en ratones B6.Sle123 tratados con adenovirus con IFN- α (Véase (See Fairhurst, A.M., et al., Systemic IFN-alpha drives kidney nephritis in B6.Sle123 mince. *Eur J Immunol.*, 2008. 38(7): págs. 1948-60) y refuerza la idea de que el principal efecto del tratamiento con IFN α sobre la patogénesis de la enfermedad en este modelo es conducir la enfermedad al órgano final, posiblemente a través de la activación de muchos tipos de células del sistema inmunitario y la producción de citoquinas proinflamatorias.

El Compuesto 1, MMF y BAFFR3-Ig (sustituto de belimumab) se evaluaron en el modelo (NZBxNZW)F1 inducido por IFN α . BAFFR3-Ig específicamente bloquea la unión de BAFF/BLyS a su receptor cognado BAFFR3, lo que da como resultado la reducción sistémica del número de células B en los órganos linfoides (Véase Kayagaki, N., et al., BAFF/BLyS receptor 3 binds the B cell survival factor BAFF ligand through a discrete surface loop and promotes processing of NF-kappaB2. *Immunity*, 2002. 17(4): págs. 515-24). El tratamiento se inició en un modo profiláctico tardío (7 días después del adenovirus con IFN α). Específicamente, ratones (NZB x NZW)F1 (The Jackson Laboratory), de 13 a 15 semanas de edad, fueron inyectados con una dosis única intravenosa de adenovirus con IFN- α (Abbott) a una concentración de 5×10^9 partículas virales/ratón. Los grupos de tratamiento consistieron en la administración del Compuesto 1 a dosis que oscilaban de 1 a 100 mg/kg/día, por vía oral; micofenolato de mofetilo (MMF) a una dosis de 100 mg/kg/día, por vía oral; y BAFFR3-Ig (bloqueador de BAFF/BLyS) a una dosis de 15 mg/kg, 3 veces/semana, mediante inyección intraperitoneal. A todos los grupos de tratamiento se les administró el

tratamiento 7 días después de la inyección de adenovirus. Después de la inyección de adenovirus, los ratones se controlaron semanalmente para determinar la proteinuria (PU) con tiras reactivas Albustix (VWR). La PU severa fue definida por medio de mediciones semanales consecutivas de $PU \geq 300$ mg/dl. Cuando los ratones se volvieron moribundos, se sacrificaron de acuerdo con los protocolos del Comité Institucional para el Cuidado y Uso de

Animales. Los resultados de este experimento se ilustran en la Figura 9, y en la Tabla 4 a continuación. Compatible con el hallazgo en ratones con lupus espontáneo, el tratamiento tanto con 30 como con 100 mg/kg del Compuesto 1 retrasó significativamente la aparición de PU severa y supervivencia prolongada. La eficacia fue comparable a, si no mejor que, MMF y BAFFR3-Ig, y se correlacionó con linfopenia sostenida. La exposición eficaz de la diana fue de aproximadamente $40 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$.

Tabla 4. PU y eficacia de supervivencia en animales tratados con el Compuesto 1, MMF y BAFF-R3-Ig

Grupos de tratamiento	% de Ratones con PU <300 mg/dL	% de Supervivencia
<u>Compuesto 1</u>		
Control de vehículo	0	16
30 mg/kg	77*	82*
<u>MMF</u>		
Control de Vehículo	0	42
100 mg/kg	40*	72*
<u>BAFFR3-Ig</u>		
PBS	10	60
15 mg/kg	70*	95*

*: P <0,05

Ejemplo 8: Efecto de Bcl-2 inhibidores selectivos de título de ADN anti-ds en interferón- α acelerado Modelo Lupus

Se realizó un experimento adicional para determinar los efectos del tratamiento con un inhibidor selectivo de Bcl-2 sobre el título de anti-ADNdh en el modelo de lupus acelerado por interferón α . Los niveles de anticuerpos anti-ADNdh se midieron mediante ELISA y se les asignaron concentraciones de unidades de actividad arbitrarias por ml con respecto a una mezcla de plasma convencional derivada de ratones NZB/W de 9-10 meses de edad proteinúricos. El análisis de ELISA se realizó mediante el recubrimiento de placas con poli-L-lisina, seguido de ADN de timo de ternera. El plasma de ratón diluido se incubó y se desarrolló utilizando anticuerpos anti-IgG conjugados con HRP y la DO media de los pocillos duplicados se comparó con una curva patrón titulada de plasma anti-ADNdh reunido de alta titulación. A la mezcla de plasma normal diluido se le asignó arbitrariamente un valor de 1000 Unidades de anti-ADNdh/ml. A continuación, se utilizó un análisis de regresión lineal para calcular las unidades relativas de una muestra dada multiplicado por el factor de dilución dado. Los resultados de este experimento se ilustran en la Figura 10.

En contraste con los hallazgos del modelo de ratones (NZBxNZW)F1 espontáneos, ilustrado en la Figura 5, el Compuesto 1 no inhibió significativamente el título de anti-ADNdh en el modelo inducido por interferón, como se muestra en la Figura 10. Hubo una inducción de 2 veces, pero no estadísticamente significativa del título de anti-ADNdh entre el día 42 y 55, que no fue dependiente de la dosis. Cabe señalar que, a 30 mg/kg, el tratamiento con el Compuesto 1 de estos animales mantuvo una linfopenia >70% en la sangre durante todo el tratamiento y protegió a los animales de la nefritis por lupus.

Ejemplo 9: Infiltración de inhibidores selectivos de Bcl-2 en las glándulas salivales

Se reconoce en la técnica que el Síndrome de Sjögren es un estado de enfermedad crónico que afecta a las glándulas productoras de humedad del cuerpo, incluyendo las glándulas salivales de la boca. Como tal, se formuló la hipótesis de que la penetración de los inhibidores selectivos de Bcl-2 en las glándulas salivales de pacientes con el síndrome de Sjögren podría proporcionar un tratamiento eficaz para disminuir los linfocitos asociados con el síndrome de Sjögren, sin la trombocitopenia limitante de la dosis asociada a la inhibición no selectiva de Bcl-2. Una evaluación histológica de la penetración de inhibidores selectivos de Bcl-2 en las glándulas salivales del modelo murino espontáneo para el lupus se realizó para someter a ensayo esta teoría. El modelo de lupus murino espontáneo, como se describe en el Ejemplo 3, se utilizó para la evaluación histológica descrita en la presente memoria. Específicamente, las glándulas salivales sublinguales y submandibulares se fijaron en formalina tamponada neutra al 10% y se incluyeron en parafina. Se tiñeron secciones de $5 \mu\text{m}$ con H&E y se calificaron

semicuantitativamente como (0-4) por un patólogo experimentado para determinar los productos infiltrados de células inflamatorias. Categorías de puntuación de producto infiltrado de glándulas salivales: (1) 3 o menos pequeños focos periductulares, (2) 3 o más focos de tamaño medio, (3) varios focos extensos, y (4) productos infiltrados de coalescentes a difusos. La evaluación histológica de las secciones de tejido submandibular se ilustra en la Figura 11.

