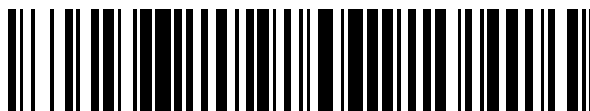


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 624 808**

51 Int. Cl.:

C07D 487/10 (2006.01)

C07D 413/12 (2006.01)

A61K 31/407 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.05.2012 PCT/US2012/037570**

87 Fecha y número de publicación internacional: **15.11.2012 WO2012155066**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.05.2012 E 12782304 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.12.2016 EP 2707372**

54 Título: **Antagonistas de MDM2 espirooxindólicos**

30 Prioridad:

11.05.2011 US 201161484986 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
17.07.2017

73 Titular/es:

**THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF MICHIGAN (50.0%)
1600 Huron Parkway, 2nd Floor
Ann Arbor, MI 48109-2590, US y
SANOFI (50.0%)**

72 Inventor/es:

**WANG, SHAOMENG;
SUN, WEI;
AGUILAR, ANGELO y
GARCIA-ECHEVERRIA, CARLOS**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 624 808 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

Antagonistas de MDM2 espirooxindólicos

Antecedentes

5 El fenotipo de células cancerosas agresivas es el resultado de una variedad de alteraciones genéticas y epigenéticas que conducen a la desregulación de rutas de señalización intracelulares (Ponder, *Nature* 411:336 (2001)). Típicamente, las células cancerosas fallan en la ejecución de un programa apoptótico, y carecen de la apoptosis apropiada debido a que los defectos en la maquinaria apoptótica normal se consideran un sello de identidad del cáncer (Lowe y cols., *Carcinogenesis* 21:485 (2000)). La incapacidad de las células cancerosas para ejecutar un programa apoptótico debido a defectos en la maquinaria apoptótica normal a menudo se asocia con un incremento en la resistencia a la apoptosis inducida por quimioterapia, radiación o inmunoterapia. La resistencia primaria o adquirida del cáncer humano de diferentes orígenes a los protocolos de tratamiento actuales debida a defectos en la apoptosis es un problema importante en la terapia actual del cáncer (Lowe y cols., *Carcinogenesis* 21:485 (2000); Nicholson, *Nature* 407:810 (2000)). Según esto, los esfuerzos actuales y futuros para diseñar y desarrollar nuevas terapias contra el cáncer específicas de una diana molecular para mejorar la supervivencia y la calidad de vida de pacientes con cáncer deben incluir estrategias que se dirijan específicamente a la resistencia de las células cancerosas a la apoptosis.

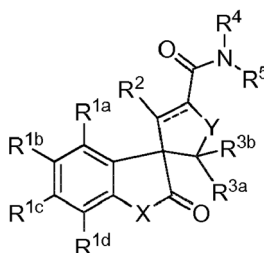
El supresor tumoral p53 representa un papel principal en el control de la progresión del ciclo celular, la senescencia y la apoptosis (Vogelstein y cols., *Nature* 408:307 (2000); Guberhan, *Cancer Cell* 7:505 (2005)). MDM2 y p53 son parte de un bucle de retroalimentación autorregulador (Wu y cols., *Genes Dev.* 7:1126 (1993)). MDM2 es activado transcripcionalmente por p53 y MDM2, a su vez, inhibe la actividad de p53 mediante al menos tres mecanismos (Wu y cols., *Genes Dev.* 7:1126 (1993)). En primer lugar, la proteína MDM2 se une directamente al dominio de transactivación de p53 y de ese modo inhibe la transactivación mediada por p53. En segundo lugar, la proteína MDM2 contiene una secuencia de señal de exportación nuclear y, al unirse a p53, induce la exportación nuclear de p53, evitando que p53 se una a los ADN elegidos como diana. En tercer lugar, la proteína MDM2 es una ubiquitina ligasa E3 y al unirse a p53 es capaz de promover la degradación de p53.

Aunque se han diseñado en el pasado inhibidores de MDM2 de alta afinidad basados en péptidos (García-Echeverría y cols., *Med. Chem.* 43:3205 (2000)), estos inhibidores no son moléculas terapéuticas adecuadas debido a sus escasas permeabilidad celular y biodisponibilidad in vivo. A pesar de los esfuerzos intensivos de la industria farmacéutica, las estrategias de cribado de alto rendimiento han tenido un éxito muy limitado en la identificación de inhibidores de molécula pequeña no peptídicos potentes. Según esto, existe una necesidad de inhibidores de la interacción p53-MDM2, de molécula pequeña, no peptídicos, similares a fármacos. La base estructural de la interacción p53 y MDM2 se ha establecido mediante cristalografía de rayos X (Kussie y cols., *Science* 274:948 (1996)). Antagonistas de la interacción p53-MDM2 basados en espirooxindol se describen en las Patentes de EE. UU. N° 7.759.383 B2 y 7.737.174 B2, la Pub. Sol. Patente de EE. UU. N° 2011/0112052 A2 y la Sol. de EE. UU. N° 13/294.315.

Los documentos WO2006/091646, WO2008/036168, US2010/317661, US2006/211757 y US2008/125430 describen moléculas pequeñas que funcionan como inhibidores de la interacción entre p53 y MDM2. Ding y cols, *Journal of the American Chemical Society*, vol. 127(29) (2005), páginas 10130-10131 describe el diseño basado en la estructura de inhibidores de MDM2 no peptídicos. El documento WO2012/121361 describe derivados de diespiropirrolidina que inhiben la interacción entre p53 y MDM2. Ding y cols, *J. Med. Chem.*, vol. 49 (2006), páginas 3432-3435 describe el diseño basado en la estructura de espirooxindoles como inhibidores de molécula pequeña de la interacción entre p53 y MDM2.

Sumario de la invención

En un aspecto, la presente divulgación proporciona espirooxindoles que tienen la Fórmula II:



II

50 en los que:

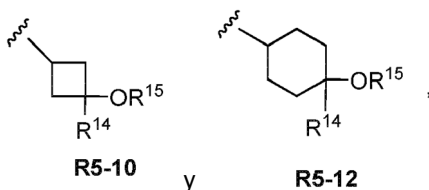
R^{1a}, R^{1b}, R^{1c} y R^{1d} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, amino, nitro, ciano, alcoxi, ariloxi, alquilo opcionalmente sustituido, haloalquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, cicloalqueno opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, carboxamido y sulfonamido;

5 R² se selecciona del grupo que consiste en arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;

R^{3a} y R^{3b} tomados juntos forman un anillo de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo opcionalmente sustituido;

R⁴ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido;

R⁵ se selecciona del grupo que consiste en



10

R¹⁴ es hidrógeno o alquilo C₁-C₄; y

R¹⁵ es hidrógeno;

p es 0, 1, 2 o 3;

X se selecciona del grupo que consiste en O, S y NR';

15 Y se selecciona del grupo que consiste en O, S y NR'';

R' se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, aralquilo y cicloalquilo opcionalmente sustituido;

R'' se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, aralquilo y cicloalquilo opcionalmente sustituido; y

20 --- representa un enlace sencillo o doble,

o una sal farmacéuticamente aceptables de los mismos, con la condición de que el compuesto no sea el primer compuesto de la reivindicación 6 del documento WO2012/121361.

Breve descripción de los dibujos

25 La Fig. 1 es una gráfica lineal que muestra la inhibición del crecimiento celular de inhibidores de MDM2 en la línea celular SJSA-1 según se determina usando el ensayo basado en WST. Las células SJSA-1 se trataron con cada compuesto durante 4 días.

30 La Fig. 2 es una gráfica lineal que muestra la inhibición del crecimiento celular de inhibidores de MDM2 en la línea celular de leucemia RS4;11 según se determina usando el ensayo basado en WST. Las células RS4;11 se trataron con cada compuesto durante 4 días.

La Fig. 3 es una gráfica lineal que muestra la actividad antitumoral de los Ejemplos de Compuesto N° 22 y 24 en el modelo tumoral de xenoinjerto SJSA-1. Ratones que tenían tumores SJSA-1 (un tumor por ratón) se trataron con los Ejemplos de Compuesto N° 22 y 24 diariamente durante 2 semanas a través de una sonda oral en 100 mg/kg cada día.

La Fig. 4 es una gráfica lineal que muestra la estabilidad de inhibidores de MDM2 en una solución de metanol/agua 1:1. El eje Y representa la cantidad porcentual del compuesto medida mediante UPLC. El eje X representa en número de días que la muestra ha estado en la solución de metanol/agua.

5 La Fig. 5 es una gráfica lineal que muestra la estabilidad de inhibidores de MDM2 en una solución de acetonitrilo/agua 1:1. El eje Y representa la cantidad porcentual del isómero estable medida mediante UPLC. El eje X representa el número de días que la muestra ha estado en la solución de acetonitrilo/agua.

La Fig. 6 es una gráfica lineal que muestra la estabilidad de los Ejemplos de Compuesto N° 10 y 11 en una solución de metanol/agua 1:1 con 10% de TFA añadido. El eje Y representa la cantidad porcentual del compuesto medida mediante UPLC. El eje X representa el número de horas que la muestra ha estado en solución.

10 Descripción detallada de la invención

Se proporcionan en la presente compuestos que tienen las Fórmulas II-XXVIII. Estos compuestos inhiben la interacción entre p53 o proteínas relacionadas con p53 y MDM2 o proteínas relacionadas con MDM2. Al inhibir el efecto negativo de MDM2 o proteínas relacionadas con MDM2 sobre p53 o proteínas relacionadas con p53, estos compuestos sensibilizan las células a inductores de la apoptosis y/o la interrupción del ciclo celular. En una realización, los compuestos que tienen las Fórmulas II-XXVIII inducen la apoptosis y/o la interrupción del ciclo celular. Por lo tanto, también se divulgan en la presente métodos para sensibilizar a las células a inductores de la apoptosis y/o la interrupción del ciclo celular y métodos para inducir la apoptosis y/o la interrupción del ciclo celular en células. Los métodos pueden comprender poner en contacto las células con uno o más compuestos que tienen las Fórmulas II-XXVIII solos o en combinación con un agente o agentes adicionales, p. ej., un inductor de la apoptosis o un perturbador del ciclo celular.

También se proporcionan en la presente métodos para tratar, mejorar o prevenir trastornos en un paciente, que comprende administrar al paciente uno o más compuestos que tienen las Fórmulas II-XXVIII solos o en combinación con un agente o agentes adicionales, p. ej., un inductor de la apoptosis. Tales trastornos incluyen los caracterizados por una desregulación de la apoptosis y los caracterizados por la proliferación de células que expresan proteínas p53 o relacionadas con p53 funcionales. También se divulgan métodos para proteger a las células normales (p. ej., no hiperproliferativas) en un animal de los efectos secundarios tóxicos de agentes y tratamientos quimioterapéuticos. Este métodos comprende administrar al animal uno o más compuestos que tienen las Fórmulas II-XXVIII.

30 También se proporcionan en la presente compuestos que tienen una cualquiera de las Fórmulas II-XXVIII para el uso en la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad hiperproliferativa tal como el cáncer.

También se proporcionan en la presente compuestos que tienen una cualquiera de las Fórmulas II-XXVIII, o una composición farmacéutica que comprende un compuesto que tiene una cualquiera de las Fórmulas II-XXVIII, para el uso en el tratamiento de una enfermedad hiperproliferativa tal como el cáncer.

Definiciones

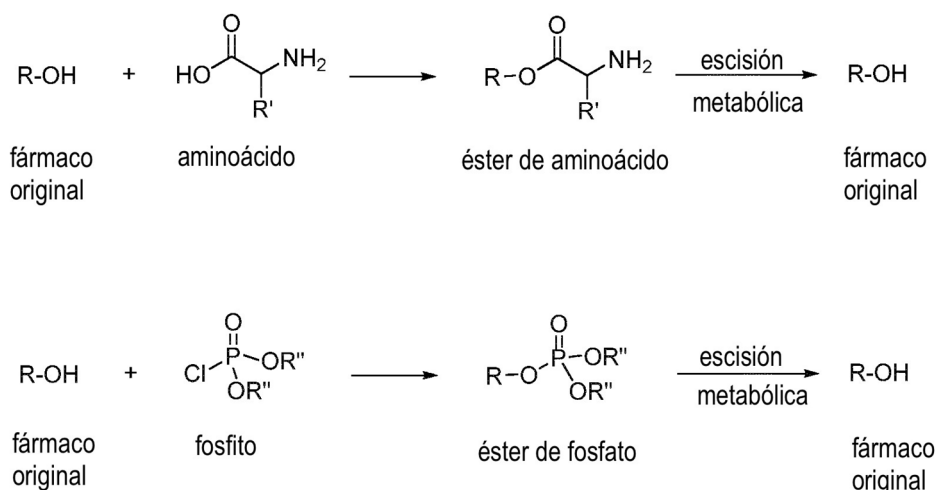
El término "agente anticanceroso", según se usa en la presente, se refiere a cualquier agente terapéutico (p. ej., un compuesto quimioterapéutico y/o un compuesto terapéutico molecular), terapia antisentido, radioterapia o intervención quirúrgica, usado en el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas tales como el cáncer (p. ej., en mamíferos, p. ej., en seres humanos).

El término "profármaco", según se usa en la presente, se refiere a un derivado farmacológicamente inactivo de una molécula de "fármaco" original que requiere biotransformación (p. ej., bien espontáneamente o bien enzimáticamente) dentro del sistema fisiológico elegido para liberar, o para convertir (p. ej., enzimáticamente, fisiológicamente, mecánicamente, electromagnéticamente) el profármaco en el fármaco activo. Los profármacos se diseñan para superar problemas asociados con la estabilidad, la hidrosolubilidad, la toxicidad, la falta de especificidad o la biodisponibilidad limitada. Profármacos ejemplares comprenden una molécula de fármaco activo por sí misma y un grupo químico enmascarante (p. ej., un grupo que suprime reversiblemente la actividad del fármaco). Algunos profármacos son variaciones o derivados de compuestos que tienen grupos escindibles bajo condiciones metabólicas. Los profármacos se pueden preparar fácilmente a partir de los compuestos originales usando métodos conocidos en la técnica, tales como los descritos en A Textbook of Drug Design and Development, Krogsgaard-Larsen y H. Bundgaard (eds.), Gordon & Breach, 1991, particularmente el Capítulo 5: "Design and Applications of Prodrugs"; Design of Prodrugs, H. Bundgaard (ed.), Elsevier, 1985; Prodrugs: Topical and Ocular Drug Delivery, K. B. Sloan (ed.), Marcel Dekker, 1998; Methods in Enzymology, K. Widder y cols. (eds.), Vol. 42, Academic Press, 1985, particularmente pp. 309-396; Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery, 5ª Ed., M. Wolff (ed.), John Wiley & Sons, 1995, particularmente Vol. 1 y pp. 172-178 y pp. 949-982; ProDrugs as Novel Delivery Systems, T. Higuchi y V. Stella (eds.), Am. Chem. Soc., 1975; y Bioreversible Carriers in Drug Design, E. B. Roche (ed.), Elsevier, 1987.

Los profármacos ejemplares se hacen farmacéuticamente activos in vivo o in vitro cuando sufren solvolisis bajo condiciones fisiológicas o sufren degradación enzimática u otra transformación bioquímica (p. ej., fosforilación, hidrogenación, deshidrogenación, glicosilación). Los profármacos a menudo ofrecen ventajas de hidrosolubilidad, compatibilidad tisular o liberación retardada en el organismo del mamífero. (Véanse, p. ej., Bundgard, Design of Prodrugs, pp. 7-9, 21-24, Elsevier, Ámsterdam (1985); y Silverman, The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action, pp. 352-401, Academic Press, San Diego, CA (1992)). Profármacos comunes incluyen derivados ácidos tales como ésteres preparados mediante la reacción de ácidos originales con un alcohol adecuado (p. ej., un alcohol inferior) o ésteres preparados mediante la reacción de un alcohol original con un ácido carboxílico adecuado (p. ej., un aminoácido), amidas preparadas mediante la reacción del compuesto ácido original con una amina, grupos básicos que reaccionan para formar un derivado de base acilada (p. ej., una alquilamida inferior), o derivados que contienen fósforo, p. ej., ésteres de fosfato, fosfonato y fosforamido, incluyendo fosfato, fosfonato y fosforamido cíclicos, véase, p. ej., el documento US 2007/0249564 A1.

El término "metabólicamente escindible", según se usa en la presente, se refiere a grupos que se pueden segmentar de la molécula original mediante procesos metabólicos y ser sustituidos por hidrógeno. Ciertos compuestos que contienen grupos metabólicamente escindibles pueden ser profármacos, p. ej., son farmacológicamente inactivos. Ciertos otros compuestos que contienen grupos metabólicamente escindibles pueden ser antagonistas de la interacción entre p53 y MDM2. En tales casos, estos compuestos pueden tener una actividad mayor, menor o equivalente que la molécula original. Ejemplos de grupos metabólicamente escindibles incluyen los derivados de aminoácidos (véanse, p. ej., los documentos US 2006/0241017 A1; US 2006/0287244 A1 y WO 2005/046575 A2) o compuestos que contienen fósforo (véase, p. ej., el documento U.S. 2007/0249564 A1) según se ilustra en el Esquema 1.

Esquema 1



El término "sal farmacéuticamente aceptable", según se usa en la presente, se refiere a cualquier sal (p. ej., obtenida mediante la reacción con un ácido o una base) de un compuesto proporcionado en la presente que sea fisiológicamente tolerada en el animal elegido (p. ej., un mamífero). Las sales de los compuestos proporcionados en la presente se pueden derivar de ácidos y bases inorgánicos u orgánicos. Ejemplos de ácidos incluyen, pero no se limitan a, ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico, perclórico, fumárico, maleico, fosfórico, glicólico, láctico, salicílico, succínico, tolueno-p-sulfónico, tartárico, acético, cítrico, metanosulfónico, etanosulfónico, fórmico, benzoico, malónico, sulfónico, naftaleno-2-sulfónico, bencenosulfónico y similares. Otros ácidos, tales como oxálico, aunque no son por sí mismos farmacéuticamente aceptables, se pueden emplear en la preparación de sales útiles como productos intermedios para obtener los compuestos proporcionados en la presente y sus sales por adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

Ejemplos de bases incluyen, pero no se limitan a, hidróxidos de metales alcalinos (p. ej., sodio), hidróxidos de metales alcalinotérreos (p. ej., magnesio), amoníaco y compuestos de fórmula NW_4^+ , en donde W es alquilo C_{1-4} , y similares.

Ejemplos de sales incluyen, pero no se limitan a: acetato, adipato, alginato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato, bisulfato, butirato, citrato, canforato, canforsulfonato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, fumarato, flucoheptanoato, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, cloruro, bromuro, yoduro, 2-hidroxietanosulfonato, lactato, maleato, mesilato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato,

- oxalato, palmoato, pectinato, persulfato, fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, tartrato, tiocianato, tosilato, undecanoato y similares. Otros ejemplos de sales incluyen aniones de los compuestos proporcionados en la presente combinados con un catión adecuado tal como Na^+ , NH_4^+ y NW_4^+ (en donde W es un grupo alquilo C_{1-4}) y similares. Para uso terapéutico, se contempla que las sales de los compuestos proporcionados en la presente son farmacéuticamente aceptables. Sin embargo, sales de ácidos y bases que no son farmacéuticamente aceptables pueden encontrar uso, por ejemplo, en la preparación o la purificación de un compuesto farmacéuticamente aceptable.
- El término "solvato", según se usa en la presente, se refiere a la asociación física de un compuesto proporcionado en la presente con una o más moléculas de disolvente, ya sean orgánicas o inorgánicas. Esta asociación física a menudo incluye unión por enlaces de hidrógeno. En ciertos casos, el solvato es capaz de aislamiento, por ejemplo, cuando una o más moléculas de solvato se incorporan en la red cristalina del sólido cristalino. "Solvato" abarca tanto los solvatos en fase de solución como aislables. Solvatos ejemplares incluyen hidratos, etanolatos y metanolatos.
- El término "catión farmacéuticamente aceptable monovalente", según se usa en la presente, se refiere a cationes inorgánicos tales como, pero no limitados a, iones de metales alcalinos, p. ej., Na^+ y K^+ , así como cationes orgánicos tales como, pero no limitados a, iones amonio y amonio sustituido, p. ej., NH_4^+ , NHMe_3^+ , NH_2Me_2^+ , NHMe_3^+ y NMe_4^+ .
- El término "catión farmacéuticamente aceptable divalente", según se usa en la presente, se refiere a cationes inorgánicos tales como, pero no limitados a, cationes de metales alcalinos, p. ej., Ca^{2+} y Mg^{2+} .
- Ejemplos de cationes farmacéuticamente aceptables monovalentes y divalentes se analizan, p. ej., en Berge y cols. *J. Pharm. Sci.*, 66:1-19 (1997).
- El término "cantidad terapéuticamente eficaz", según se usa en la presente, se refiere a la cantidad del agente terapéutico (incluyendo los compuestos y las composiciones de interés proporcionados en la presente) suficiente para dar como resultado una mejora de uno o más síntomas de un trastorno, o evitar el avance de un trastorno, o provocar la regresión del trastorno. Por ejemplo, con respecto al tratamiento del cáncer, en una realización, una cantidad terapéuticamente eficaz se puede referir a la cantidad de un agente terapéutico que disminuya la velocidad de crecimiento de un tumor, disminuya la masa tumoral, disminuya el número de metástasis, incremente el tiempo hasta el avance del tumor, incremente la apoptosis de células tumorales o incremente el tiempo de supervivencia en al menos 5%, al menos 10%, al menos 15%, al menos 20%, al menos 25%, al menos 30%, al menos 35%, al menos 40%, al menos 45%, al menos 50%, al menos 55%, al menos 60%, al menos 65%, al menos 70%, al menos 75%, al menos 80%, al menos 85%, al menos 90%, al menos 95% o al menos 100%.
- Los términos "sensibilizar" y "sensibilización", según se usan en la presente, se refieren a hacer, a través de la administración de un primer agente terapéutico (p. ej., un compuesto proporcionado en la presente), a un animal o una célula más vulnerables, o más reactivos, a los efectos biológicos (p. ej., promoción o retardo de un aspecto de una función celular, incluyendo, pero no limitada a, división celular, crecimiento celular, proliferación, invasión, angiogénesis, necrosis o apoptosis) de un segundo agente terapéutico. El efecto sensibilizador de un primer agente sobre una célula diana se puede medir como la diferencia en el efecto biológico (p. ej., promoción o retardo de un aspecto de una función celular incluyendo, pero no limitada a, crecimiento celular, proliferación, invasión, angiogénesis o apoptosis) observado con la administración de un segundo agente con y sin la administración del primer agente. La respuesta de la célula sensibilizada se puede incrementar en al menos aproximadamente 10%, al menos aproximadamente 20%, al menos aproximadamente 30%, al menos aproximadamente 40%, al menos aproximadamente 50%, al menos aproximadamente 60%, al menos aproximadamente 70%, al menos aproximadamente 80%, al menos aproximadamente 90%, al menos aproximadamente 100%, al menos aproximadamente 150%, al menos aproximadamente 200%, al menos aproximadamente 250%, al menos 300%, al menos aproximadamente 350%, al menos aproximadamente 400%, al menos aproximadamente 450% o al menos aproximadamente 500% sobre la respuesta en ausencia del primer agente.
- El término "desregulación de la apoptosis", según se usa en la presente, se refiere a cualquier aberración en la capacidad de (p. ej., la predisposición) una célula a sufrir muerte celular a través de apoptosis. La desregulación de la apoptosis está asociada con o inducida por una variedad de condiciones, cuyos ejemplos no limitativos incluyen trastornos autoinmunitarios (p. ej., lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, enfermedad del injerto contra el hospedador, miastenia grave o síndrome de Sjögren), afecciones inflamatorias crónicas (p. ej., psoriasis, asma o enfermedad de Crohn), trastornos hiperproliferativos (p. ej., tumores, linfomas de células B o linfomas de células T), infecciones virales (p. ej., herpes, papiloma o VIH) y otras afecciones tales como osteoartritis y aterosclerosis. Se debe apuntar que cuando la desregulación es inducida por o está asociada con una infección viral, la infección viral puede o no ser detectable en el momento en el que la desregulación se produzca o se observe. Esto es, la desregulación inducida viralmente se puede producir incluso después de la desaparición de los síntomas de la infección viral.
- El término "p53 funcional", según se usa en la presente, se refiere a p53 silvestre expresada a niveles normales, altos o bajos y variaciones mutantes o alélicas de p53 que retienen al menos aproximadamente 5% de la actividad

de p53 silvestre, p. ej., al menos aproximadamente 10%, aproximadamente 20%, aproximadamente 30%, aproximadamente 40%, aproximadamente 50% o más de actividad silvestre.

5 El término "proteína relacionada con p53", según se usa en la presente, se refiere a proteínas que tienen al menos 25% de homología de secuencia con p53, tienen una actividad supresora de tumores y son inhibidas por la interacción con MDM2 o proteínas relacionadas con MDM2. Ejemplos de proteínas relacionadas con p53 incluyen, pero no se limitan a, p63 y p73.

10 El término "proteína relacionada con MDM2", según se usa en la presente, se refiere a proteínas que tienen al menos 25% de homología de secuencia con MDM2 e interactúan con e inhiben p53 o proteínas relacionadas con p53. Ejemplos de proteínas relacionadas con MDM2 incluyen, pero no se limitan a, MDMX.

15 El término "senescencia", según se usa en la presente, se refiere al fenómeno por el que células diploides no cancerosas pierden la capacidad para dividirse y se caracterizan en parte por disfunción o acortamiento telómeros.

20 El término "enfermedad hiperproliferativa", según se usa en la presente, se refiere a cualquier afección en la que una población localizada de células proliferativas en un animal no esté gobernada por las limitaciones habituales del crecimiento normal. Ejemplos de trastornos hiperproliferativos incluyen tumores, neoplasmas, linfomas, leucemias y similares. Se dice que un neoplasma es benigno si no sufre invasión o metástasis y maligno si sufre cualquiera de estas. Una célula "metastásica" significa que la célula puede invadir estructuras corporales próximas. La hiperplasia es una forma de proliferación celular que implica un incremento en el número de células en un tejido u órgano sin alteración significativa en la estructura o función. La metaplasia es una forma de crecimiento celular controlado en el que un tipo de célula completamente diferenciada sustituye a otro tipo de célula diferenciada.

25 El crecimiento patológico de células linfoides activadas a menudo da como resultado un trastorno autoinmunitario o una afección inflamatoria crónica. Según se usa en la presente, el término "trastorno autoinmunitario" se refiere a cualquier afección en la que un organismo produzca anticuerpos o células inmunitarias que reconozcan las moléculas, las células o los tejidos del propio organismo. Ejemplos no limitativos de trastornos autoinmunitarios incluyen anemia hemolítica autoinmunitaria, hepatitis autoinmunitaria, enfermedad de Berger o nefropatía por IgA, celiacía, síndrome de fatiga crónica, enfermedad de Crohn, dermatomiositis, fibromialgia, enfermedad del injerto contra el hospedador, enfermedad de Grave, tiroiditis de Hashimoto, púrpura trombocitopénica idiopática, liquen plano, esclerosis múltiple, miastenia grave, psoriasis, fiebre reumática, artritis reumática, escleroderma, síndrome de Sjögren, lupus eritematosos sistémico, diabetes tipo 1, colitis ulcerativa, vitiligo y similares.

35 El término "enfermedad neoplásica", según se usa en la presente, se refiere a cualquier crecimiento anormal de células que sea bien benigno (no canceroso) o bien maligno (canceroso).

40 El término "células normal", según se usa en la presente, se refiere a una célula que no está sufriendo crecimiento o división anormales. Las células normales son no cancerosas y no son parte de ninguna enfermedad o trastorno hiperproliferativo.

El término "agente antineoplásico", según se usa en la presente, se refiere a cualquier compuesto que retarde la proliferación, el crecimiento o la extensión de un neoplasma elegido (p. ej., maligno).

45 Los términos "previene", "prevenir" y "prevención", según se usan en la presente, se refieren a una disminución en la presencia de células patológicas (p. ej., células hiperproliferativas o neoplásicas) en un animal. La prevención puede ser completa, p. ej., la ausencia total de células patológicas en un sujeto. La prevención también puede ser parcial, de modo que la presencia de células patológicas en un sujeto sea menor que la que se habría producido sin tratamiento con uno o más de los compuestos proporcionados en la presente.

50 El término "agentes moduladores de la apoptosis", según se usa en la presente, se refiere a agentes que están implicados en la modulación (p. ej., inhibición, disminución, incremento, promoción) de la apoptosis. Ejemplos de agentes moduladores de la apoptosis incluyen proteínas que comprenden un dominio de muerte tales como, pero no limitadas a, Fas/CD95, TRAMP, TNF RI, DR1, DR2, DR3, DR4, DR5, DR6, FADD y RIP. Otros ejemplos de agentes moduladores de la apoptosis incluyen, pero no se limitan a, TNF α , ligando Fas, anticuerpos para Fas/CD95 y otros receptores de la familia TNF, TRAIL (también conocido como ligando Apo2 o Apo2L/TRAIL), anticuerpos para TRAIL-R1 o TRAIL-R2, Bcl-2, p53, BAX, BAD, Akt, CAD, PI3 cinasa, PP1 y proteínas de caspasa. Los agentes moduladores incluyen ampliamente agonistas y antagonistas de receptores de la familia TNF y ligandos de la familia TNF. Los agentes moduladores de la apoptosis pueden ser solubles o unidos a la membrana (p. ej. ligando o receptor). Agentes moduladores de la apoptosis incluyen los que son inductores de la apoptosis, tales como TNF o un ligando relacionado con TNF, particularmente un ligando TRAMP, un ligando Fas/CD95, un ligando TNFR-1, o TRAIL.

65 El término "portador farmacéuticamente aceptable" o "vehículo farmacéuticamente aceptable" abarca cualquiera de los portadores, disolventes, tensioactivos o vehículos farmacéuticos estándar. Vehículos farmacéuticamente

aceptables incluyen vehículos acuosos y no acuosos. Portadores farmacéuticos estándar y sus formulaciones se describen en Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, PA, 19ª ed. 1995.

5 Los términos "administración pulsátil", "administración de dosis pulsátil" o "dosificación pulsátil", según se usan en la presente, se refieren a la administración intermitente (p. ej., no continua) de compuestos que tienen las Fórmulas II-XXVIII, o sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o profármacos de los mismos, a un paciente. Regímenes de administración de dosis pulsátiles útiles en la presente divulgación abarcan cualquier régimen de administración discontinuo que proporcione una cantidad terapéuticamente eficaz de compuestos que tienen las Fórmulas II-XXVIII, o sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o profármacos de los mismos, a un paciente que lo necesite. Los regímenes de dosificación pulsátil pueden usar dosis equivalentes, inferiores o superiores de compuestos que tienen las Fórmulas II-XXVIII que las que se usarían en regímenes de dosificación continua. Ventajas de la administración de dosis pulsátil de los compuestos que tienen las Fórmulas II-XXVIII, o sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o profármacos de los mismos, incluyen, pero no se limitan a, seguridad mejorada, toxicidad disminuida, exposición incrementada, una eficacia incrementada y un cumplimiento terapéutico del paciente incrementado. Estas ventajas se pueden conseguir cuando compuestos que tienen las Fórmulas II-XXVIII, o sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o profármacos de los mismos, se administran como un solo agente o se administran en combinación con uno o más agente anticancerosos adicionales. En el día en el que se programa que los compuestos que tienen las Fórmulas II-XXVIII, o sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o profármacos de los mismos, sean administrados al paciente, la administración se puede producir en una dosis individual o en dosis divididas, p. ej., una vez al día, dos veces al día, tres veces al día, cuatro veces al día o más. En una realización, los compuestos que tienen las Fórmulas II-XXVIII, o sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o profármacos de los mismos, se administran una vez (QD) o dos veces (BID) al día que esté programado que se administren.

25 El término "alquilo", según se usa en la presente, por sí mismo o como parte de otro grupo, se refiere a un hidrocarburo alifático saturado de cadena lineal o ramificado que tiene de uno a dieciocho carbonos o el número de carbonos indicado (p. ej., C₁-C₁₈ significa de 1 a 18 carbonos). En una realización, el alquilo es un alquilo C₁-C₁₀. En otra realización, el alquilo es un alquilo C₁-C₆. En otra realización, el alquilo es un alquilo C₁-C₄. En otra realización, el alquilo es un alquilo C₁-C₃. En otra realización, el alquilo es un alquilo C₂-C₁₀. En otra realización, el alquilo es un alquilo C₃-C₁₀. En otra realización, el alquilo es un alquilo C₃-C₆. Grupos alquilo ejemplares incluyen metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *sec*-butilo, isobutilo, *terc*-butilo, *n*-pentilo, isopentilo, neopentilo, *n*-hexilo, isohexilo, *n*-heptilo, 4,4-dimetilpentilo, *n*-octilo, 2,2,4-trimetilpentilo, nonilo, decilo y similares.

35 El término "alquilo opcionalmente sustituido", según se usa en la presente, por sí mismo o como parte de otro grupo significa que el alquilo que se define anteriormente está bien sin sustituir o bien sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de hidroxilo (p. ej., -OH), nitro (p. ej., -NO₂), ciano (p. ej., -CN), amino, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, alcoxi, ariloxi, aralquilo, alquiltio, carboxamido, sulfonamido, -CO₂R^c, -COR^c, -SO₂R^d, -N(R^e)COR^f, -N(R^e)SO₂R^g o -N(R^e)C=N(R^h)-amino, en donde R^c es hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido; R^d es alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido; R^e es hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido; R^f es hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido; R^g es alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido; y R^h es hidrógeno, -CN, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido. En una realización, el alquilo opcionalmente sustituido está sustituido con dos sustituyentes. En otra realización, el alquilo opcionalmente sustituido está sustituido con un sustituyente. En otra realización, los sustituyentes se seleccionan de hidroxilo (p. ej., a hidroxialquilo, p. ej., un monohidroxialquilo o dihidroxialquilo), cicloalquilo opcionalmente sustituido (p. ej., un (cicloalquil)alquilo), heterociclo opcionalmente sustituido (p. ej., un (heterociclo)alquilo), -CO₂H o amino (p. ej., un aminoalquilo). Grupos alquilo opcionalmente sustituidos ejemplares incluyen -CH₂OCH₃, -CH₂CH₂NH₂, -CH₂CH₂NH(CH₃), -CH₂CH₂CN, -CH₂CO₂H, -CH₂CONH₂, -CH₂SO₂CH₃, -CH₂CH₂SO₂CH₃, -C(CH₃)₂CO₂H, hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo y similares.

55 El término "alquilenilo", según se usa en la presente, por sí mismo o como parte de otro grupo se refiere a un radical alquilo divalente que contiene uno, dos, tres, cuatro o más grupos metileno ligados. Grupos alquilenilo ejemplares incluyen -(CH₂)-, -(CH₂)₂-, -(CH₂)₃-, -(CH₂)₄- y similares.

60 El término "alquilenilo opcionalmente sustituido", según se usa en la presente, por sí mismo o como parte de otro grupo significa que el alquilenilo según se define anteriormente está bien sin sustituir o bien sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido. En una realización, el alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido es metilo. En una realización, el arilo opcionalmente sustituido es un fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos halo. Grupos alquilenilo opcionalmente sustituidos incluyen -CH(CH₃)-, -C(CH₃)₂-, -CH₂CH(CH₃)-, -CH₂CH(CH₃)CH₂-, -CH₂CH(Ph)CH₂-, -CH(CH₃)CH(CH₃)- y similares.

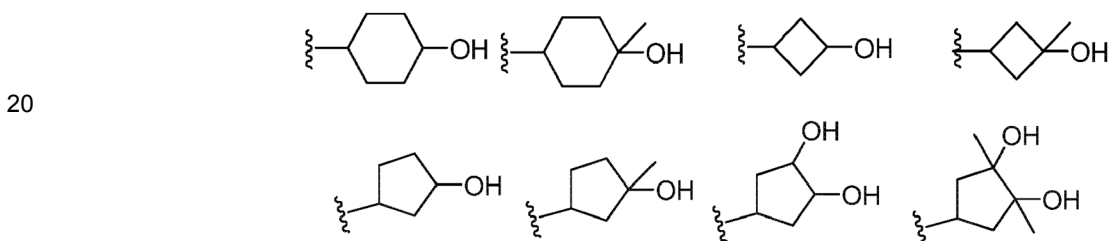
65

El término "haloalquilo", según se usa en la presente, por sí mismo o como parte de otro grupo se refiere a un alquilo según se define anteriormente que tiene de uno a seis sustituyentes halo. En una realización, el haloalquilo tiene uno, dos o tres sustituyentes halo. Grupos haloalquilo ejemplares incluyen trifluorometilo, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ y similares.