Como se ilustra en la Figura 11, la dosificación de vehículo Phosal administrado a ratones con nefritis por lupus espontánea tenía típicamente productos infiltrados periductulares de extensos a coalescentes. Los productos infiltrados de las glándulas salivales en ratones con nefritis por lupus espontánea dosificados con 30 o 100 mg/kg del Compuesto 1 eran pequeños, discretos y menos frecuentes. Además, la Figura 12 incluye un gráfico de barras que ilustra la diferencia en las puntuaciones de histología de tejido submandibular que no fue tratado, tejido tratado con el Compuesto 1 a una dosis de 10 mg/kg, y tejido tratado con el Compuesto 1 a dosis de 30 mg/kg y 100 mg/kg. Como se ha indicado en la Figura 11, el tejido tratado con el Compuesto 1 a dosis de 30 mg/kg y 100 mg/kg, las puntuaciones histológicas ilustradas, mostraron una mejoría estadísticamente significativa en las puntuaciones histológicas, como lo demuestra el hecho de que las puntuaciones histológicas para el tratamiento de 30 mg/kg y 100 mg/kg fueron menos severas.

En consecuencia, el síndrome de Sjögren es una enfermedad inflamatoria que afecta a las glándulas productoras de humedad del cuerpo, incluyendo las glándulas salivales. Se realizó la evaluación histológica de las glándulas salivales en modelos murinos espontáneos para determinar si el tratamiento con un inhibidor selectivo de Bcl-2 podría disminuir los procesos inflamatorios en la glándula salival, y en última instancia proporcionar una opción de tratamiento para el síndrome de Sjögren. La evaluación histológica mostró que las dosis de 30 mg/kg y 100 mg/kg del Compuesto 1 dieron como resultado una disminución en la inflamación de las glándulas salivales, como lo demuestra una mejora en la puntuación histológica de 3-4 en los ratones que no fueron tratados con una puntuación de 1 a 2 en los ratones que fueron tratados. Por lo tanto, se determinó que los inhibidores selectivos de Bcl-2 pueden proporcionar un tratamiento eficaz para los pacientes con el síndrome de Sjögren.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que es:

- 5 (a) 4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil} sulfonil)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o
10 (b) 4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{{(trans-4-hidroxi-4-metilciclohexil)metil}amino)-3-nitrofenil}sulfonil]-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para su uso en el tratamiento del lupus eritematoso sistémico, la nefritis por lupus o el síndrome de Sjögren.

2. El compuesto para el uso de la reivindicación 1, en donde el compuesto se utiliza en una cantidad terapéuticamente eficaz que oscila de aproximadamente 0,001 mg/kg a aproximadamente 1000 mg/kg.

3. El compuesto para el uso de la reivindicación 2, en donde el compuesto se utiliza en una cantidad terapéuticamente eficaz que oscila de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 500 mg/kg.

4. El compuesto para el uso de la reivindicación 3, en donde el compuesto se utiliza en una cantidad terapéuticamente eficaz que oscila de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 300 mg/kg.

5. El compuesto para el uso de la reivindicación 1, en donde el compuesto se utiliza combinado con una proteína de unión para mejorar adicionalmente el compuesto en sitio de acción deseado.

6. El compuesto para el uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde el compuesto es 4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

7. El compuesto para el uso de la reivindicación 6, en donde el compuesto se utiliza en el tratamiento del lupus eritematoso sistémico o la nefritis por lupus.

8. El compuesto para el uso de la reivindicación 7, en donde el compuesto se utiliza en el tratamiento del lupus eritematoso sistémico.

9. El compuesto para el uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde el compuesto es 4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{{(trans-4-hidroxi-4-metilciclohexil)metil}amino)-3-nitrofenil}sulfonil]-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

10. El compuesto para el uso de la reivindicación 9, en donde el compuesto se utiliza en el tratamiento del lupus eritematoso sistémico o la nefritis por lupus.

11. El compuesto para el uso de la reivindicación 10, en donde el compuesto se utiliza en el tratamiento del lupus eritematoso sistémico.

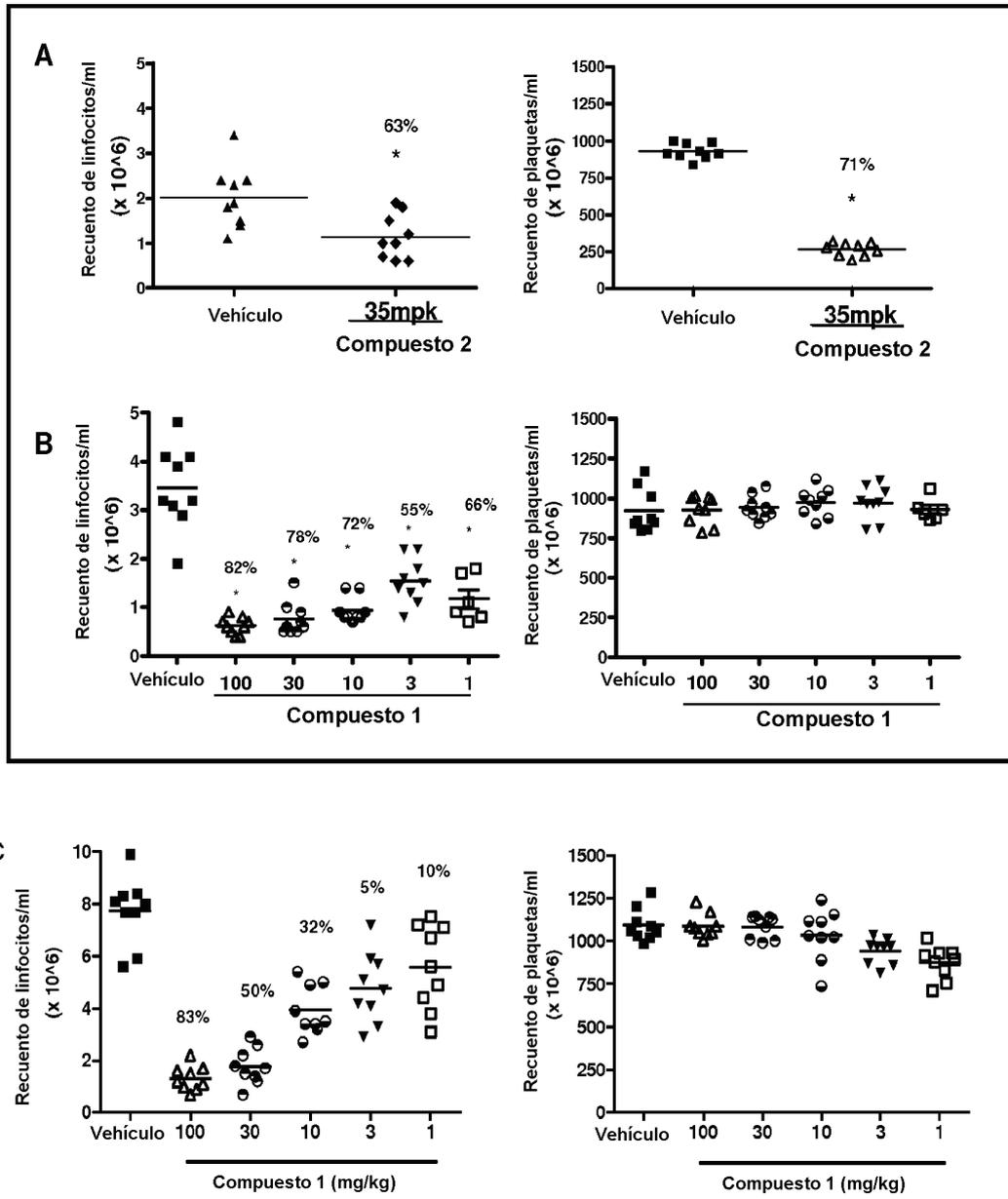


FIG. 1

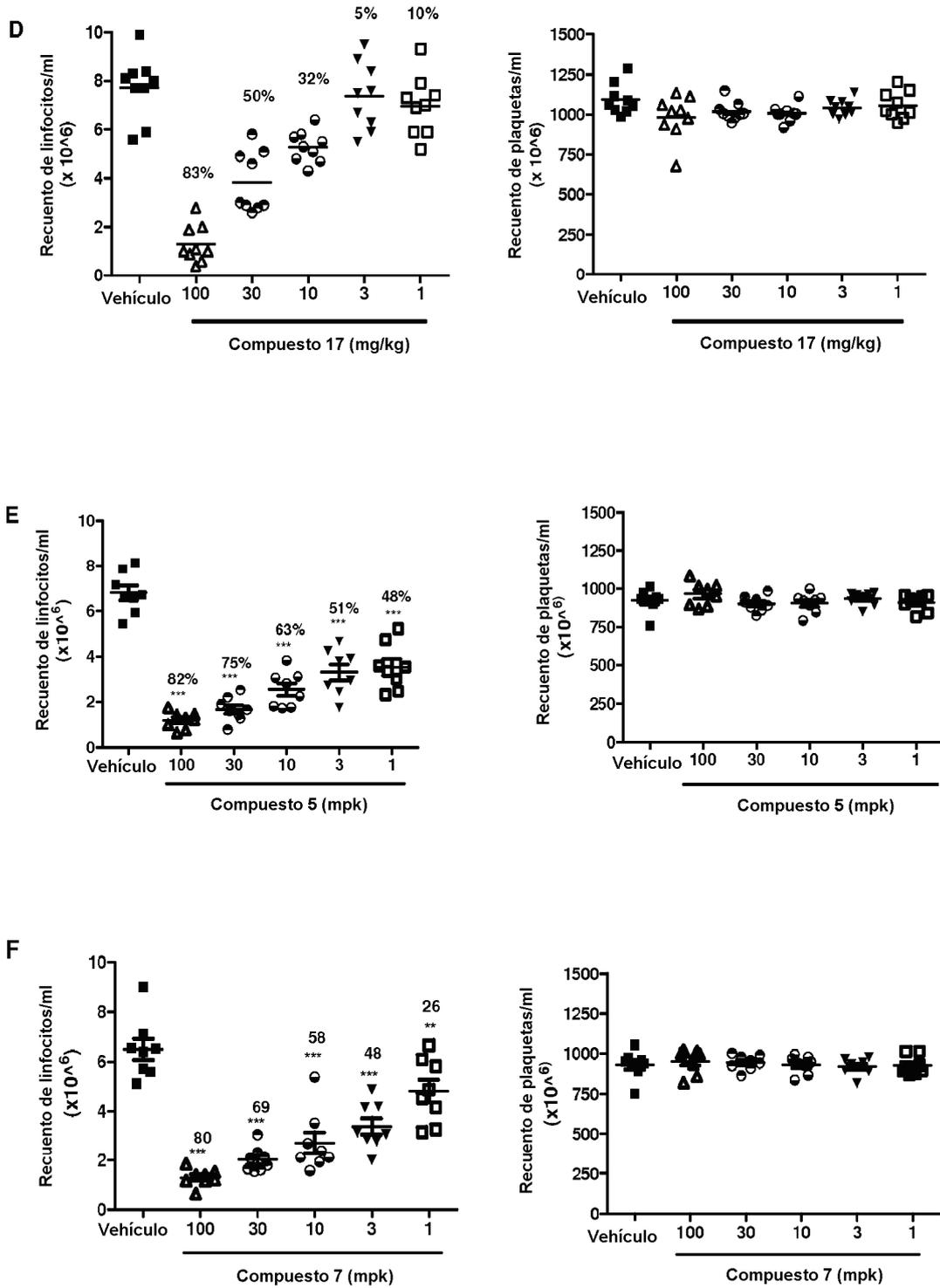


FIG. 1 (cont.)