5 El término "monohidroxialquilo", según se usa en la presente, por sí mismo o como parte de otro grupo se refiere a un alquilo según se define anteriormente que tiene exactamente un sustituyente hidroxilo. Grupos hidroxialquilo ejemplares incluyen hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo y similares.

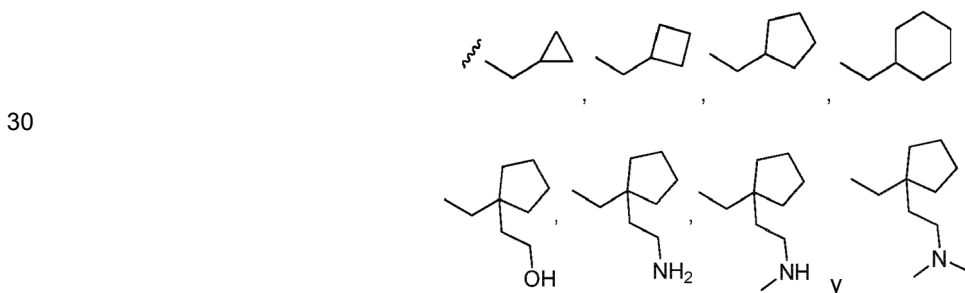
10 El término "dihidroxialquilo", según se usa en la presente, por sí mismo o como parte de otro grupo se refiere a alquilo según se define anteriormente que tiene exactamente dos sustituyentes hidroxilo. Grupos dihidroxialquilo ejemplares incluyen $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{OH})(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$, $-\text{CH}_2(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{OH})(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ y similares, incluyendo estereoisómeros de los mismos.

15 El término "hidroxicicloalquilo", según se usa en la presente, por sí mismo o como parte de otro grupo se refiere a un cicloalquilo opcionalmente sustituido según se define anteriormente que tiene al menos uno, p. ej., uno o dos sustituyentes hidroxilo. Grupos hidroxicicloalquilo ejemplares incluyen:



y similares, incluyendo estereoisómeros de los mismos.

25 El término "(cicloalquil)alquilo opcionalmente sustituido", según se usa en la presente, por sí mismo o como parte de otro grupo se refiere a un alquilo opcionalmente sustituido según se define anteriormente que tiene un sustituyente cicloalquilo opcionalmente sustituido (según se define posteriormente). Grupos (cicloalquil)alquilo opcionalmente sustituidos ejemplares incluyen:



y similares, incluyendo estereoisómeros de los mismos.

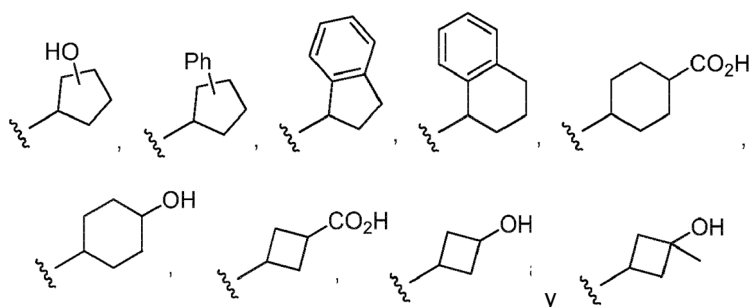
35 El término "(heterociclo)alquilo", según se usa en la presente, por sí mismo o como parte de otro grupo se refiere a un alquilo según se define anteriormente que tiene un sustituyente heterociclo opcionalmente sustituido (según se define posteriormente).

40 El término "aralquilo", según se usa en la presente, por sí mismo o como parte de otro grupo se refiere a un alquilo opcionalmente sustituido según se define anteriormente que tiene uno, dos o tres sustituyentes arilo opcionalmente sustituidos. En una realización, el aralquilo tiene dos sustituyentes arilo opcionalmente sustituidos. En otra realización, el aralquilo tiene un sustituyente arilo opcionalmente sustituido. En otra realización, el aril(alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$) tiene dos sustituyentes arilo opcionalmente sustituidos. En otra realización, el aril(alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$) tiene un sustituyente arilo opcionalmente sustituido. Grupos aralquilo ejemplares incluyen, por ejemplo, bencilo, feniletilo, (4-fluorofenil)etilo, fenilpropilo, difenilmetilo (p. ej., $\text{Ph}_2\text{CH-}$), difeniletilo ($\text{Ph}_2\text{CHCH}_2\text{-}$) y similares.

45

50 El término "cicloalquilo", según se usa en la presente, por sí mismo o como parte de otro grupo se refiere a grupos hidrocarbonados cíclicos saturados y parcialmente insaturados (que contienen uno o dos dobles enlaces) que contienen de uno a tres anillos que tienen de tres a doce átomos de carbono (p. ej., cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_{12}$) o el número de carbonos indicado. En una realización, el cicloalquilo tiene un anillo. En otra realización, el cicloalquilo es un cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$. Grupos cicloalquilo ejemplares incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, norbornilo, decalino, adamantilo y similares.

El término "cicloalquilo opcionalmente sustituido", según se usa en la presente, por sí mismo o como parte de otro grupo significa que el cicloalquilo según se define anteriormente está bien sin sustituir o bien sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, alquilo opcionalmente sustituido, haloalquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, aralquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, alquino opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, alcoxi, ariloxi, aralquilo, alquiltio, carboxamido, sulfonamido, $-\text{CO}_2\text{R}^c$, $-\text{COR}^c$, $-\text{SO}_2\text{R}^d$, $-\text{N}(\text{R}^e)\text{COR}^f$, $-\text{N}(\text{R}^e)\text{SO}_2\text{R}^g$ o $-\text{N}(\text{R}^e)\text{C}=\text{N}(\text{R}^h)$ -amino, en donde R^c , R^d , R^e , R^f , R^g y R^h son según se definen anteriormente en relación con el alquilo opcionalmente sustituido. El término "cicloalquilo opcionalmente sustituido" también significa que el cicloalquilo según se define anteriormente puede estar condensado a un arilo opcionalmente sustituido. En una realización, el cicloalquilo opcionalmente sustituido está sustituido con dos sustituyentes. En otra realización, el cicloalquilo opcionalmente sustituido está sustituido con un sustituyente. En otra realización, los sustituyentes se seleccionan de hidroxilo (p. ej., a hidroxicicloalquilo, p. ej., un monohidroxicicloalquilo o dihidroxicicloalquilo) o $-\text{CO}_2\text{H}$. Grupos cicloalquilo opcionalmente sustituidos ejemplares incluyen:



y similares.

El término "alqueno", según se usa en la presente, por sí mismo o como parte de otro grupo se refiere a un grupo alquilo según se define anteriormente que contiene uno, dos o tres dobles enlaces carbono-carbono. En una realización, el alqueno tiene un doble enlace carbono-carbono. Grupos alqueno ejemplares incluyen $-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$ y similares.

El término "alqueno opcionalmente sustituido", según se usa en la presente, por sí mismo o como parte de otro grupo significa que el alqueno según se define anteriormente está bien sin sustituir o bien sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, alquilo opcionalmente sustituido, haloalquilo, hidroxialquilo, aralquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, alquino opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, alcoxi, ariloxi, aralquilo, alquiltio, carboxamido o sulfonamido. Grupos alqueno opcionalmente sustituidos ejemplares incluyen $-\text{CH}=\text{CHPh}$, $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHPh}$ y similares.

El término "cicloalqueno", según se usa en la presente, por sí mismo o como parte de otro grupo se refiere a un grupo cicloalquilo según se define anteriormente que contiene uno, dos o tres dobles enlaces carbono-carbono. En una realización, el cicloalqueno tiene un doble enlace carbono-carbono. Grupos cicloalqueno ejemplares incluyen ciclopenteno, ciclohexeno y similares.

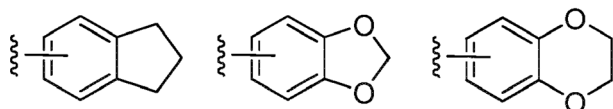
El término "cicloalqueno opcionalmente sustituido", según se usa en la presente, por sí mismo o como parte de otro grupo significa que el cicloalqueno según se define anteriormente está bien sin sustituir o bien sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, alquilo opcionalmente sustituido, haloalquilo, hidroxialquilo, aralquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, alquino opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, alcoxi, ariloxi, aralquilo, alquiltio, carboxamido o sulfonamido.

El término "alquino", según se usa en la presente, por sí mismo o como parte de otro grupo se refiere a un grupo alquilo según se define anteriormente que contiene de uno a tres triples enlaces carbono-carbono. En una realización, el alquino tiene un triple enlace carbono-carbono. Grupos alquino ejemplares incluyen $-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{C}\equiv\text{CCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$ y $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CCH}_3$.

El término "alquino opcionalmente sustituido", según se usa en la presente, por sí mismo o como parte de otro grupo significa que el alquino según se define anteriormente está bien sin sustituir o bien sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, alquilo opcionalmente sustituido, haloalquilo, hidroxialquilo, aralquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, alquino opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, alcoxi, ariloxi, aralquilo, alquiltio, carboxamido o sulfonamido. Grupos alquino opcionalmente sustituidos ejemplares incluyen $-\text{C}\equiv\text{CPh}$, $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CPh}$ y similares.

El término "arilo", según se usa en la presente, por sí mismo o como parte de otro grupo se refiere a sistemas anulares aromáticos monocíclicos y bicíclicos que tienen de seis a catorce átomos de carbono (p. ej., arilo C₆-C₁₄) tales como fenilo (abreviado como Ph), 1-naftilo y 2-naftilo y similares.

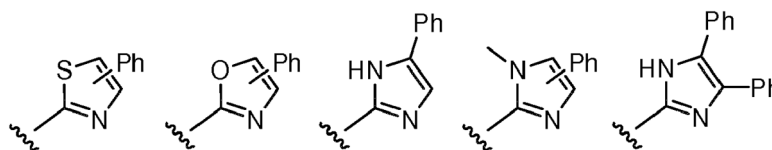
5 El término "arilo opcionalmente sustituido", según se usa en la presente, por sí mismo o como parte de otro grupo significa que el arilo según se define anteriormente está bien sin sustituir o bien sustituido con de uno a cinco sustituyentes seleccionados independientemente de halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, alquilo opcionalmente sustituido, haloalquilo, hidroxialquilo, aralquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, alquino opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, alcoxi, ariloxi, aralquilo, alquiltio, carboxamido, sulfonamido, -CONHSO₂Me, -CO₂R^c, -COR^c, -SO₂R^d, -N(R^e)COR^f, -N(R^e)SO₂R^g o -N(R^e)C=N(R^h)-amino, en donde R^c, R^d, R^e, R^f, R^g y R^h son como se definen anteriormente en relación con el alquilo opcionalmente sustituido. En una realización, el arilo opcionalmente sustituido es un fenilo opcionalmente sustituido. En una realización, el fenilo opcionalmente sustituido tiene cuatro sustituyentes. En otra realización, el fenilo opcionalmente sustituido tiene tres sustituyentes. En otra realización, el fenilo opcionalmente sustituido tiene dos sustituyentes. En otra realización, el fenilo opcionalmente sustituido tiene un sustituyente. Grupos arilo sustituidos ejemplares incluyen 2-metilfenilo, 2-metoxifenilo, 2-fluorofenilo, 2-clorofenilo, 2-bromofenilo, 3-metilfenilo, 3-metoxifenilo, 3-fluorofenilo, 3-clorofenilo, 4-metilfenilo, 4-etilfenilo, 4-metoxifenilo, 4-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 2,6-di-fluorofenilo, 2,6-di-clorofenilo, 2-metilo, 3-metoxifenilo, 2-etilo, 3-metoxifenilo, 3,4-di-metoxifenilo, 3,5-di-fluorofenilo, 3,5-di-metilfenilo y 3,5-dimetoxi, 4-metilfenilo, 2-fluoro-3-clorofenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo, 4-CO₂H-fenilo y similares. Se entiende que el término arilo opcionalmente sustituido incluye grupos que tienen anillos de cicloalquilo opcionalmente sustituido condensado y heterociclo opcionalmente sustituido condensado. Ejemplos incluyen



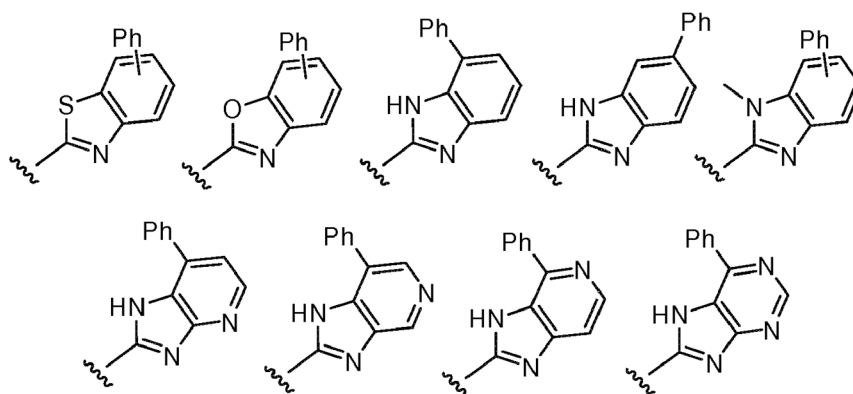
25 y similares.

El término "heteroarilo", según se usa en la presente, por sí mismo o como parte de otro grupo se refiere a sistemas anulares aromáticos monocíclicos y bicíclicos que tienen de cinco a catorce átomos de anillo (p. ej., heteroarilo de 5 a 14 miembros) y uno, dos, tres o cuatro heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno y azufre. En una realización, el heteroarilo tiene tres heteroátomos. En una realización, el heteroarilo tiene dos heteroátomos. En una realización, el heteroarilo es un heteroarilo de 5 miembros. En otra realización, el heteroarilo es un heteroarilo de 6 miembros. En otra realización, el heteroarilo es un heteroarilo de 6 miembros que tiene uno o dos átomos de nitrógeno. Grupos heteroarilo ejemplares incluyen 1-pirrolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, piracínilo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 5-oxazolilo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, 2-furilo, 3-furilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-pirimidilo, 4-pirimidilo, purinilo, 2-bencimidazolilo, 4-bencimidazolilo, 5-bencimidazolilo, 2-benzotiazolilo, 4-benzotiazolilo, 5-benzotiazolilo, 5-indolilo, 3-indazolilo, 4-indazolilo, 5-indazolilo, 1-isoquinolilo, 5-isoquinolilo, 2-quinoxalino, 5-quinoxalino, 2-quinolilo, 3-quinolilo, 6-quinolilo y similares. Se entiende que el término heteroarilo incluye posibles N-óxidos. N-óxidos ejemplares incluyen N-óxido de piridilo y similares.

El término "heteroarilo opcionalmente sustituido", según se usa en la presente, por sí mismo o como parte de otro grupo significa que el heteroarilo según se define anteriormente está bien sin sustituir o bien sustituido con de uno a cuatro sustituyentes, típicamente uno o dos sustituyentes, seleccionados independientemente de halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, alquilo opcionalmente sustituido, haloalquilo, hidroxialquilo, aralquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, alquino opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, alcoxi, ariloxi, aralquilo, alquiltio, carboxamido, sulfonamido, -CO₂R^c, -COR^c, -SO₂R^d, -N(R^e)COR^f, -N(R^e)SO₂R^g o -N(R^e)C=N(R^h)-amino, en donde R^c, R^d, R^e, R^f, R^g y R^h son según se definen anteriormente en relación con el alquilo opcionalmente sustituido. En una realización, el heteroarilo opcionalmente sustituido tiene un sustituyente. En otra realización, el sustituyente es un arilo opcionalmente sustituido, aralquilo o alquilo opcionalmente sustituido. En otra realización, el sustituyente es un fenilo opcionalmente sustituido. Cualquier átomo de carbono o nitrógeno disponible puede estar sustituido. Grupos heteroarilo opcionalmente sustituidos ejemplares incluyen

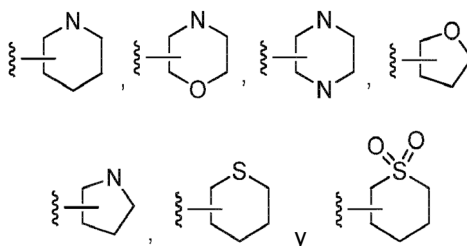


55



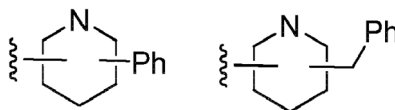
y similares.

5 El término "heterociclo", según se usa en la presente, por sí mismo o como parte de otro grupo se refiere a grupos cíclicos saturados y parcialmente insaturados (que contienen uno o dos dobles enlaces) que contienen de uno a tres anillos que tienen de tres a catorce miembros de anillo (p. ej., heterociclo de 3 a 14 miembros) y al menos un átomo de oxígeno, azufre, incluyendo sulfóxido y sulfona, y/o nitrógeno. En una realización, el grupo heterociclo se elige de un grupo cíclico de 5 o 6 miembros que contiene un anillo y uno o dos átomos de oxígeno y/o nitrógeno. En una realización, el grupo heterociclo es un grupo cíclico de 6 miembros que contiene un anillo y un átomo de azufre, incluyendo sulfóxido y sulfona. El heterociclo puede estar opcionalmente ligado al resto de la molécula a través de un átomo de carbono o nitrógeno. Grupos heterociclo ejemplares incluyen:



y similares.

20 El término "heterociclo opcionalmente sustituido", según se usa en la presente, por sí mismo o como parte de otro grupo significa que el heterociclo según se define anteriormente está bien sin sustituir o bien sustituido con de uno a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente de halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, alquilo opcionalmente sustituido, haloalquilo, hidroxialquilo, aralquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, alquino opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, alcoxi, ariloxi, aralquilo, alquiltio, carboxamido, sulfonamido, $-\text{CO}_2\text{R}^c$, $-\text{COR}^c$, $-\text{SO}_2\text{R}^d$, $-\text{N}(\text{R}^e)\text{COR}^f$, $-\text{N}(\text{R}^e)\text{SO}_2\text{R}^g$ o $-\text{N}(\text{R}^e)\text{C}=\text{N}(\text{R}^h)$ -amino, en donde R^c , R^d , R^e , R^f , R^g y R^h son según se definen anteriormente en relación con el alquilo opcionalmente sustituido. La sustitución se puede producir en cualquier átomo de carbono o nitrógeno disponible. Grupos heterociclo sustituidos ejemplares incluyen



y similares. Un heterociclo opcionalmente sustituido puede estar condensado a un grupo arilo para proporcionar un arilo opcionalmente sustituido según se describe anteriormente.