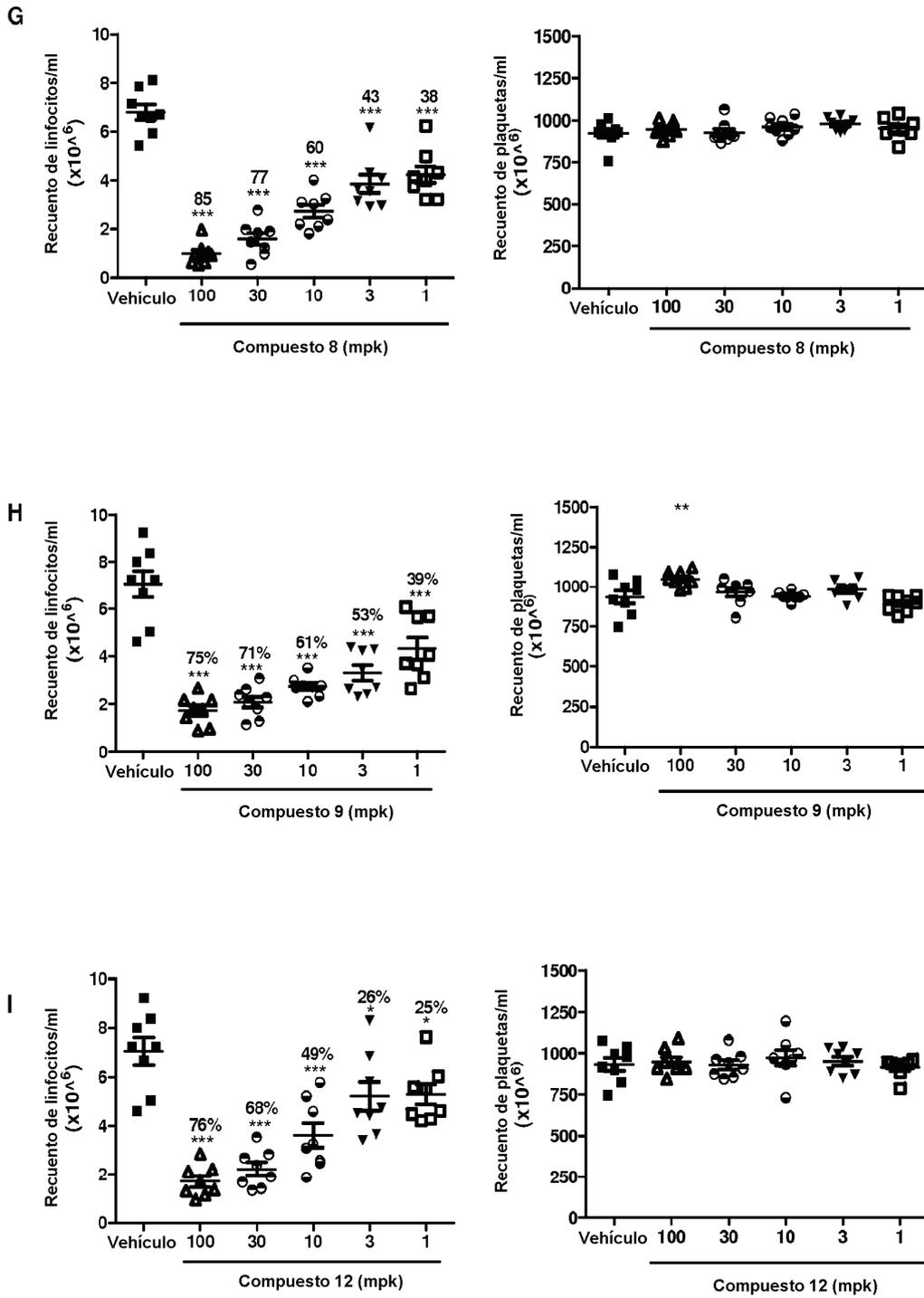


FIG. 1 (cont.)

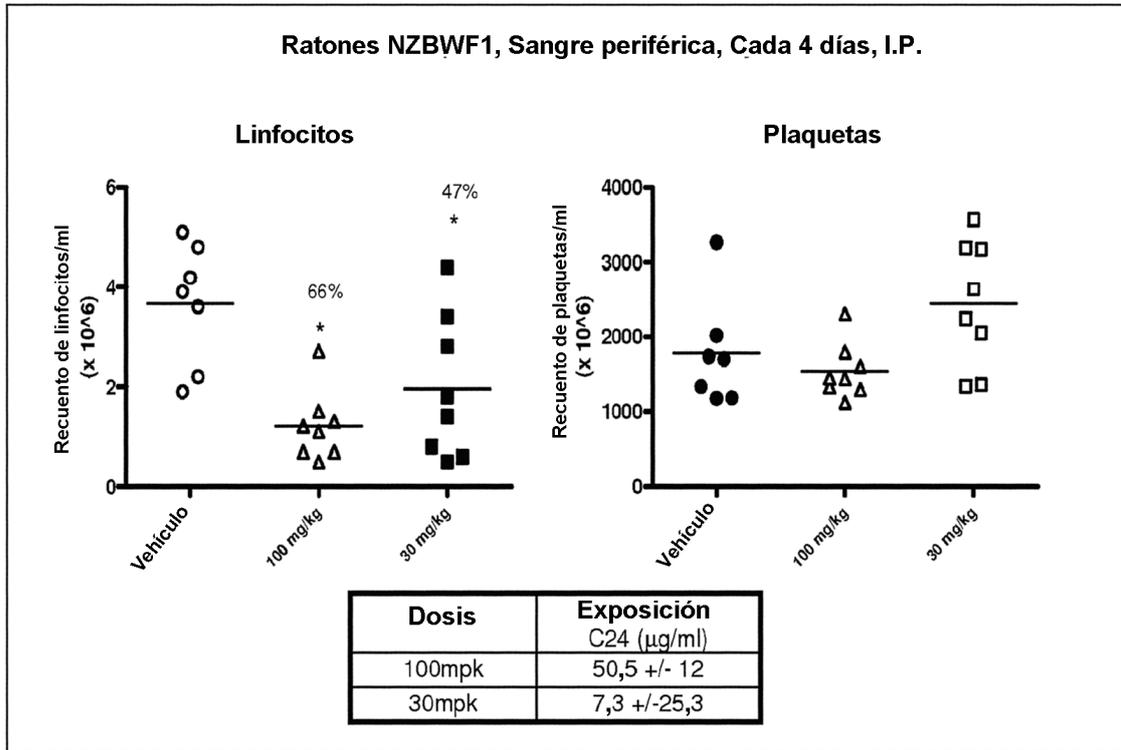


FIG. 2

Sangre periférica, cada 4 días, I.P.

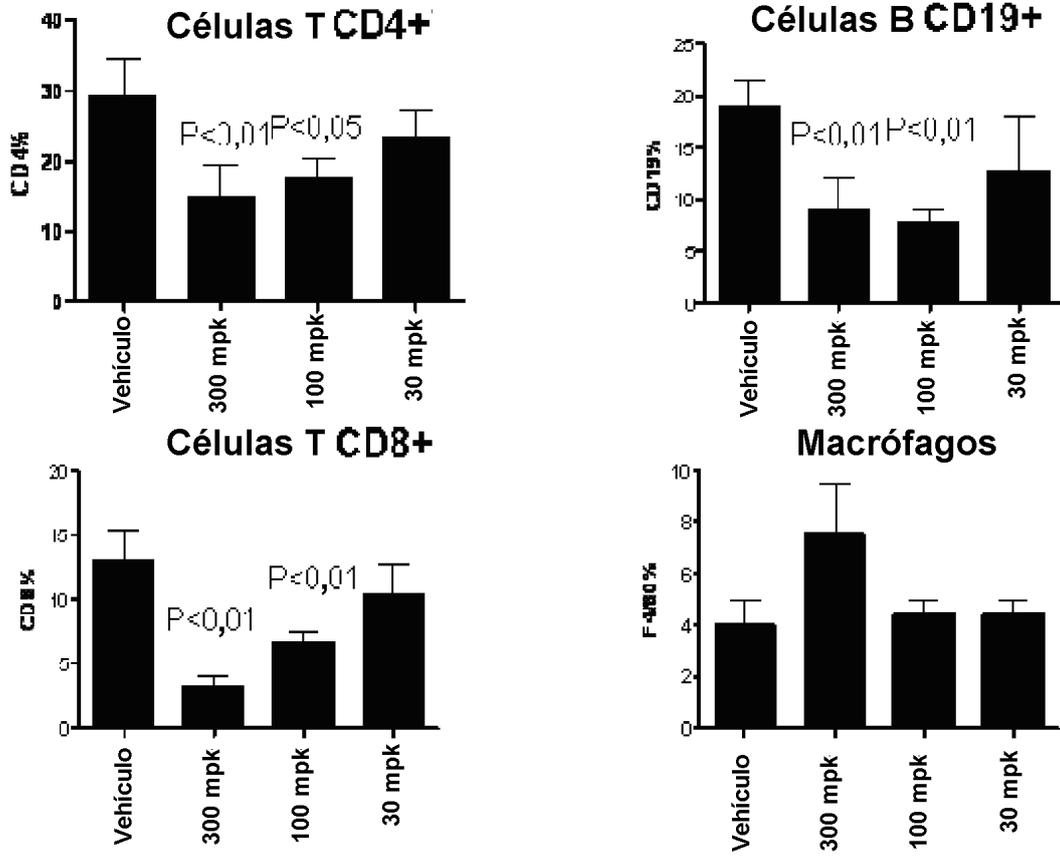


FIG. 3

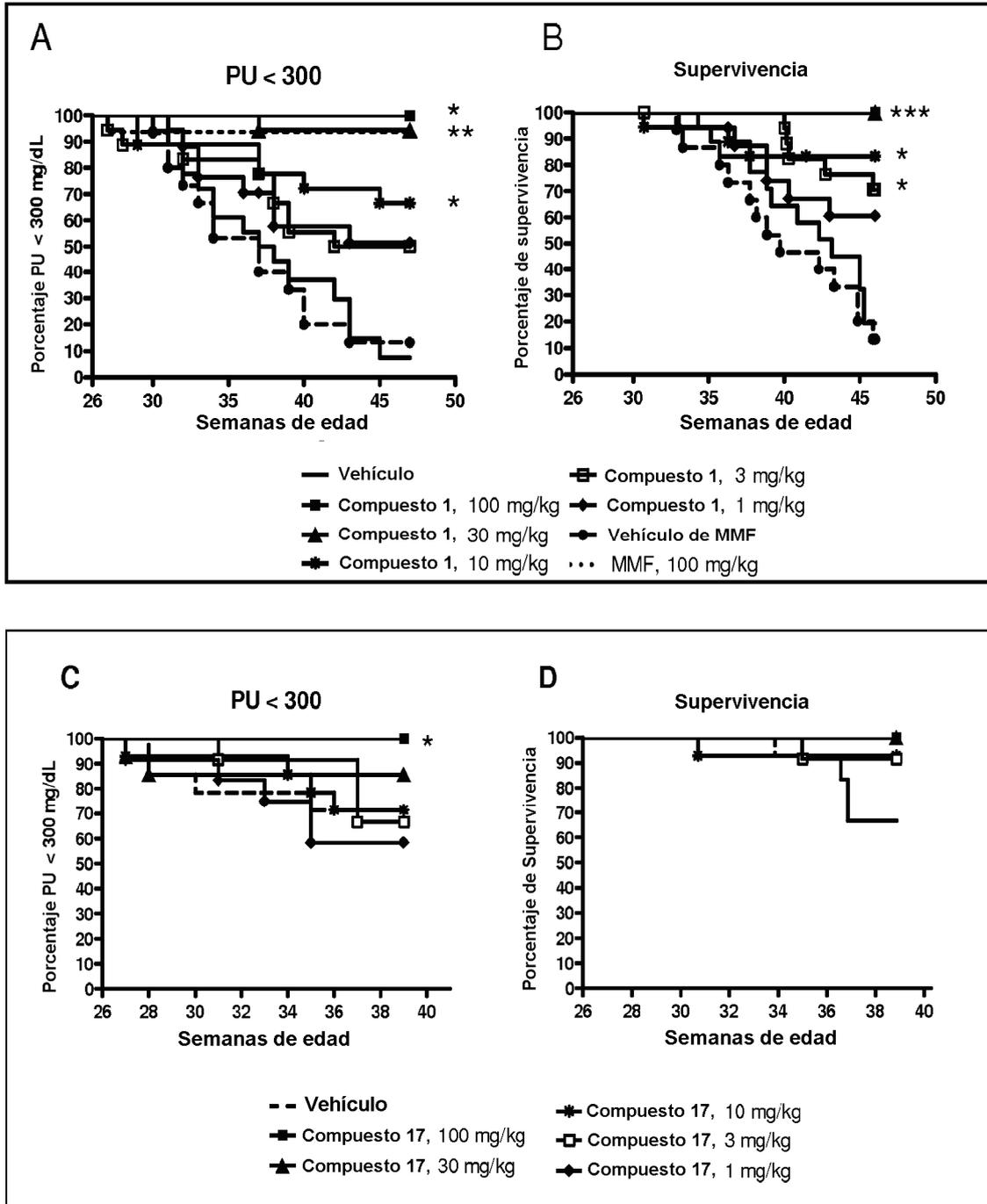


FIG. 4

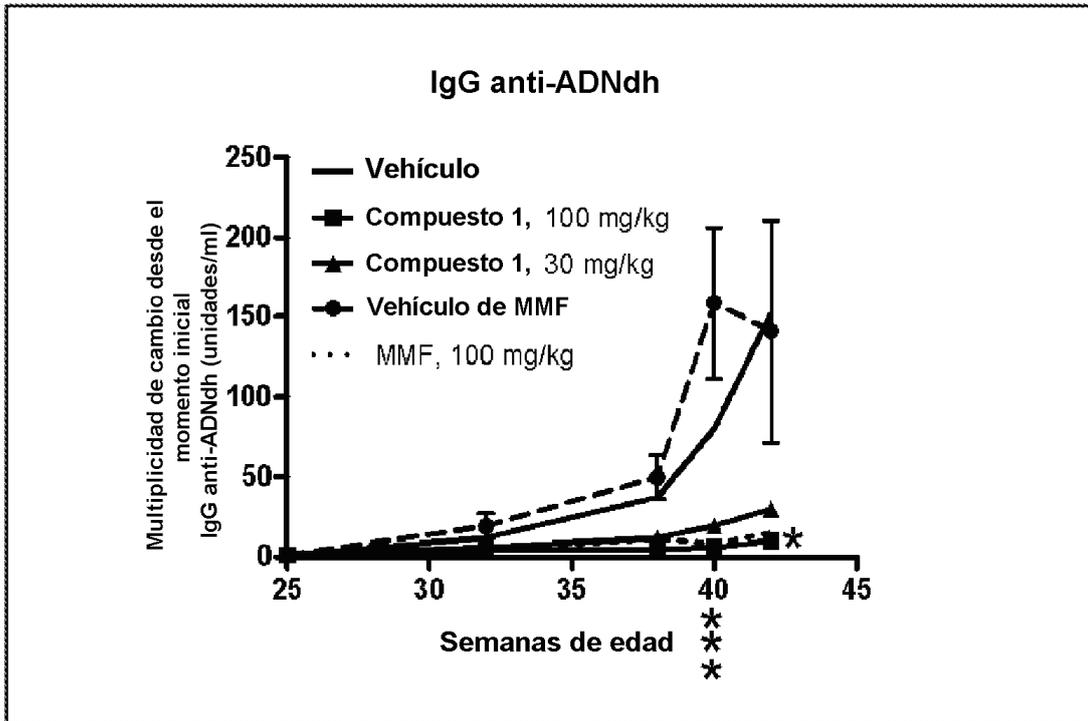