35 El término "alcoxi", según se usa en la presente, por sí mismo o como parte de otro grupo se refiere a un haloalquilo, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido o alquino opcionalmente sustituido enlazado a un átomo de oxígeno terminal. Grupos alcoxi ejemplares incluyen metoxi, $-\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{OC}(\text{CH}_3)_2\text{CO}_2\text{H}$ y similares.

40 El término "ariloxi", según se usa en la presente, por sí mismo o como parte de otro grupo se refiere a un arilo opcionalmente sustituido enlazado a un átomo de oxígeno terminal. Grupos ariloxi ejemplares incluyen fenoxi y similares.

45 El término "aralquilo", según se usa en la presente, por sí mismo o como parte de otro grupo se refiere a un aralquilo enlazado a un átomo de oxígeno terminal. Grupos aralquilo ejemplares incluyen benciloxi y similares.

El término "alquilitio", según se usa en la presente, por sí mismo o como parte de otro grupo se refiere a un haloalquilo, aralquilo, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido o alquino opcionalmente sustituido enlazado a un átomo de azufre terminal. Grupos alquilo ejemplares incluyen $-SCH_3$ y similares.

5 El término "halo" o "halógeno", según se usa en la presente, por sí mismo o como parte de otro grupo se refiere a fluoro, cloro, bromo o yodo. En una realización, el halo es fluoro o cloro.

10 El término "amino", según se usa en la presente, por sí mismo o como parte de otro grupo se refiere a un radical de fórmula $-NR^aR^b$ en la que R^a y R^b son independientemente hidrógeno, haloalquilo, aralquilo, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido; o R^a y R^b tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están enlazados forman un heterociclo de cuatro a siete miembros opcionalmente sustituido. Grupos amino ejemplares incluyen $-NH_2$, $-N(H)CH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-N(H)CH_2CH_3$, $-N(CH_2CH_3)_2$, $-N(H)CH_2Ph$ y similares.

15 El término "carboxamido", según se usa en la presente, por sí mismo o como parte de otro grupo se refiere a un radical de fórmula $-CO$ -amino. Grupos carboxamido ejemplares incluyen $-CONH_2$, $-CON(H)CH_3$, $-CON(H)Ph$, $-CON(H)CH_2CH_2Ph$, $-CON(CH_3)_2$, $CON(H)CHPh_2$ y similares.

20 El término "sulfonamido", según se usa en la presente, por sí mismo o como parte de otro grupo se refiere a un radical de fórmula $-SO_2$ -amino. Grupos sulfonamido ejemplares incluyen $-SO_2NH_2$, $-SO_2N(H)CH_3$, $-SO_2N(H)Ph$ y similares.

25 El término "aproximadamente", según se usa en la presente, incluye el número citado $\pm 10\%$. Así, "aproximadamente 10" significa de 9 a 11.

30 Ciertos de los compuestos de la presente divulgación pueden existir como estereoisómeros, p. ej., isómeros que difieren solamente en la disposición espacial de los átomos, incluyendo isómeros ópticos e isómeros de conformación (o confórmeros). La divulgación incluye todos los estereoisómeros, tanto como preparaciones de estereoisómeros individuales puros como preparaciones enriquecidas de cada uno y tanto las mezclas racémicas de tales estereoisómeros como los diastereoisómeros y enantiómeros individuales que se pueden separar según métodos que son muy conocidos por los expertos en la técnica.

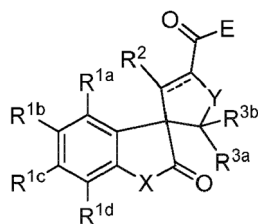
35 El término "sustancialmente libre de", según se usa en la presente, significa que el compuesto comprende menos de aproximadamente 25% de otros estereoisómeros, p. ej., diastereoisómeros y/o enantiómeros, según se establece usando métodos analíticos convencionales usados habitualmente por los expertos en la técnica. En una realización, la cantidad de otros estereoisómeros es menor de aproximadamente 24%, menor de aproximadamente 23%, menor de aproximadamente 22%, menor de aproximadamente 21%, menor de aproximadamente 20%, menor de aproximadamente 19%, menor de aproximadamente 18%, menor de aproximadamente 17%, menor de aproximadamente 16%, menor de aproximadamente 15%, menor de aproximadamente 14%, menor de aproximadamente 13%, menor de aproximadamente 12%, menor de aproximadamente 11%, menor de aproximadamente 10%, menor de aproximadamente 9%, menor de aproximadamente 8%, menor de aproximadamente 7%, menor de aproximadamente 6%, menor de aproximadamente 5%, menor de aproximadamente 4%, menor de aproximadamente 3%, menor de aproximadamente 2%, menor de aproximadamente 1% o menor de aproximadamente 0,5%.

50 Los compuestos estereoisómeramente enriquecidos que contienen aproximadamente 95% o más de un estereoisómero deseado, por ejemplo, aproximadamente 96% o más, aproximadamente 97% o más, aproximadamente 98% o más o aproximadamente 99% o más se denominan en la presente as "estereoisómeros sustancialmente puros".

55 Los compuestos estereoisómeramente enriquecidos que contienen aproximadamente 99% o más de un estereoisómero deseado se denominan en la presente "estereoisómeros puros". La pureza de cualquier compuesto estereoisómeramente enriquecido se puede determinar usando métodos analíticos convencionales tales como, por ejemplo, HPLC en fase normal, HPLC en fase inversa, HPLC quiral y 1H y ^{13}C RMN.

Compuestos

Los compuestos de Fórmula I son:



I

en donde:

5 R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} y R^{1d} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, amino, nitro, ciano, alcoxi, ariloxi, alquilo opcionalmente sustituido, haloalquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, cicloalquenilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, carboxamido y sulfonamido;

R^2 se selecciona del grupo que consiste en arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;

10 R^{3a} se selecciona del grupo que consiste en halo, alquilo opcionalmente sustituido, (cicloalquil)alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, cicloalquenilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;

R^{3b} se selecciona del grupo que consiste en halo, alquilo opcionalmente sustituido, (cicloalquil)alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, cicloalquenilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido; o

15 R^{3a} y R^{3b} tomados juntos forman un cicloalquilo de 3 a 9 miembros opcionalmente sustituido o un heterociclo de 3 a 9 miembros opcionalmente sustituido;

E se selecciona del grupo que consiste en $-OR^{26a}$ y $-NR^{26b}R^{26c}$;

R^{26a} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido y arilo opcionalmente sustituido;

20 R^{26b} es R^4 ;

R^{26c} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, aralquilo, $-SO_2R^{5b}$ y R^5 ;

25 en donde R^4 y R^5 tienen los significados que se describen posteriormente para la Fórmula II; o R^{26b} y R^{26c} tomados juntos forman un heterociclo de 4 a 9 miembros opcionalmente sustituido;

R^{5b} se selecciona del grupo que consiste en alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;

X se selecciona del grupo que consiste en O, S y NR';

Y se selecciona del grupo que consiste en O, S y NR'';

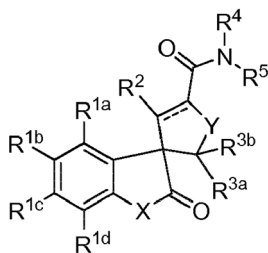
30 R' se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, aralquilo y cicloalquilo opcionalmente sustituido;

R'' se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, aralquilo y cicloalquilo opcionalmente sustituido; y

--- representa un enlace sencillo o uno doble,

35 o una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato o un profármaco de los mismos.

Se proporcionan compuestos de Fórmula II:



II

5 en los que:

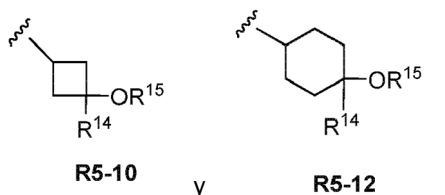
R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} y R^{1d} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, amino, nitro, ciano, alcoxi, arilo, alquilo opcionalmente sustituido, haloalquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, cicloalqueno opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, carboxamido y sulfonamido;

10 R^2 se selecciona del grupo que consiste en arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;

R^{3a} y R^{3b} tomados juntos forman cicloalquilo de 3 a 9 miembros opcionalmente sustituido;

R^4 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido;

R^5 se selecciona del grupo que consiste en:



15

R^{14} es hidrógeno o alquilo C_1-C_4 ; y

R^{15} es hidrógeno;

p es 0, 1, 2 o 3;

X se selecciona del grupo que consiste en O, S y NR';

20 Y se selecciona del grupo que consiste en O, S y NR'';

R' se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, aralquilo y cicloalquilo opcionalmente sustituido;

R'' se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, aralquilo y cicloalquilo opcionalmente sustituido; y

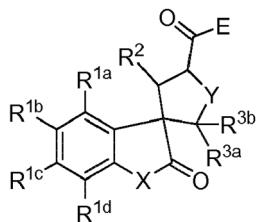
25 --- representa un enlace sencillo o uno doble,

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En otra realización, el compuesto de Fórmula II se proporciona como una mezcla de estereoisómeros, p. ej., una mezcla de diastereoisómeros y/o enantiómeros, p. ej., una mezcla racémica. En otra realización, el compuesto de

30 Fórmula II se proporciona como un solo estereoisómero.

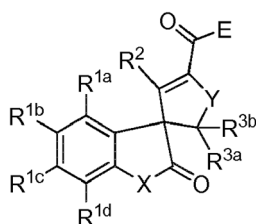
En otra realización, se proporcionan compuestos de Fórmula III:



III

- 5 en los que E es NR^4R^5 y R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , R^{1d} , R^2 , R^{3a} , R^{3b} , R^4 , R^5 , X e Y tienen los significados que se describen anteriormente para la Fórmula II o una sal farmacéuticamente de los mismos.

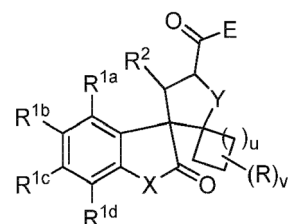
En otra realización, se proporcionan compuestos de Fórmula IV:



IV

- 10 en los que E es $-\text{NR}^4\text{R}^5$ y R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , R^{1d} , R^2 , R^{3a} , R^{3b} , R^4 , R^5 , X e Y tienen los significados que se describen anteriormente para la Fórmula II o un tautómero de los mismos o una sal farmacéuticamente de los mismos.

- 15 En otra realización, se proporcionan compuestos de Fórmula V:



V

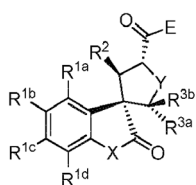
- 20 en los que E es NR^4R^5 y R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , R^{1d} , R^2 , R^4 , R^5 , X e Y tienen los significados que se describen anteriormente para la Fórmula II, u es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6, v es 0, 1, 2, 3 o 4 y cada R es independientemente halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, alquilo opcionalmente sustituido, haloalquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, aralquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, alquino opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, alcoxi, ariloxi, aralquilo, alquilo, carboxamido o sulfonamido o una sal farmacéuticamente de los mismos.

- 25 En otra realización, se proporcionan compuestos de Fórmula V en los que u es 1, 2, 3, 4, 5 o 6, cada R es independientemente alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$) y v es 0, 1 o 2 o una sal farmacéuticamente de los mismos.

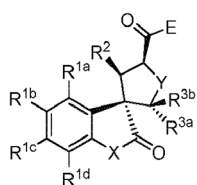
- 30 En otra realización, se proporcionan compuestos de Fórmula V en los que v es 0 y u es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6, p. ej., R^{3a} y R^{3b} de la Fórmula II se toman juntos para formar un cicloalquilo de 3 a 9 miembros no sustituido.

En otra realización, se proporcionan compuestos de Fórmula V en los que v es 0 y u es 2, 3 o 4, p. ej., R^{3a} y R^{3b} de la Fórmula II se toman juntos para formar un cicloalquilo de 5, 6 o 7 miembros no sustituido.

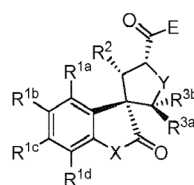
- 35 En otra realización, se proporcionan compuestos de una cualquiera de las Fórmulas VI-XXI:



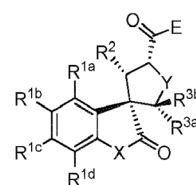
VI



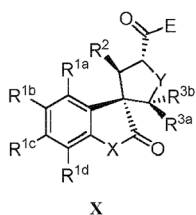
VII



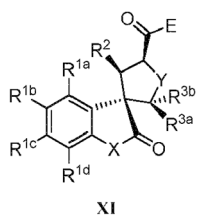
VIII



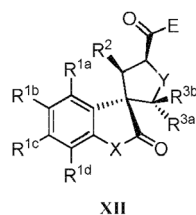
IX



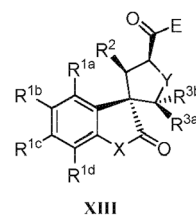
X



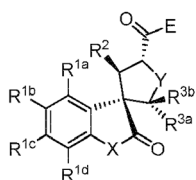
XI



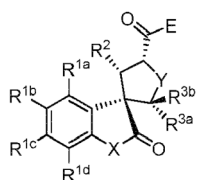
XII



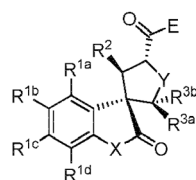
XIII



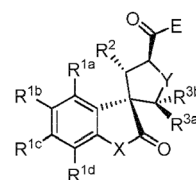
XIV



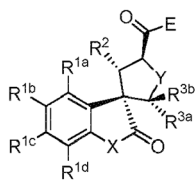
XV



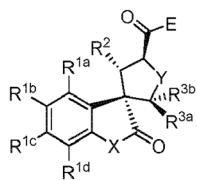
XVI



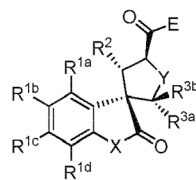
XVII



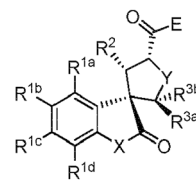
XVIII



XIX



XX



XXI

en los que E es NR^4R^5 y R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , R^{1d} , R^2 , R^{3a} , R^{3b} , R^4 , R^5 , X e Y tienen los significados que se describen anteriormente para la Fórmula II o una sal farmacéuticamente de los mismos.

En otra realización, se proporcionan compuestos de una cualquiera de las Fórmulas VI-XXI sustancialmente libres de uno o más de otros estereoisómeros. En otra realización, los compuestos de una cualquiera de las Fórmulas VI-XXI son estereoisómeros sustancialmente puros. En otra realización, los compuestos de una cualquiera de las Fórmulas VI-XXI son estereoisómeros puros.

En otra realización, se proporcionan compuestos de una cualquiera de las Fórmulas II-XXI o una sal farmacéuticamente de los mismos, en los que:

a) R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} y R^{1d} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, fluoro y cloro;

b) R^{1a} y R^{1d} son hidrógeno; R^{1b} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y fluoro; y R^{1c} se selecciona del grupo que consiste en fluoro y cloro;

c) R^2 es fenilo opcionalmente sustituido;

f) R^{3a} y R^{3b} tomados juntos forman un cicloalquilo de 3 a 9 opcionalmente sustituido;

g) E es $-\text{NR}^4\text{R}^5$ y R^4 es hidrógeno;

h) X es NH;

i) X es O;

j) X es S;

k) Y es O;

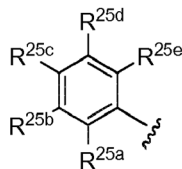
l) Y es S;

m) Y es NH; o

n) X e Y son NH;

o cualquier combinación de los mismos.

5 En otra realización, se proporcionan compuestos de una cualquiera de las Fórmulas II-XXI o una farmacéuticamente aceptable, un solvato o un profármaco de los mismos, en los que R² es un arilo opcionalmente sustituido que tiene la Fórmula R2-1:



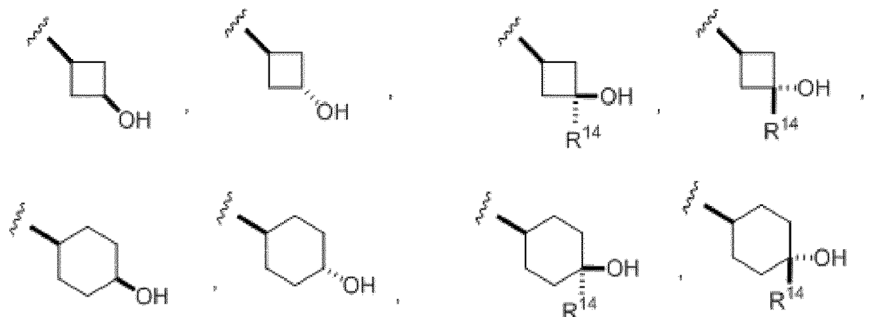
R2-1

10 y R^{25a}, R^{25b}, R^{25c}, R^{25d} y R^{25e} se selecciona cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, nitro, amino, ciano, alcoxi, alquilo opcionalmente sustituido, haloalquilo, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido. En una realización, R^{25a} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y flúor; R^{25b} es cloro; R^{25c} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y flúor; y R^{25d} y R^{25e} son hidrógeno.

15 En otra realización, se proporcionan compuestos de una cualquiera de las Fórmulas II-XXI o una sal farmacéuticamente de los mismos, en los que R² es un piridilo opcionalmente sustituido.

20 En otra realización, se proporcionan compuestos de una cualquiera de las Fórmulas II-XXI o una sal farmacéuticamente de los mismos, en los que E es -NR⁴R⁵, R⁴ es hidrógeno y R⁵ se selecciona del grupo que consiste en R5-10 y R5-12 y R¹⁴ es hidrógeno o metilo y R¹⁵ es hidrógeno.

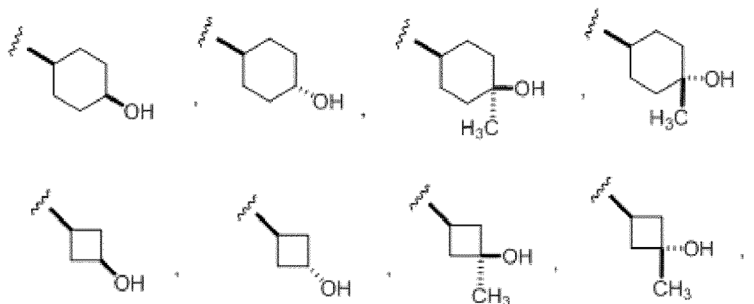
25 En otra realización, se proporcionan compuestos de una cualquiera de las Fórmulas II-XXI o una sal farmacéuticamente de los mismos, en los que E es -NR⁴R⁵, R⁴ es hidrógeno y R⁵ se selecciona del grupo que consiste en:



en donde:

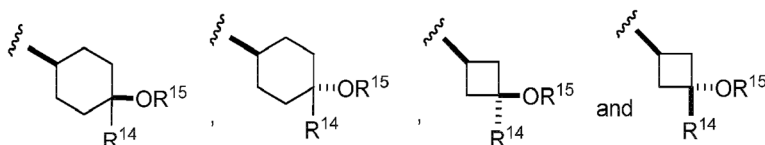
30 R¹⁴ se selecciona del grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, isopropilo y ciclopropilo.