FIG. 5

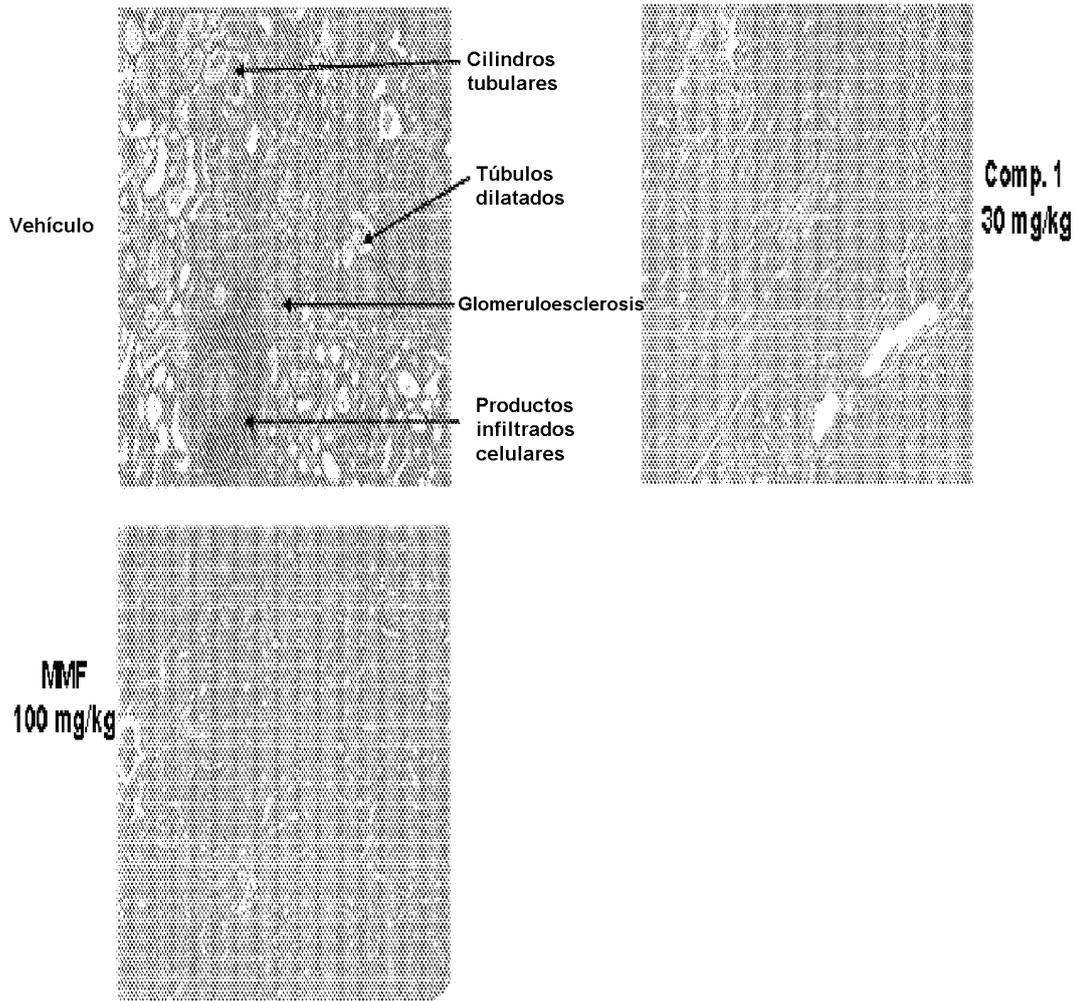


FIG. 6

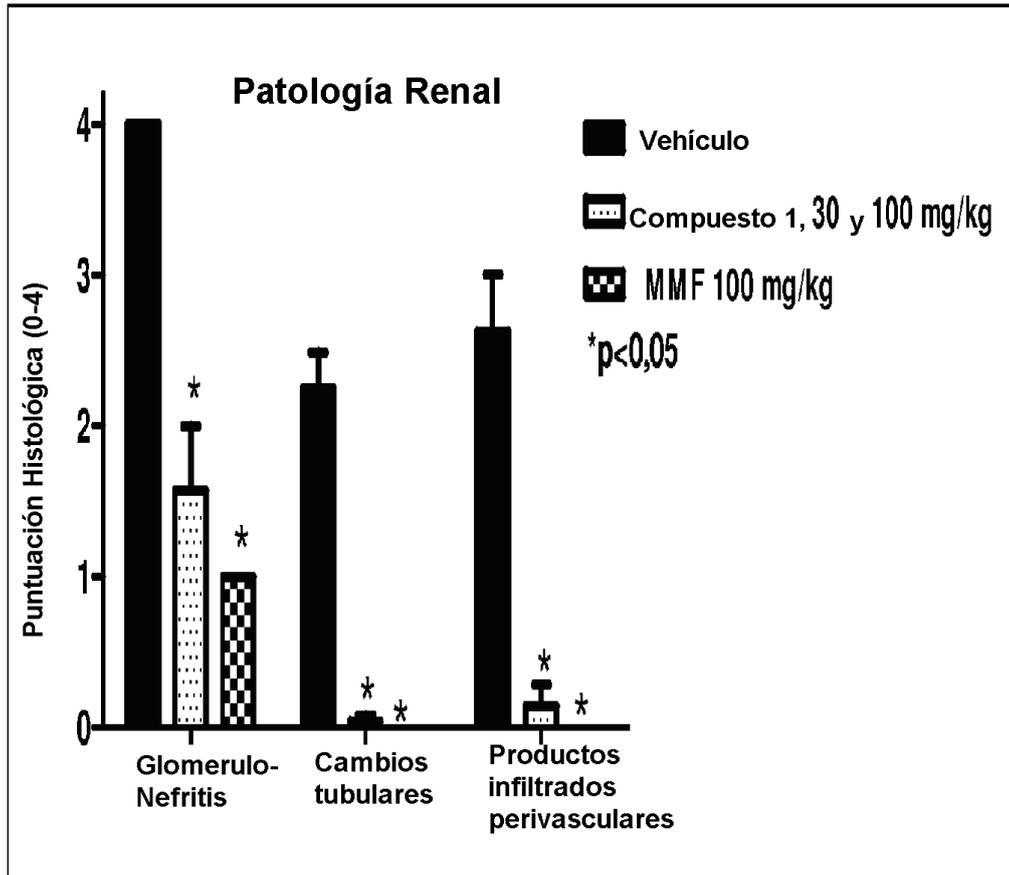


FIG. 7

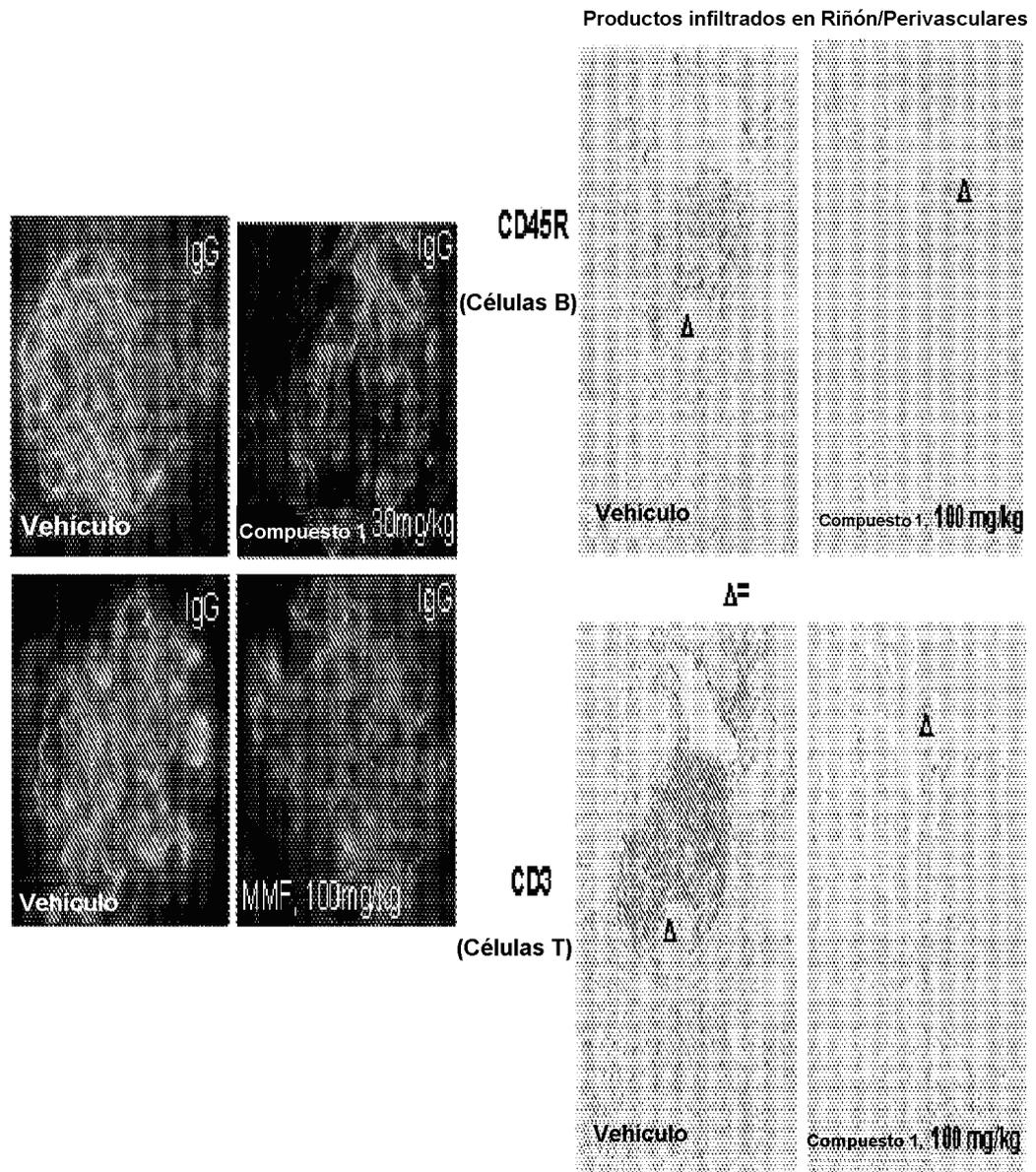


FIG. 8

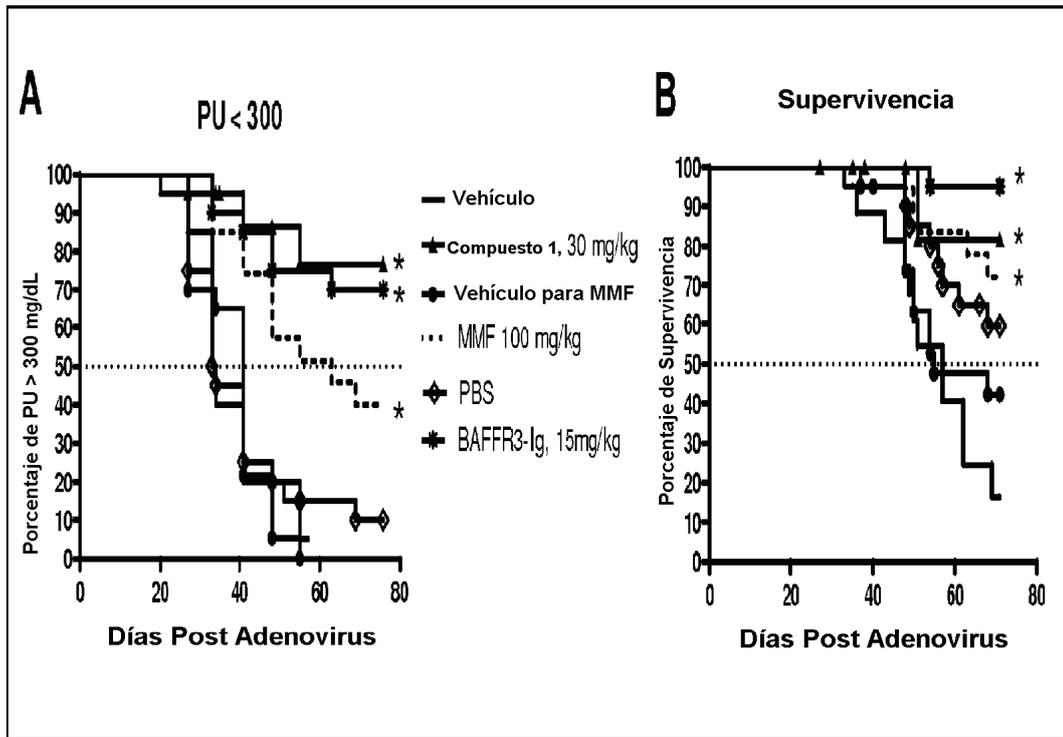


FIG. 9

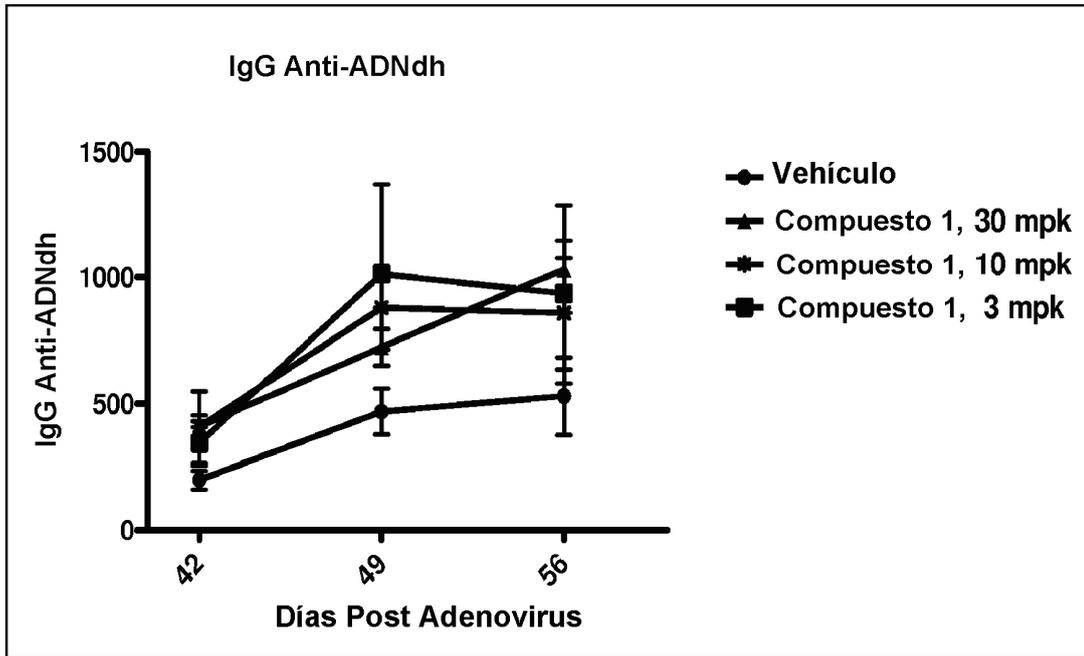