En otra realización, se proporcionan compuestos de una cualquiera de las Fórmulas II-XXI o una sal farmacéuticamente de los mismos, en los que E es -NR⁴R⁵, R⁴ es hidrógeno y R⁵ se selecciona del grupo que consiste en:



35

En otra realización, se proporcionan compuestos de una cualquiera de las Fórmulas II-XXI o una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato o un profármaco de los mismos, en los que E es $-NR^4R^5$, R^4 es hidrógeno y R^5 se selecciona del grupo que consiste en:



en donde:

R^{14} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁-C₄; y

R^{15} es hidrógeno.

10 En otra realización, se proporcionan compuestos de una cualquiera de las Fórmulas II-XXI o una sal farmacéuticamente de los mismos, en los que X es NH e Y es NH.

En otra realización, se proporcionan compuestos de una cualquiera de las Fórmulas II-XXI o una sal farmacéuticamente de los mismos, en los que X es O e Y es NH.

15 En otra realización, se proporcionan compuestos de una cualquiera de las Fórmulas II-XXI o una sal farmacéuticamente de los mismos, en los que X es S e Y es NH.

20 En compuestos de una cualquiera de las Fórmulas II-IV o VI-XXI o una sal farmacéuticamente de los mismos, R^{3a} y R^{3b} se toman juntos para formar un anillo de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo opcionalmente sustituido. En una realización, el sustituyente opcional es alquilo (C₁-C₄). En otra realización, el anillo de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo no está sustituido.

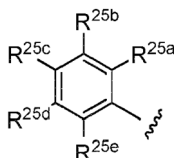
25 En otra realización, se proporcionan compuestos de una cualquiera de las Fórmulas II-XXI o una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato o un profármaco de los mismos, en los que R^{1a} y R^{1d} son hidrógeno, R^{1b} y R^{1c} se selecciona cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, cloro y fluro y R^2 es R2-1 en los que R^{25a} , R^{25b} , R^{25c} , R^{25d} y R^{25e} se selecciona cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, cloro y fluro.

30 En otra realización, se proporcionan compuestos que tienen una cualquiera de las Fórmulas VI-XXI o una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato o un profármaco de los mismos, en los que:

E es NR^4R^5 ;

R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} y R^{1d} se selecciona cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, fluoro y cloro;

R^2 es:



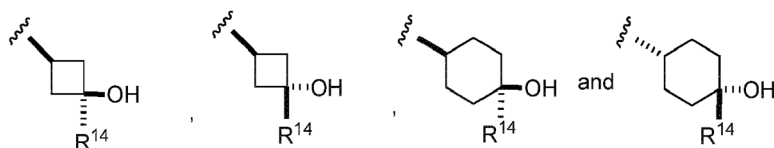
en donde:

R^{25a} , R^{25b} , R^{25c} , R^{25d} y R^{25e} se selecciona cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, fluoro y cloro;

R^{3a} y R^{3b} se toman juntos para formar un cicloalquilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido;

40 R^4 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido;

R^5 se selecciona del grupo que consiste en:



en donde:

R^{14} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_1 - C_4 opcionalmente sustituido;

X se selecciona del grupo que consiste en O, S y NR' ;

5 Y se selecciona del grupo que consiste en O, S y NR'' ;

R' se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_1 - C_4 opcionalmente sustituido; y

R'' se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_1 - C_4 opcionalmente sustituido,

en donde los compuestos están sustancialmente libres de uno o más de otros estereoisómeros.

10 En otra realización, se proporcionan compuestos que tienen una cualquiera de las Fórmulas VI-XXI o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en los que:

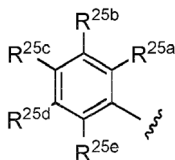
E es NR^4R^5 ;

R^{1a} es hidrógeno;

R^{1b} , R^{1c} y R^{1d} se selecciona cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, fluro y cloro;

R^2 es:

15



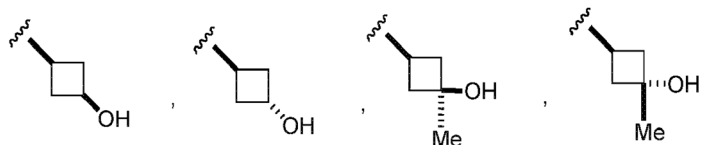
en donde:

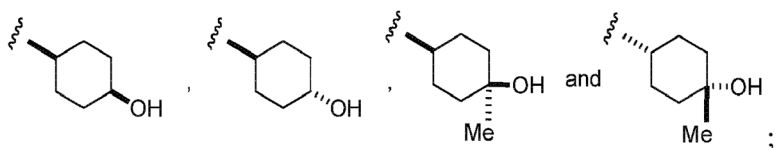
R^{25a} , R^{25b} , R^{25c} , R^{25d} y R^{25e} se selecciona cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, fluro y cloro;

o R^{3a} y R^{3b} tomados juntos forman un anillo de ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo;

20 R^4 es hidrógeno;

R^5 se selecciona del grupo que consiste en:



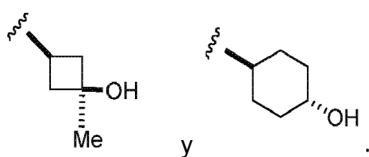


y

X e Y son NH,

en donde los compuestos están sustancialmente libres de uno o más de otros estereoisómeros.

- 5 En otra realización, se proporcionan compuestos que tienen una cualquiera de las Fórmulas VI-XXI o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en los que E es NR^4R^5 , R^4 es hidrógeno y R^5 se selecciona del grupo que consiste en:



10

en donde el compuesto está sustancialmente libre de uno o más de otros estereoisómeros.

En otra realización, se proporcionan compuestos que tienen la Fórmula VI o una sal farmacéuticamente de los mismos, en donde los compuestos son estereoisómeros sustancialmente puros.

15

En otra realización, se proporcionan compuestos que tiene la Fórmula XVIII o una sal farmacéuticamente de los mismos, en donde los compuestos son estereoisómeros sustancialmente puros.

20

En otra realización, se proporcionan compuestos que tienen la Fórmula XVI o una sal farmacéuticamente de los mismos, en donde los compuestos son estereoisómeros sustancialmente puros.

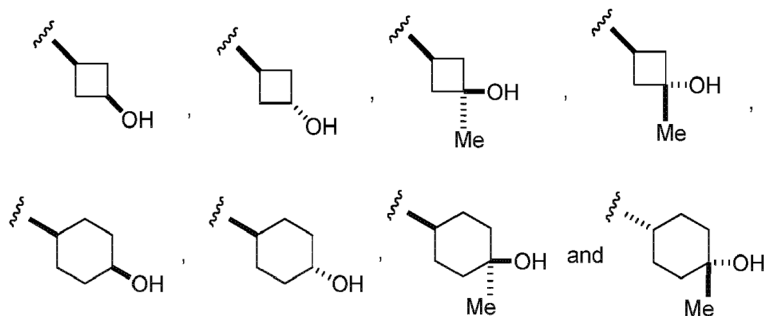
En otra realización, se proporcionan compuestos que tienen la Fórmula XVI o una sal farmacéuticamente de los mismos, en los que:

E es NR^4R^5 ;

25 R^4 es hidrógeno;

X e Y son NH;

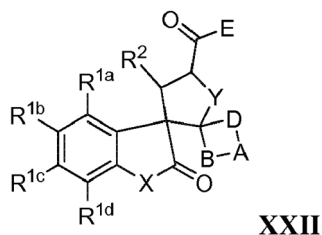
R^{3a} y R^{3b} tomados juntos forman un anillo de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$; y R^5 se selecciona del grupo que consiste en:



30

en donde los compuestos son estereoisómeros sustancialmente puros.

En otra realización, se proporcionan compuestos de la Fórmula XXII:



5 en los que:

R^{1a} , R^{1b} , R^{1e} , R^{1d} , R^2 , X e Y tienen los significados que se describen anteriormente para la Fórmula II y E es $-NR^4R^5$;

A es $CR^{27a}R^{27b}$;

10 R^{27a} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, amino, nitro, ciano, alcoxi, ariloxi, alquilo opcionalmente sustituido, haloalquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, cicloalqueno opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, carboxamido, sulfonamido y $-CO_2R^{31}$;

R^{27b} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo opcionalmente sustituido; o

R^{27a} y R^{27b} tomados juntos forman un cicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido o un heterociclo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido;

15 B es $-(CR^{29a}R^{29b})_w-$;

D es $-(CR^{30a}R^{30b})_x-$;

20 cada R^{29a} , R^{29b} , R^{30a} y R^{30b} se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, alquilo opcionalmente sustituido, haloalquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, aralquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, alquino opcionalmente sustituido, alquino opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, alcoxi, ariloxi, aralquilo, alquilo, carboxamido y sulfonamido;

R^{31} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido y arilo opcionalmente sustituido;

w es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 o 8; y

25 x es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 o 8;

con la condición de que la suma de w más x sea 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7, o una sal farmacéuticamente de los mismos.

30 En otra realización, se proporcionan compuestos de Fórmula XXII como un solo estereoisómero, o una sal farmacéuticamente de los mismos.

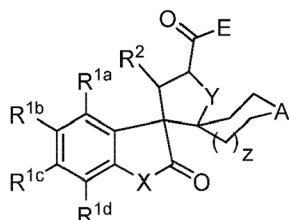
En otra realización, se proporcionan compuestos de Fórmula XXII en los que w es 1, 2 o 3, x es 1, 2 o 3 y cada R^{29a} , R^{29b} , R^{30a} y R^{30b} es independientemente hidrógeno o alquilo (C_1-C_4), o una sal farmacéuticamente de los mismos.

35 En otra realización, se proporcionan compuestos de Fórmula XXII en los que w es 1, 2 o 3, x es 1, 2 o 3, cada R^{29a} , R^{29b} , R^{30a} y R^{30b} es independientemente hidrógeno o alquilo (C_1-C_4) y A es $CR^{27a}R^{27b}$ o una sal farmacéuticamente de los mismos.

40 En otra realización, se proporcionan compuestos de Fórmula XXII en los que w es 1, 2 o 3, x es 1, 2 o 3, cada R^{29a} , R^{29b} , R^{30a} y R^{30b} es independientemente hidrógeno o alquilo (C_1-C_4), A es $CR^{27a}R^{27b}$ y R^{27a} y R^{27b} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo, o una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato o un profármaco de los mismos.

En otra realización, se proporcionan compuestos de Fórmula XXII en los que w es 1, 2 o 3, x es 1, 2 o 3, cada R^{29a} , R^{29b} , R^{30a} y R^{30b} es independientemente hidrógeno o alquilo (C_1 - C_4), A es $CR^{27a}R^{27b}$ y R^{27a} y R^{27b} son hidrógeno, o una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato o un profármaco de los mismos.

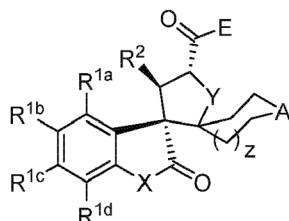
5 En otra realización, se proporcionan compuestos de Fórmula XXIII:



XXIII

10 en los que R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , R^{1d} , R^2 , X e Y tienen los significados que se describen anteriormente para la Fórmula II, A y E tienen los significados que se describen anteriormente para la Fórmula XXII y z es 0, 1 o 2, o una sal farmacéuticamente de los mismos.

En otra realización, se proporcionan compuestos de Fórmula XXIV:

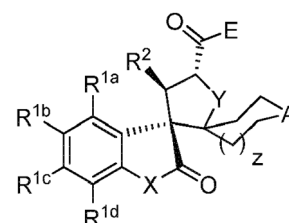


XXIV

15 en los que R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , R^{1d} , R^2 , X e Y tienen los significados que se describen anteriormente para la Fórmula II, A y E tienen los significados que se describen anteriormente para la Fórmula XXII y z tiene el significado que se describe anteriormente para la Fórmula XXIII, o una sal farmacéuticamente de los mismos.

20

En otra realización, se proporcionan compuestos de Fórmula XXV:



XXV

25 en los que R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , R^{1d} , R^2 , X e Y tienen los significados que se describen anteriormente para la Fórmula II, A y E tienen los significados que se describen anteriormente para la Fórmula XXII y z tiene el significado que se describe anteriormente para la Fórmula XXIII, o una sal farmacéuticamente de los mismos.

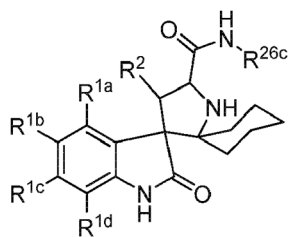
30 En otra realización, se proporcionan compuestos de una cualquiera de las Fórmulas XXIII-XXV en los que A es CHR^{27a} , o una sal farmacéuticamente de los mismos.

35 En otra realización, se proporcionan compuestos de una cualquiera de las Fórmulas XXIII-XXV en los que A es CHR^{27a} y R^{27a} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, amino, alcoxi, alquilo opcionalmente sustituido, haloalquilo, heteroarilo sustituido, carboxamido, sulfonamido y $-CO_2H$, o una sal farmacéuticamente de los mismos.

En otra realización, se proporcionan compuestos de una cualquiera de las Fórmulas XXIII-XXV en los que A es CH_2 , o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

40 En otra realización, se proporcionan compuestos de una cualquiera de las Fórmulas XXIII-XXV en los que A es CH_2 y z es 1, o una sal farmacéuticamente de los mismos.

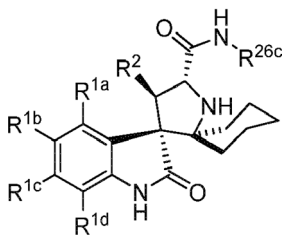
En otra realización, se proporcionan compuestos de Fórmula XXVI:



XXVI

en los que R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{1d} y R² tienen los significados que se describen anteriormente para la Fórmula II, R^{26c} es R⁵ según se describe anteriormente para la Fórmula II, o una sal farmacéuticamente de los mismos.

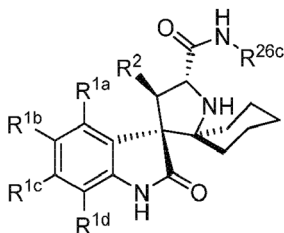
5 En otra realización, se proporcionan compuestos de Fórmula XXVII:



XXVII

10 en los que R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{1d} y R² tienen los significados que se describen anteriormente para la Fórmula II, R^{26c} es R⁵ según se describe anteriormente para la Fórmula II, o una sal farmacéuticamente de los mismos.

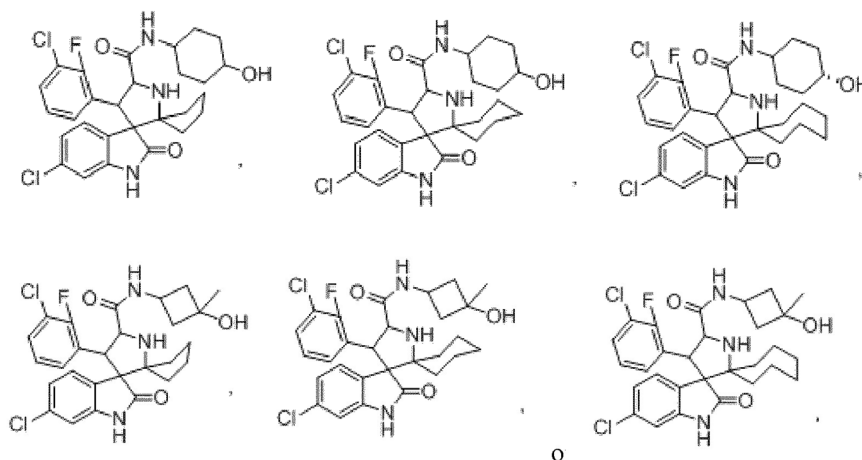
En otra realización, se proporcionan compuestos de Fórmula XXVIII:



XXVIII

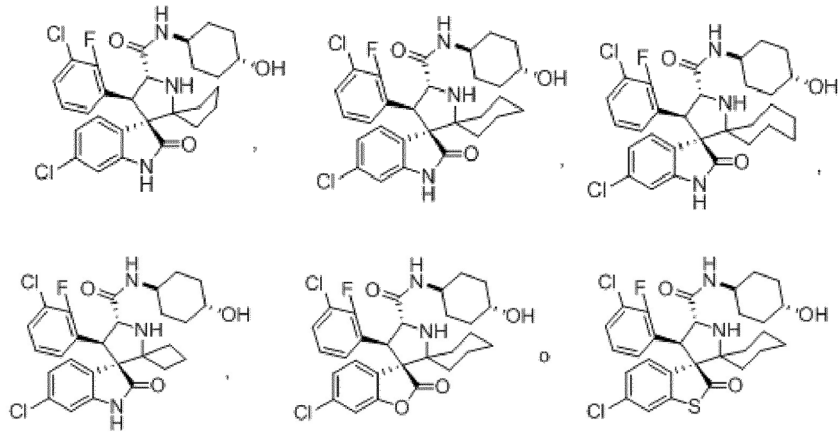
15 en los que R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{1d} y R² tienen los significados que se describen anteriormente para la Fórmula II, R^{26c} es R⁵ según se describe anteriormente para la Fórmula II, o una sal farmacéuticamente de los mismos.