FIG. 10

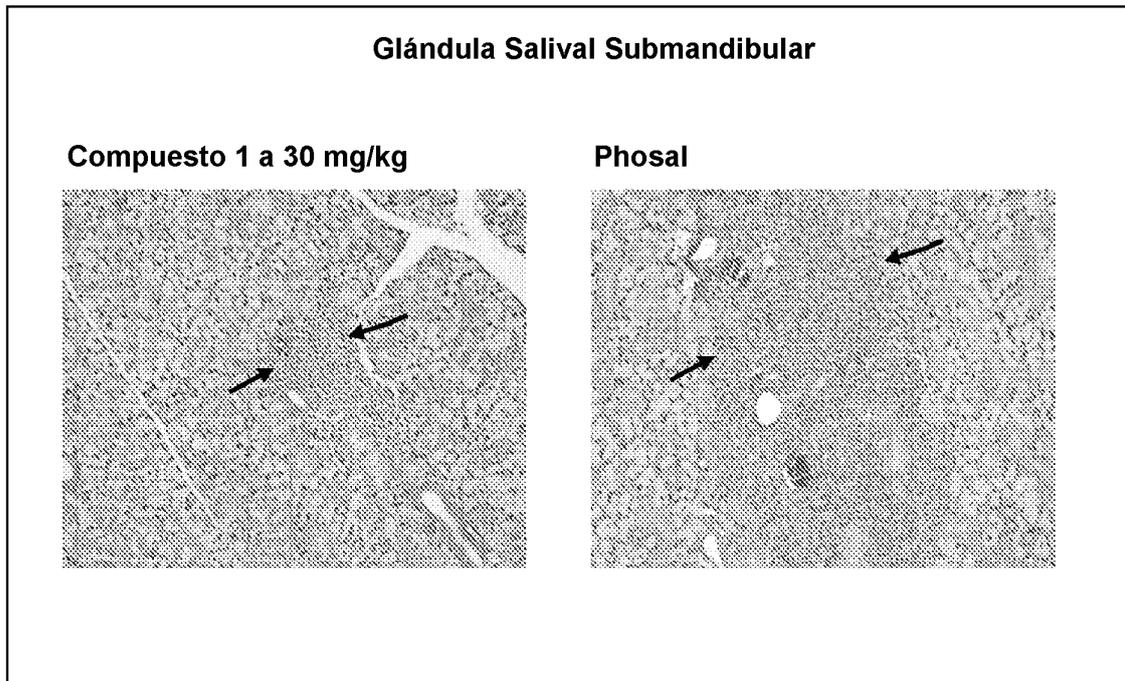


FIG. 11

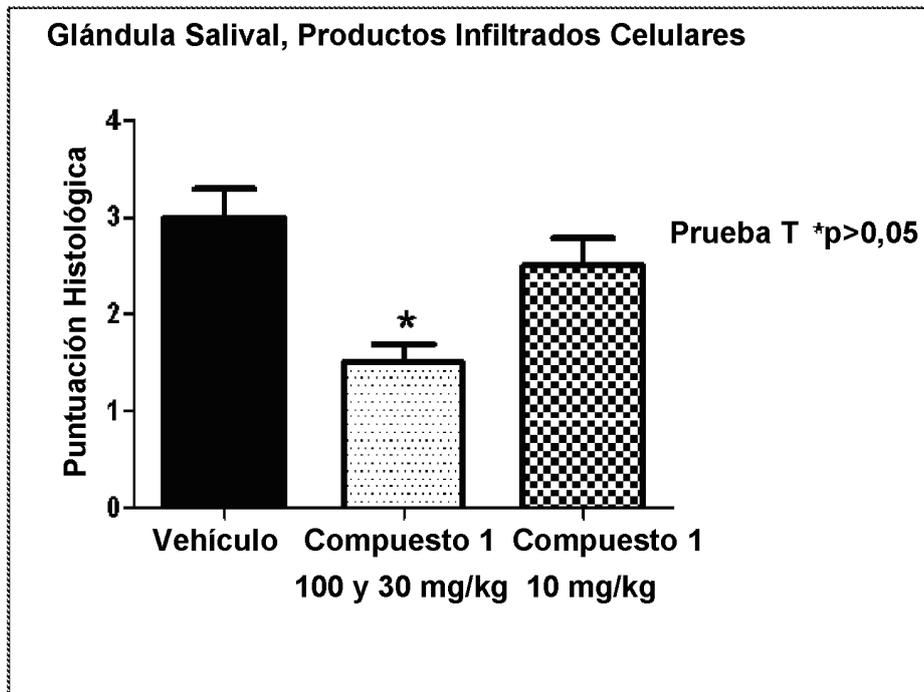


FIG. 12