20 En otra realización, se proporcionan compuestos de Fórmula II que tienen la estructura:



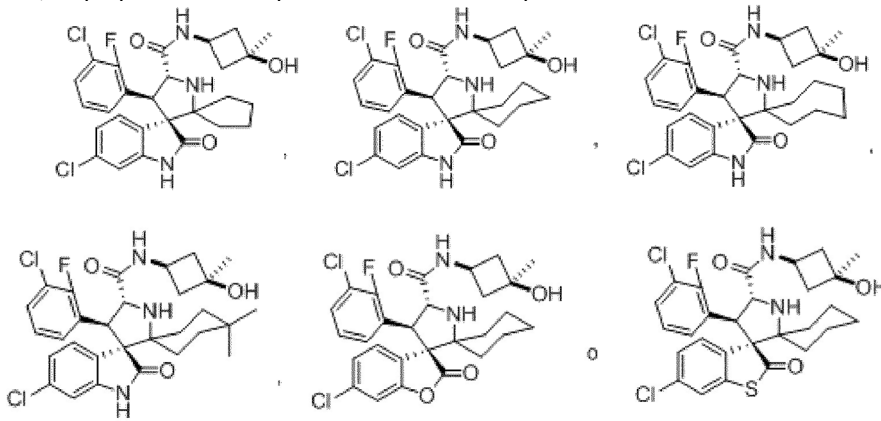
25 o estereoisómeros de los mismos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En otra realización, se proporcionan compuestos de Fórmula II que tienen la estructura:



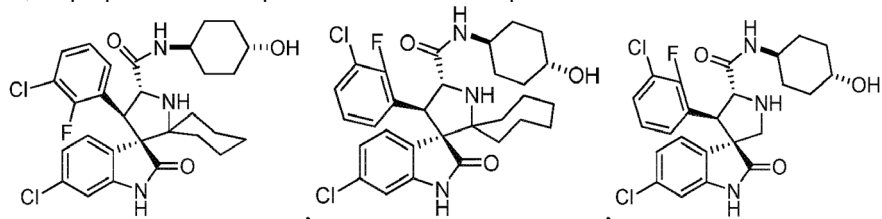
5 o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En otra realización, se proporcionan compuestos de Fórmula II que tienen la estructura:

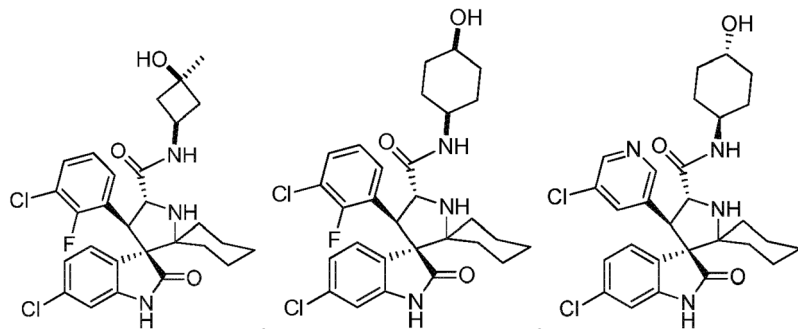


10 o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En otra realización, se proporcionan compuestos de Fórmula II que tienen la estructura:



15 o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

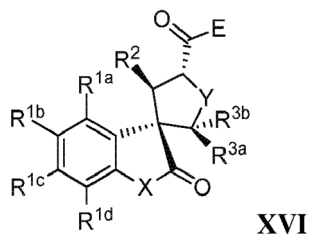


o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

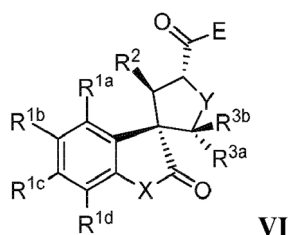
En otra realización, se proporcionan compuestos de Fórmula II que tienen la estructura:

20 o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En otra realización, la divulgación proporciona un método para preparar un compuesto que tiene la Fórmula XVI:



en el que R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , R^{1d} , R^2 , R^{3a} , R^{3b} tienen los significados que se describen anteriormente para la Fórmula II, X e Y son NH y E es NR^4R^5 . En otra realización, el método para preparar un compuesto que tiene la Fórmula XVI comprende dejar que un compuesto que tiene la Fórmula VI:



se isomeric hasta un compuesto que tiene la Fórmula XVI.

En otra realización, el método para preparar un compuesto que tiene la Fórmula XVI comprende disolver un compuesto que tiene la Fórmula VI en un disolvente o una mezcla de disolventes.

En otra realización, el método para preparar un compuesto que tiene la Fórmula XVI comprende:

a) disolver un compuesto que tiene la Fórmula VI en un disolvente o una mezcla de disolventes.

b) dejar que el compuesto que tiene la Fórmula VI se isomeric hasta un compuesto que tiene la Fórmula XVI.

En otra realización, el método para preparar un compuesto que tiene la Fórmula XVI comprende:

a) dejar que el compuesto que tiene la Fórmula VI se isomeric hasta un compuesto que tiene la Fórmula XVI; y

b) aislar el compuesto que tiene la Fórmula XVI sustancialmente libre del compuesto que tiene la Fórmula VI y uno o más de otros estereoisómeros.

En otra realización, el método para preparar un compuesto que tiene la Fórmula XVI comprende:

a) disolver un compuesto que tiene la Fórmula VI en un disolvente o una mezcla de disolventes;

b) dejar que el compuesto que tiene la Fórmula VI se isomeric hasta un compuesto que tiene la Fórmula XVI; y

c) aislar el compuesto que tiene la Fórmula XVI sustancialmente libre del compuesto que tiene la Fórmula VI y uno o más de otros estereoisómeros.

En otra realización, el disolvente se selecciona del grupo que consiste en acetonitrilo, metanol, acetato de etilo y agua o una mezcla de los mismos.

En otra realización, la isomerización se lleva a cabo a un pH de menos de 7, p. ej., a un pH de aproximadamente 6, aproximadamente 5, aproximadamente 4, aproximadamente 3, aproximadamente 2 o aproximadamente 1. En una realización, la isomerización se lleva a cabo a un pH de aproximadamente 7. En una realización, la isomerización se lleva a cabo a un pH de más de 7, p. ej., a un pH de aproximadamente 8, aproximadamente 9, aproximadamente 10, aproximadamente 11, aproximadamente 12 o aproximadamente 13.

En otra realización, la isomerización se lleva a cabo a un en presencia de un ácido, p. ej., ácido trifluoroacético o ácido acético.

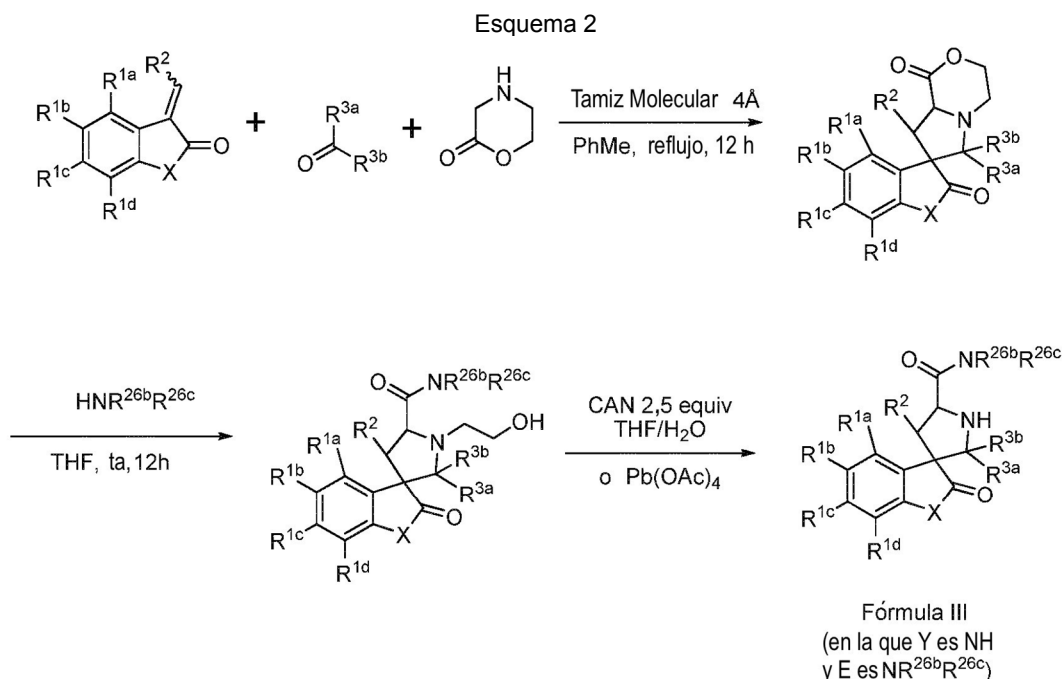
En una realización, la isomerización se lleva a cabo en presencia de una base, p. ej., NaHCO_3 .

En otra realización, la isomerización se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente 20°C a aproximadamente 100°C , p. ej., a una temperatura de aproximadamente 20°C a aproximadamente 70°C , p. ej., a una temperatura de aproximadamente 45°C a aproximadamente 65°C . En una realización, la isomerización se lleva a cabo a aproximadamente temperatura ambiente, p. ej., a aproximadamente 20°C . En una realización la isomerización se lleva a cabo por encima de temperatura ambiente, p. ej., a aproximadamente 25°C , a aproximadamente 30°C , aproximadamente 35°C , aproximadamente 40°C , aproximadamente 45°C , aproximadamente 50°C , aproximadamente 55°C , aproximadamente 60°C , aproximadamente 65°C , aproximadamente 70°C , aproximadamente 75°C , aproximadamente 80°C , aproximadamente 85°C , aproximadamente 90°C , aproximadamente 95°C o aproximadamente 100°C .

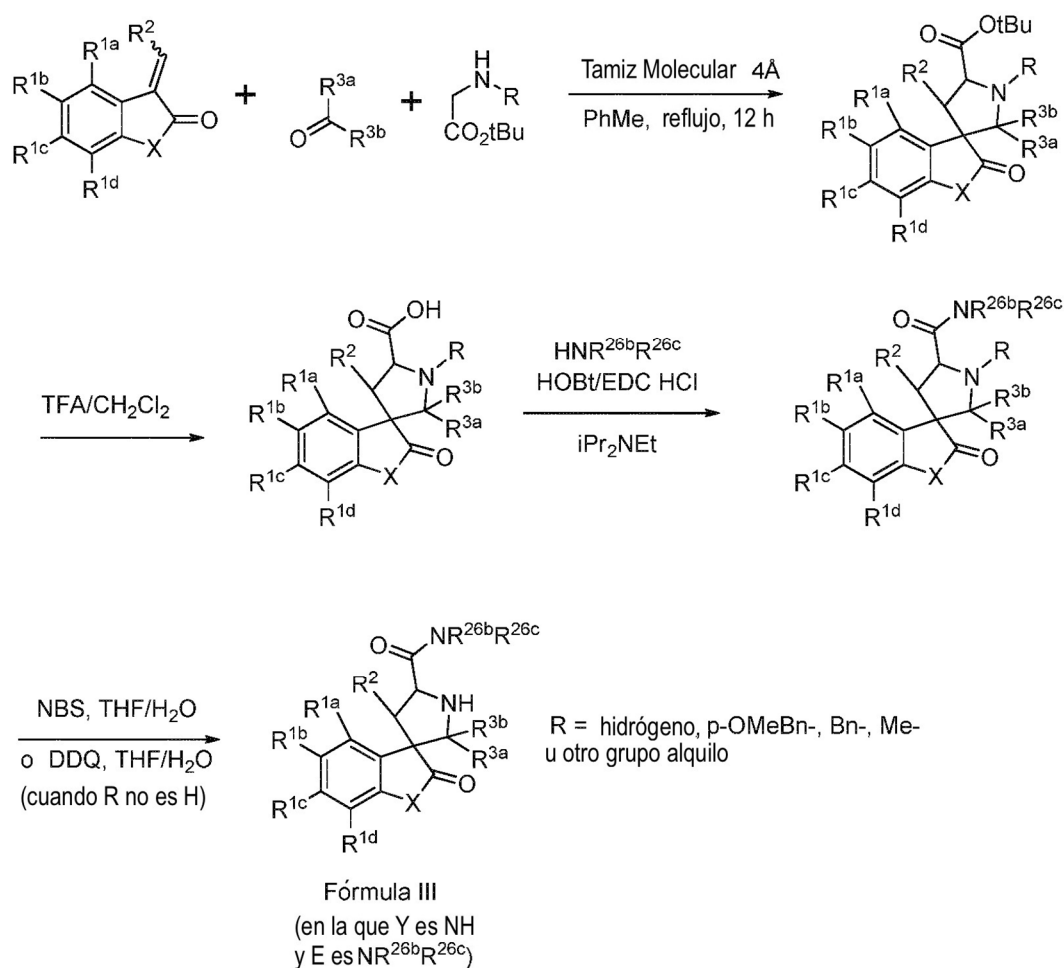
En otra realización, la isomerización se lleva a cabo aproximadamente durante un período de tiempo entre aproximadamente 0,5 horas y aproximadamente 2 semanas, p. ej., durante aproximadamente 1 hora, aproximadamente 3 horas, aproximadamente 6 horas, aproximadamente 12 horas, aproximadamente 1 día, aproximadamente 2 días, aproximadamente 3 días, aproximadamente 4 días, aproximadamente 5 días, aproximadamente 6 días o aproximadamente 1 semana. El período de tiempo necesario para que se produzca la isomerización puede depender de una variedad de factores incluyendo la estructura química de la Fórmula VI, el disolvente o disolventes, la temperatura y/o el pH.

Los compuestos proporcionados en la presente se entenderán mejor en relación con los siguientes esquemas sintéticos que ilustran los métodos mediante los que se pueden preparar los compuestos proporcionados en la presente. Las materias primas se pueden obtener a partir de fuentes comerciales o se pueden preparar mediante métodos bibliográficos bien establecidos conocidos por los expertos normales en la técnica. Será evidente para un experto normal en la técnica que los compuestos definidos anteriormente se pueden sintetizar mediante la sustitución de los reactivos y agentes apropiados en las síntesis mostradas posteriormente.

Los compuestos de Fórmula III en los que Y es NH y E es $-\text{NR}^{26b}\text{R}^{26c}$ se pueden sintetizar como se describe en los Esquemas 2 y 3, donde R^{26b} es R4 y R^{26c} es R5.

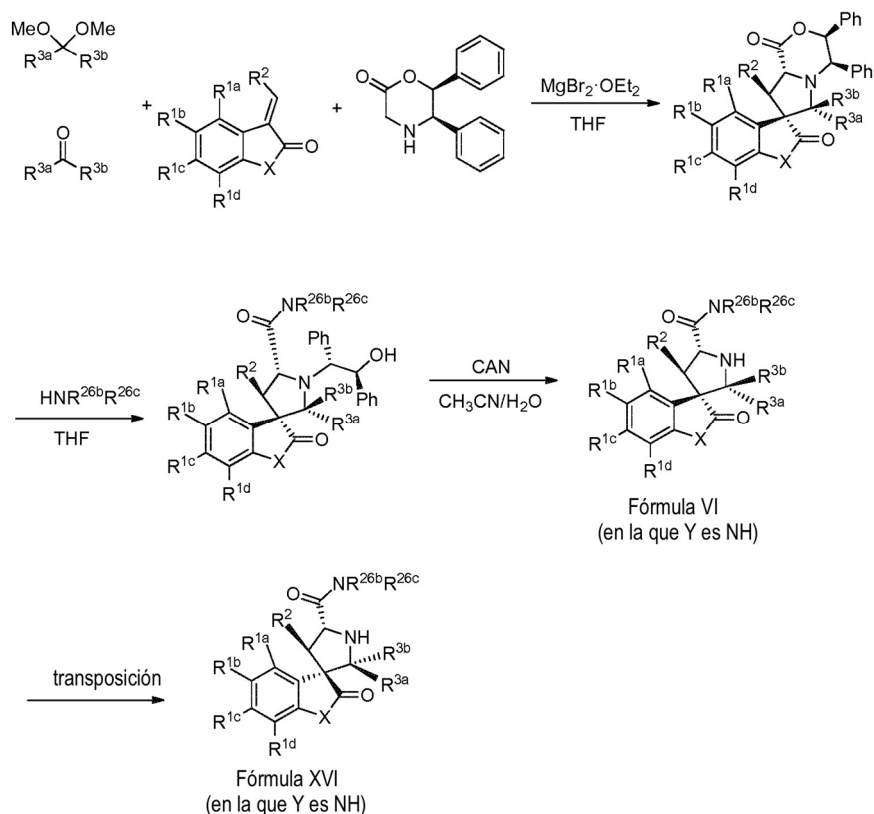


Esquema 3



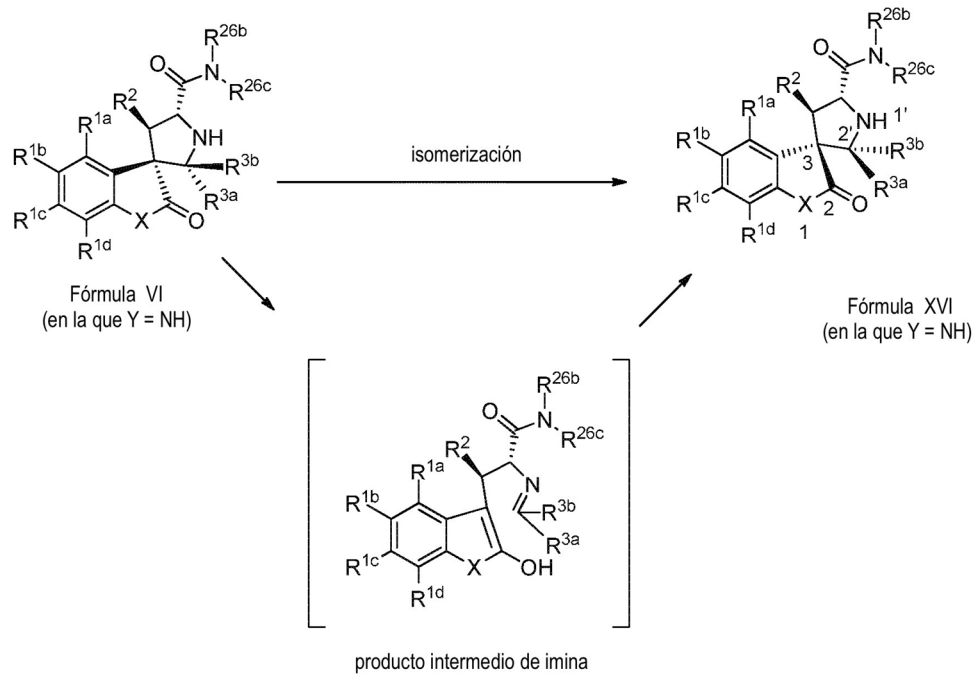
- Los compuestos de Fórmula III se pueden separar mediante métodos de resolución quirales muy conocidos en la técnica, p. ej., cromatografía en columna quiral, para dar los compuestos de las Fórmulas VI-XXI. Columnas quirales adecuadas para el uso en resoluciones quirales incluyen, por ejemplo, las columnas quirales Daicel CHIRALCEL[®] OD-H, Daicel CHIRAKPAK[®] AD-H y Regis Technologies ULMO. También son posibles otros métodos de resolución quirales. Los compuestos de las Fórmulas VI-XXI también se pueden preparar mediante métodos sintéticos asimétricos. Por ejemplo, los compuestos de Fórmula VI, en los que Y es NH y E es NR^{26b}R^{26c}, se pueden sintetizar al usar una cicloadición 1,3-dipolar asimétrica como la etapa clave que se describe previamente (Véanse las Patentes de EE. UU. N° 7.759.383 B2 y 7.737.174 B2 y Ding y cols., *J. Am. Chem. Soc.* 127:10130-10131 (2005)). Los compuestos de Fórmula VI pueden sufrir isomerización en solución para dar compuestos de Fórmula XVI.

Esquema 4

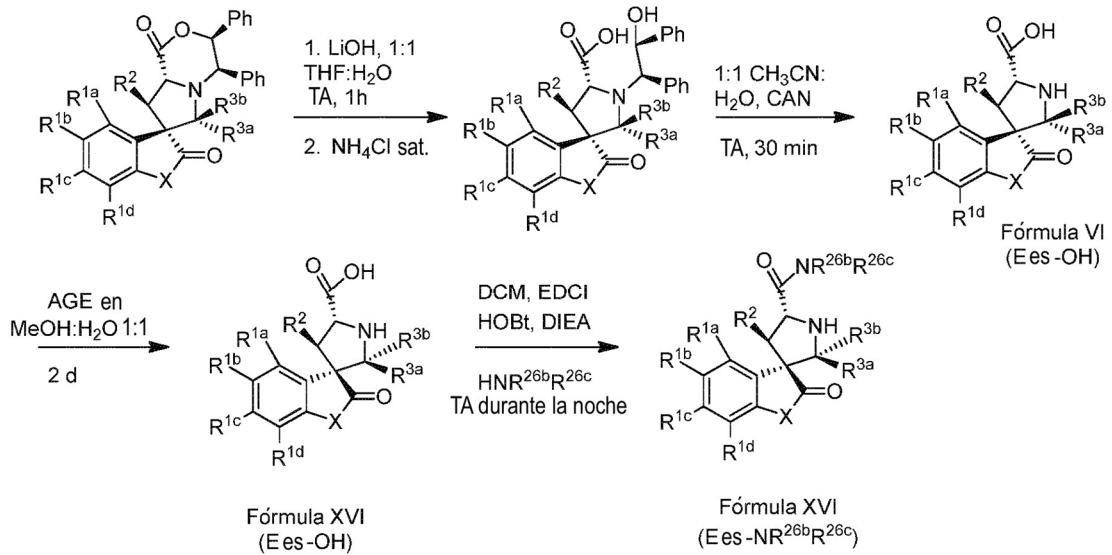


- 5 Sin pretender limitarse por una teoría, la isomerización de la Fórmula VI hasta a Fórmula XVI puede implicar la formación del producto intermedio de imina mostrado en el Esquema 5. Los compuestos de Fórmula XVI pueden ser menos propensos a isomerizarse, p. ej., puede ser químicamente más estables, que los compuestos de Fórmula VI. Además, el aislamiento y la purificación de los compuestos de Fórmula XVI se pueden mejorar cuando R^{3a} y R^{3b} son iguales, p. ej., R^{3a} y R^{3b} son metilo, R^{3a} y R^{3b} tomados juntos forman un anillo de ciclohexilo, debido a que la posición 2' del anillo de pirrolidina no es un centro asimétrico y el número de posibles productos de isomerización de Fórmula VI se reduce. Métodos generales para preparar compuestos proporcionados en la presente divulgación se muestran en los Esquemas 4-8, donde R^{26b} es R4 y R^{26c} es R5.
- 10

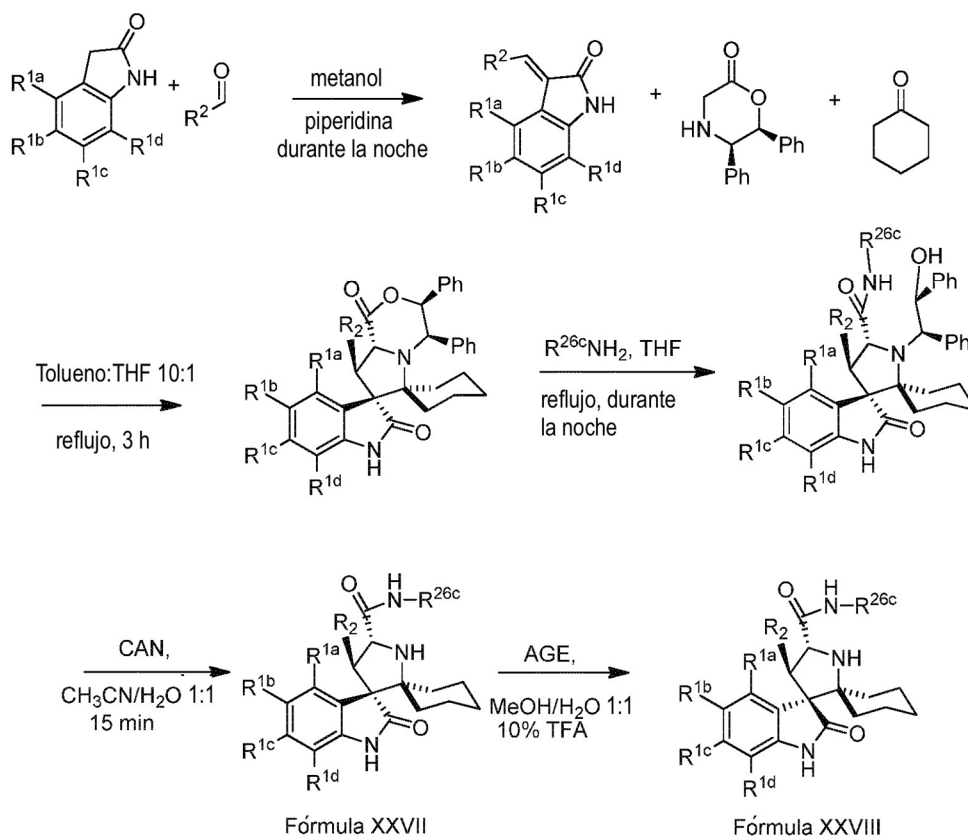
Esquema 5



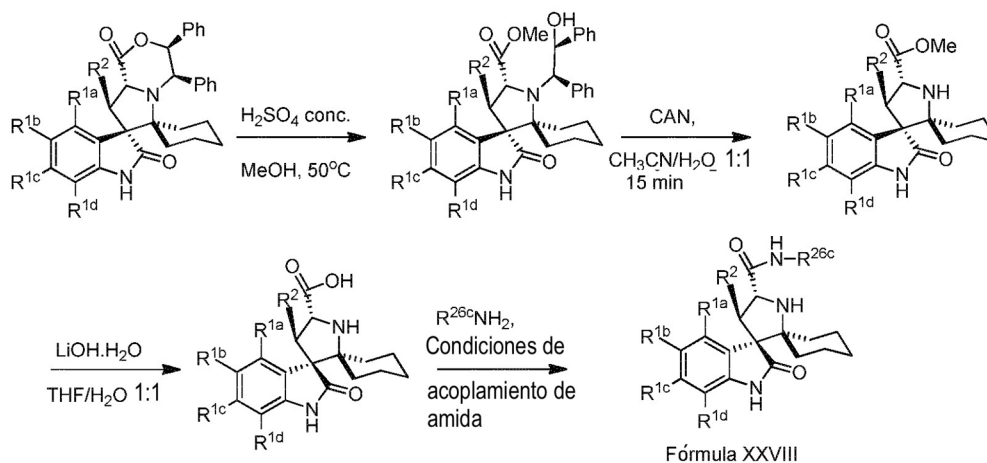
Esquema 6



Esquema 7



Esquema 8



5 Métodos

La presente divulgación contempla que la exposición de animales que sufren cáncer a cantidades terapéuticamente eficaces de fármaco o fármacos (p. ej., moléculas pequeñas) que incrementan la función o las funciones de p53 y proteínas relacionadas con p53 (p. ej., p63, p73) inhibe el crecimiento de células cancerosas o células de soporte. Los compuestos proporcionados en la presente inhiben la interacción entre p53 o proteínas relacionadas con p53 y MDM2 o proteínas relacionadas con MDM2 (p. ej., MDMX). Inhibir la interacción entre p53 o proteínas relacionadas con p53 y MDM2 o proteínas relacionadas con MDM2 inhibe el crecimiento de células cancerosas o células de soporte y/o hace que estas células sean una población más sensible a la actividad inductora de la muerte celular de

fármacos terapéuticos contra el cáncer o radioterapias. En una realización, los inhibidores proporcionados en la presente prolongan la semivida de p53 al interferir con la interacción p53-MDM2 que normalmente promovería la degradación de p53. Los compuestos proporcionados en la presente satisfacen una necesidad no cumplida para el tratamiento de múltiples tipos de cáncer, bien cuando se administran como una monoterapia para inducir la senescencia, la inhibición del crecimiento celular, la apoptosis y/o la interrupción del ciclo celular en células cancerosas o bien cuando se administran en una relación temporal con un agente o agentes adicionales, tales como otros fármacos terapéuticos contra el cáncer o radioterapias que inducen la muerte celular o alteran el ciclo celular (terapias combinadas), a fin de hacer a una mayor proporción de las células cancerosas o células de soporte sensible a la ejecución del programa apoptótico en comparación con la proporción correspondiente en un animal tratado solamente con el fármaco terapéutico contra el cáncer o la radioterapia.

En una realización, el tratamiento de pacientes con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos que tienen las Fórmulas II-XXVIII y uno o más agentes anticancerosos produce una actividad antitumoral y un efecto clínico mayores en tales pacientes en comparación con los tratados con el compuesto o los fármacos anticancerosos/la radiación solo. Dicho de otro modo, debido a que los compuestos proporcionados en la presente pueden disminuir el umbral apoptótico de células que expresan p53 o una proteína relacionada con p53, la proporción de células que ejecutan satisfactoriamente el programa apoptótico en respuesta a la actividad inductora de la apoptosis de fármacos/radiación anticancerosos se incrementará cuando se usen en combinación con uno o más de los compuestos proporcionados en la presente. Alternativamente, los compuestos que tienen las Fórmulas II-XXVIII se pueden usar para permitir la administración de una dosis inferior y por lo tanto menos tóxica y más tolerable de un fármaco anticanceroso y/o radiación para producir una respuesta tumoral/un beneficio clínico iguales que la dosis convencional del fármaco anticanceroso/la radiación solos. Puesto que las dosis para fármacos anticancerosos y tratamientos por radiación aprobados son conocidas, los compuestos, las composiciones y los métodos proporcionados en la presente se pueden usar con uno o más fármacos anticancerosos y/o tratamiento por radiación aprobados. Además, puesto que los compuestos que tienen las Fórmulas II-XXVIII pueden actuar, al menos en parte, al estimular las actividades proapoptóticas y/o inhibitoras del ciclo celular de p53 y proteínas relacionadas con p53, la exposición de células cancerosas y células de soporte a cantidades terapéuticamente eficaces de estos compuestos se puede ligar temporalmente para coincidir con los intentos de las células de ejecutar el programa apoptótico en respuesta al fármaco anticanceroso o la radioterapia. Así, en una realización, administrar los compuestos o las composiciones farmacéuticas proporcionados en la presente en combinación con otros fármacos anticancerosos conocidos proporciona prácticas terapéuticas especialmente eficaces.

En una realización, los inhibidores de la interacción entre p53 o proteínas relacionadas con p53 y MDM2 y proteínas relacionadas con MDM2 que tienen las Fórmulas II-XXVIII pueden proteger a las células normales (p. ej., no hiperproliferativas) de los efectos tóxicos de ciertos agentes quimioterapéuticos y radiación, posiblemente a través de la capacidad de los inhibidores para inducir la interrupción del ciclo celular de células normales. Por ejemplo, los inhibidores proporcionados en la presente pueden provocar la interrupción del ciclo celular en células que comprenden p53 silvestre o funcional (y/o proteínas relacionadas con p53 silvestres o funcionales) mientras que no tienen o tienen menos efecto sobre células cancerosas que comprenden p53 mutada, sometida a eliminación o de otro modo no funcional o menos funcional (y/o proteínas relacionadas con p53 mutadas, sometidas a eliminación o de otro modo no funcionales o menos funcionales). Este efecto protector diferencial puede permitir un tratamiento más eficaz del cáncer al permitir el uso de dosis superiores o tratamientos más prolongados de agentes o tratamientos quimioterapéuticos sin incrementar los efectos secundarios tóxicos de tal tratamiento cuando se administren en combinación con los inhibidores proporcionados en la presente.

También se proporcionan en la presente métodos para usar los compuestos que tienen las Fórmulas II-XXVIII para sensibilizar a las células a un agente o agentes adicionales, tales como inductores de la senescencia, la apoptosis y/o la interrupción del ciclo celular. Los compuestos que tienen las Fórmulas II-XXVIII también se pueden usar para proporcionar quimioprotección de células normales a través de la inducción de la interrupción del ciclo celular antes del tratamiento con agentes quimioterapéuticos. En una realización, se proporcionan métodos para hacer a una célula normal resistente a agentes o tratamientos quimioterapéuticos, que comprenden poner en contacto la célula con uno o más compuestos que tienen las Fórmulas II-XXVIII. En otra realización, se proporcionan métodos para proteger a células normales en un animal que tiene una enfermedad hiperproliferativa de los efectos secundarios tóxicos de agentes o tratamientos quimioterapéuticos, que comprenden administrar al animal un compuesto que tiene las Fórmulas II-XXVIII. También se proporcionan en la presente métodos para el tratamiento, la mejora o la prevención de trastornos, efectos secundarios o afecciones provocados por la administración de agentes quimioterapéuticos a células normales, que comprenden administrar a un animal sometido a quimioterapia un compuesto que tiene las Fórmulas II-XXVIII. Ejemplos de tales trastornos y afecciones provocados por quimioterapia incluyen, sin limitación, mucositis, estomatitis, xerostomía, trastornos gastrointestinales y alopecia.

Los compuestos que tienen las Fórmulas II-XXVIII son útiles para el tratamiento, la mejora o la prevención de trastornos, tales como los reactivos a la inducción de la muerte celular apoptótica, p. ej., trastornos caracterizados por la desregulación de la apoptosis, incluyendo enfermedades hiperproliferativas tales como cáncer. En una realización, estos compuestos se pueden usar para tratar, mejorar o prevenir cáncer que se caracteriza por la resistencia a terapias contra el cáncer (p. ej., las células cancerosas que son quimiorresistentes, radiorresistentes, resistentes a hormonas y similares). En otra realización, estos compuestos se pueden usar para tratar enfermedades

hiperproliferativas caracterizadas por la expresión de p53 o proteínas relacionadas con p53 funcionales. En otra realización, estos compuestos se pueden usar para proteger a las células normales (p. ej., no hiperproliferativas) de los efectos tóxicos de agentes y tratamientos quimioterapéuticos mediante la inducción de la interrupción del ciclo celular en esas células.

5 En una realización, los compuestos que tienen las Fórmulas II-XXVIII inducen la interrupción del ciclo celular y/o la apoptosis y también potencian la inducción de la interrupción del ciclo celular y/o la apoptosis, bien solos o bien en respuesta a señales inductoras de la apoptosis adicionales. Por lo tanto, se contempla que estos compuestos sensibilicen a las células a la inducción de la interrupción del ciclo celular y/o la apoptosis, incluyendo células que
10 son resistentes a tales estímulos inductores. Al inhibir la interacción entre p53 o proteínas relacionadas con p53 y MDM2 o proteínas relacionadas con MDM2, estos compuestos se pueden usar para inducir la apoptosis en cualquier trastorno que se pueda tratar, mejorar o prevenir mediante la inducción de la apoptosis. En una realización, los compuestos que tienen las Fórmulas II-XXVIII se pueden usar para inducir la apoptosis en células que comprenden
15 p53 o proteínas relacionadas con p53 funcionales.

En otra realización, la divulgación trata de modular la apoptosis con compuestos que tienen las Fórmulas II-XXVIII en combinación con uno o más agentes moduladores de la apoptosis adicionales, p. ej., agentes anticancerosos. Ejemplos de agentes moduladores de la apoptosis incluyen, pero no se limitan a, Fas/CD95, TRAMP, TNF RI, DR1,
20 DR2, DR3, DR4, DR5, DR6, FADD, RIP, TNF α , ligando Fas, TRAIL, anticuerpos para TRAIL-R1 o TRAIL-R2, Bcl-2, p53, BAX, BAD, Akt, CAD, PI3 cinasa, PP1 y proteínas de caspasa. También se incluyen otros agentes implicados en la fase de iniciación, decisión y degradación de la apoptosis. Ejemplos de agentes moduladores de la apoptosis incluyen agentes cuya actividad, presencia o cambio de concentración puede modular la apoptosis en un sujeto. Agentes moduladores de la apoptosis incluyen los que son inductores de la apoptosis, tales como TNF o un ligando relacionado con TNF, particularmente un ligando TRAMP, un ligando Fas/CD95, un ligando TNFR-1 o TRAIL.

25 En una realización, los compuestos, las composiciones y los métodos proporcionados en la presente se usan para tratar células, tejidos, órganos enfermos o afecciones patológicas y/o estados de enfermedad en un animal (p. ej., un paciente mamífero incluyendo, pero no limitado a, seres humanos y animales veterinarios). A este respecto, diversas enfermedades y patologías se pueden someter a tratamiento o profilaxis usando los métodos y las composiciones
30 presentes. Una lista ejemplar no limitativa de estas enfermedades y afecciones incluye, pero no se limita a, cáncer de mama, cáncer de próstata, linfoma, cáncer de piel, cáncer pancreático, cáncer de colon, melanoma, melanoma maligno, cáncer ovárico, cáncer cerebral, carcinoma cerebral primario, cáncer de cabeza y cuello, glioma, glioblastoma, cáncer hepático, cáncer de vejiga urinaria, cáncer de pulmón no microcítico, carcinoma de cabeza o cuello, carcinoma de mama, carcinoma ovárico, carcinoma pulmonar, carcinoma pulmonar microcítico, tumor de
35 Wilms, carcinoma cervical, carcinoma testicular, carcinoma de vejiga urinaria, carcinoma pancreático, carcinoma de estómago, carcinoma de colon, carcinoma prostático, carcinoma genitourinario, carcinoma tiroideo, carcinoma esofágico, mieloma, mieloma múltiple, carcinoma suprarrenal, carcinoma de células renales, carcinoma endometrial, carcinoma de la corteza suprarrenal, insulinoma pancreático maligno, carcinoma carcinoide maligno, coriocarcinoma, micosis fungoide, hipercalcemia maligna, hiperplasia del cuello uterino, leucemia, leucemia linfocítica aguda,
40 leucemia linfocítica crónica (CLL) incluyendo B-CLL, leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crónica, leucemia granulocítica crónica, leucemia granulocítica aguda, tricoleucemia, neuroblastoma, sarcoma tal como liposarcoma, histiocitoma fibroso maligno, osteosarcoma, sarcoma de Ewing, leiomiomasarcoma y rabdomyosarcoma, sarcoma de Kaposi, policitemia verdadera, trombocitosis esencial, enfermedad de Hodgkin, linfoma no hodgkiniano, sarcomas de tejidos blandos tales como lipoma y schwannoma maligno, sarcoma osteogénico, macroglobulinemia
45 primaria y retinoblastoma y similares, enfermedades autoinmunitarias mediadas por células T y B; enfermedades inflamatorias; infecciones; enfermedades hiperproliferativas; sida; afecciones degenerativas, enfermedades vasculares y similares. En una realización, las células cancerosas que se tratan son metastásicas. En otra realización, las células cancerosas que se tratan son resistentes a otros agentes anticancerosos.

50 En una realización, los compuestos, las composiciones y los métodos proporcionados en la presente se usan para tratar cánceres que expresan p53 o proteínas relacionadas con p53 funcionales o silvestres. En una realización, los compuestos, las composiciones y los métodos proporcionados en la presente se usan para tratar cánceres que expresan niveles elevados de MDM2 o proteínas relacionadas con MDM2.

55 En una realización, los compuestos, las composiciones y los métodos proporcionados en la presente se pueden usar para tratar a un paciente que tenga un sarcoma, incluyendo, por ejemplo, liposarcoma, histiocitoma fibroso maligno, osteosarcoma y rabdomyosarcoma. En otra realización, los compuestos, las composiciones y los métodos proporcionados en la presente se pueden usar para tratar a un paciente que tenga un tumor de tejido blando, incluyendo, por ejemplo, sarcoma de Ewing, leiomiomasarcoma, lipoma y schwannomas malignos. En otra realización,
60 los compuestos, las composiciones y los métodos proporcionados en la presente se pueden usar para tratar a un paciente que tenga cáncer de pulmón, mama, hígado o colon. En otra realización, los compuestos, las composiciones y los métodos proporcionados en la presente se pueden usar para tratar a un paciente que tenga leucemia linfocítica crónica de células B y leucemia mielóide aguda.

65 En una realización, los compuestos, las composiciones y los métodos proporcionados en la presente se pueden usar para tratar a un paciente que tenga melanoma, cáncer de pulmón, sarcoma, cáncer de colon, cáncer de próstata,

coriocarcinoma, cáncer de mama, retinoblastoma, carcinoma de estómago, leucemia mieloide aguda, linfoma, mieloma múltiple o leucemia.

5 En una realización, los compuestos, las composiciones y los métodos proporcionados en la presente se pueden usar para tratar a un paciente que tenga liposarcoma o melanoma.

En una realización, infecciones adecuadas para el tratamiento con los compuestos, las composiciones y los métodos proporcionados en la presente incluyen, pero no se limitan a, infecciones provocadas por virus, bacterias, hongos, micoplasmas, priones y similares.

10 Un aspecto adicional de la presente divulgación es proporcionar el uso de un compuesto que tiene una cualquiera de las Fórmulas II-XXVIII para la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad hiperproliferativa tal como cáncer. En una realización, el medicamento se ha de administrar con uno o más agentes adicionales.

15 Un aspecto adicional de la presente divulgación es proporcionar un compuesto que tiene una cualquiera de las Fórmulas II-XXVIII o una composición farmacéutica que comprende un compuesto que tiene una cualquiera de las Fórmulas II-XXVIII, para el uso en el tratamiento de una enfermedad hiperproliferativa tal como cáncer.

20 En una realización, se proporcionan métodos para administrar una cantidad eficaz de un compuesto que tiene las Fórmulas II-XXVIII en combinación con al menos un agente terapéutico adicional (incluyendo, pero no limitado a, antineoplásicos quimioterapéuticos, agentes moduladores de la apoptosis, antimicrobianos, antivirales, antifúngicos y agentes antiinflamatorios) y/o una técnica terapéutica (p. ej., una intervención quirúrgica y/o radioterapias). En una realización, el agente o los agentes terapéuticos adicionales son un agente anticanceroso.

25 Se contempla un número de agentes terapéuticos o anticancerosos adecuados para el uso en los métodos proporcionados en la presente. En efecto, los métodos proporcionados en la presente pueden incluir, pero no se limitan a, la administración de numerosos agentes terapéuticos tales como: agentes que inducen la apoptosis; polinucleótidos (p. ej., antisentido, ribozimas, siARN); polipéptidos (p. ej., enzimas y anticuerpos); miméticos biológicos (p. ej., miméticos de gospol o BH3); agentes que se unen (p. ej., se oligomerizan o se complejan) con una proteína de la familia Bcl-2 tal como Bax; alcaloides; agentes alquilantes; antibióticos antitumorales; antimetabolitos; hormonas; compuestos de platino; anticuerpos monoclonales o policlonales (p. ej., anticuerpos conjugados con fármacos anticancerosos, toxinas, defensinas), toxinas; radionúclidos; modificadores de respuestas biológicas (p. ej., interferones (p. ej., IFN- α) e interleucinas (p. ej., IL-2)); agentes inmunoterapéuticos adoptivos; factores de crecimiento hematopoyéticos; agentes que inducen la diferenciación de células tumorales (p. ej., ácido retinoico todo trans); reactivos de terapia génica (p. ej., reactivos terapéuticos antisentido y nucleótidos); vacunas para tumores; inhibidores de la angiogénesis; inhibidores de proteosomas: moduladores de NF-KB; compuestos anti-CDK; inhibidores de HDAC; y similares. Otros muchos ejemplos de agentes terapéuticos tales como compuestos quimioterapéuticos y terapias anticancerosas adecuados para la coadministración con los compuestos divulgados son conocidos por los expertos en la técnica.

40 En una realización, los agentes anticancerosos comprenden agentes que inducen o estimulan la apoptosis. Agentes que inducen o estimulan la apoptosis incluyen, por ejemplo, agentes que interactúan con o modifican ADN, tal como mediante intercalación, reticulación, alquilación o dañando o modificando químicamente el ADN de otro modo. Agentes que inducen la apoptosis incluyen, pero no se limitan a, radiación (p. ej., rayos X, rayos gamma, UV); factores relacionados con el factor de necrosis tumoral (TNF) (p. ej., proteínas receptoras de la familia de TNF, ligandos de la familia de TNF, TRAIL, anticuerpos para TRAIL-R1 o TRAIL-R2); inhibidores de cinasa (p. ej., inhibidor de cinasa receptora del factor de crecimiento epidérmico (EGFR). Agentes anticancerosos adicionales incluyen: inhibidor de cinasa receptora del factor de crecimiento vascular (VGFR), inhibidor de cinasa receptora de factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR), inhibidor de cinasa receptora de factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR) e inhibidores de cinasa Bcr-Abl (tales como GLEEVEC)); moléculas antisentido; anticuerpos (p. ej., HERCEPTIN, RITUXAN, ZEVALIN y AVASTIN); antiestrógenos (p. ej., raloxifeno y tamoxifeno); antiandrógenos (p. ej., flutamida, bicalutamida, finasterida, aminoglutetamida, ketoconazol y corticosteroides); inhibidores de ciclooxigenasa 2 (COX-2) (p. ej., celecoxib, meloxicam, NS-398 y fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAID)); fármacos antiinflamatorios (p. ej., butazolidina, DECADRON, DELTASONE, dexametasona, dexametasona intensol, DEXONE, HEXADROL, hidroclicloroquina, METICORTEN, ORADEXON, ORASONE, oxifenbutazona, PEDIAPRED, fenilbutazona, PLAQUENIL, prednisolona, prednisona, PRELONE y TANDEARIL); y fármacos quimioterapéuticos contra el cáncer (p. ej., irinotecano (CAMPTOSAR), CPT-11, fludarabina (FLUDARA), dacarbazina (DTIC), dexametasona, mitoxantrona, MYLOTARG, VP-16, cisplatino, carboplatino, oxaliplatino, 5-FU, doxorubicina, gemcitabina, bortezomib, gefitinib, bevacizumab, TAXOTERE o TAXOL); moléculas de señalización celular; ceramidas y citocinas; estaurosporina, y similares.

65 En una realización, las composiciones y los métodos proporcionados en la presente incluyen uno o más compuestos proporcionados en la presente y al menos un agente antihiperproliferativo o anticanceroso, p. ej., agentes alquilantes, antimetabolitos y productos naturales (p. ej., hierbas y otros compuestos derivados de plantas y/o animales).

Agentes alquilantes adecuados para el uso en las composiciones y los métodos presentes incluyen, pero no se limitan a: 1) mostazas nitrogenadas (p. ej., mecloretamina, ciclofosfamida, ifosfamida, melfalano (L-sarcolisina); y clorambucilo); 2) etileniminas y metilmelaminas (p. ej., hexametilmelamina y tiotepa); 3) alquilsulfonatos (p. ej., busulfano); 4) nitrosoureas (p. ej., carmustina (BCNU); lomustina (CCNU); semustina (metil-CCNU); y estreptozocina (estreptozotocina)); y 5) triacenos (p. ej., dacarbazina (DTIC; dimetiltriazenoimida-azolcarboxamida).

En una realización, antimetabolitos adecuados para el uso en las composiciones y los métodos presentes incluyen, pero no se limitan a: 1) análogos de ácido fólico (p. ej., metotrexato (ametopterina)); 2) análogos de pirimidina (p. ej., fluorouracilo (5-fluorouracilo; 5-FU), floxuridina (fluorodo-oxiuridina; FudR) y citarabina (arabinósido de citosina)); y 3) análogos de purina (p. ej., mercaptopurina (6-mercaptopurina; 6-MP), tioguanina (6-tioguanina; TG) y pentostatina (2'-desoxicoformicina)).

En una realización, agentes quimioterapéuticos adecuados para el uso en las composiciones y los métodos presentes incluyen, pero no se limitan a: 1) alcaloides de las vincas (p. ej., vinblastina (VLB), vincristina); 2) epipodofilotoxinas (p. ej., etopósido y tenipósido); 3) antibióticos (p. ej., dactinomicina (actinomicina D), daunorrubicina (daunomicina; rubidomicina), doxorubicina, bleomicina, plicamicina (mitramicina) y mitomicina (mitomicina C)); 4) enzimas (p. ej., L-asparaginasa); 5) modificadores de respuestas biológicas (p. ej., interferón-alfa); 6) complejos de coordinación de platino (p. ej., cisplatino (cis-DDP) y carboplatino); 7) antracenedionas (p. ej., mitoxantrona); 8) ureas sustituidas (p. ej., hidroxourea); 9) derivados de metilhidrazina (p. ej., procarbazona (N-metilhidrazina; MIH)); 10) supresores adrenocorticales (p. ej., mitotano (o,p'-DDD) y aminoglutetimida); 11) adrenocorticosteroides (p. ej., prednisona); 12) progestinas (p. ej., caproato de hidroxiprogesterona, acetato de medroxiprogesterona y acetato de megestrol); 13) estrógenos (p. ej., dietilestilbestrol y etinilestradiol); 14) antiestrógenos (p. ej., tamoxifeno); 15) andrógenos (p. ej., propionato de testosterona y fluoximesterona); 16) antiandrógenos (p. ej., flutamida); y 17) análogos de hormona liberadora de gonadotropina (p. ej., leuprolida).

Cualquier agente anticanceroso que se use habitualmente en un contexto de terapia contra el cáncer encuentra uso en las composiciones y los métodos de la presente divulgación. Por ejemplo, the U.S. Food and Drug Administration mantiene un formulario de agentes oncológicos aprobados en los Estados Unidos. Agencias internacionales homólogas a la U.S.F.D.A. mantienen formularios similares. La Tabla 1 proporciona una lista de agentes antineoplásicos ejemplares aprobados para el uso en los EE. UU. Los expertos en la técnica apreciarán que las "etiquetas de los productos" requeridas en todos los productos quimioterapéuticos aprobados en los EE. UU. describen indicaciones aprobadas, información sobre la dosificación, datos de toxicidad y similares, para los agentes ejemplares.

Tabla 1

Aldesleucina (des-alanil-1, serina-125 interleucina-2 humana)	Proleukin
Alemtuzumab (anticuerpo anti CD52 de IgG1κ)	Campath
Alitretinoína (ácido 9-cis-retinoico)	Panretin
Alopurinol (sal monosódica de 1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona)	Zyloprim
Altretamina (N,N,N',N',N"- hexametil-1,3,5-triacino-2,4,6-triamina)	Hexalen
Amifostina (dihidrogenofosfato (éster) de 2-[(3-aminopropil)amino]-etanotiol)	Ethyol
Anastrozol (a, a', a'-tetrametil-5-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil))-1,3-bencenodiacetonitrilo	Arimidex
Trióxido arsénico	Trisenox
Asparaginasa (L-asparagina amidohidrolasa, tipo EC-2)	Elspar
BCG Vivo (preparación liofilizada de una cepa atenuada de <i>Mycobacterium bovis</i> (<i>Bacilo Calmette-Gukin</i> [BCG], subcepa Montreal)	TICE BCG
Cápsulas de bexaroteno (ácido 4-[1-(5,6,7,8-tetrahidro-3,5,5,8,8-pentametil-2-naftalenil)etenil]benzoico)	Targretin
Gel de bexaroteno	Targretin
Bleomicina (antibióticos glicopeptídicos citotóxicos producidos por <i>Streptomyces verticillus</i> ; bleomicina A ₂ y bleomicina B ₂)	Blenoxane
Capecitabina (5'-desoxi-5-fluoro-N-[(pentiloxi)carbonil]-citidina)	Xeloda
Carboplatino (diamino[1,1-ciclobutanodicarboxilato(2-)-0, 0']-platino, (SP-4-2))	Paraplatin
Carmustina (1,3-bis(2-cloroetil)-1-nitrosourea)	BCNU, BiCNU

ES 2 624 808 T3

Carmustina con implante de Polifeprosan 20	Gliadel Wafer
Celecoxib (como 4-[5-(4-metilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]bencenosulfonamida)	Celebrex
Clorambucilo (ácido 4-[bis(2-cloroetil)amino]bencenobutanoico)	Leukeran
Cisplatino (PtCl ₂ H ₆ N ₂)	Platinol
Cladribina (2-cloro-2'-desoxi-b-D-adenosina)	Leustatin, 2-CdA
Ciclofosfamida (monohidrato de 2-óxido de 2-[bis(2-cloroetil)amino]tetrahydro-2H-13,2-oxazafosforina)	Cytoxan, Neosar
Citarabina (1-b-D-arabinofuranosilcitosina, C ₉ H ₁₃ N ₃ O ₅)	Cytosar-U
Citarabina liposómica	DepoCyt
Dacarbazina (5-(3,3-dimetil-1-triazeno)-imidazol-4-carboxamida (DTIC))	DTIC-Dome
Dactinomicina, actinomicina D (actinomicina producida por <i>Streptomyces parvullus</i> , C ₆₂ H ₈₆ N ₁₂ O ₁₆)	Cosmegen
Darbepoyetina alfa (péptido recombinante)	Aranesp
Daunorrubicina liposómica (hidrocloruro de (8S-cis)-8-acetil-10-[(3-amino-2,3,6-tridesoxi-á-L-lixohexopiranosil)oxi]-7,8,9,10-tetrahydro-6,8,11-trihidroxi-1-metoxi-5,12-naftacenodiona)	DanuoXome
HCl de daunorrubicina, daunomicina (hidrocloruro de (1S,3S)-3-acetil-1,2,3,4,6,11-hexahidro-3,5,12-trihidroxi-10-metoxi-6,11-dioxo-1-naftacenil-3-amino-2,3,6-tridesoxi-(alfa)-L-lixo-hexopiranosido)	Cerubidine
Denileucina diftitox (péptido recombinante)	Ontak
Dexrazoxano ((S)-4,4'-(1-metil-1,2-etanodiol)bis-2,6-piperacinaodiona)	Zinecard
Docetaxel (éster N-terc-butílico de (2R,3S)-N-carboxi-3-fenilisoserina, 13-éster con trihidrato de 4-acetato 2 benzoato de 5b-20-epoxi-12a,4,7b,10b,13a-hexahidroxitax-11-en-9-ona)	Taxotere
HCl de doxorubicina (hidrocloruro de 8S,10S)-10-[(3-amino-2,3,6-tridesoxi-a-L-lixohexopiranosil)oxi]-8-glicolil-7,8,9,10-tetrahydro-6,8,11-trihidroxi-1-metoxi-5,12-naftacenodiona)	Adriamycin, Rubex
Doxorrubicina	Adriamycin Inyección intravenosa en PFS
Doxorrubicina liposómica	Doxil
Propionato de dromostanolona (propionato de 17b-hidroxi-2a-metil-5a-androstan-3-ona)	Dromostanolone
Propionato de dromostanolona	Masterone inyección
Solución de Elliott	Elliott's B Solution
Epirubicina (hidrocloruro de (8S-cis)-10-[(3-amino-2,3,6-tridesoxi-a-L-arabinohehexopiranosil)oxi]-7,8,9,10-tetrahydro-6,8,11-trihidroxi-8-(hidroxiacetil)-1-metoxi-5,12-naftacenodiona)	Ellence
Epoyetina alfa (péptido recombinante)	Epogen
Estramustina (monohidrato de sal disódica de (17(beta))-, 3-[bis(2-cloroetil)carbamato] 17-(dihidrogenofosfato) de estra-1,3,5(10)-trieno-3,17-diol o monohidrato de sal disódica de 3-[bis(2-cloroetil)carbamato] 17-(dihidrogenofosfato)estradiol)	Emcyt
Fosfato de etopósido (4'-(dihidrogenofosfato de 9-[4,6-O-(R)-etiliden-(beta)-D-glucopiranosido] de 4'-desmetilepipodofilotoxina)	Etopophos
Etopósido, VP-16 (9-[4,6-O-(R)-etiliden-(beta)-D-glucopiranosido] de 4'-desmetilepipodofilotoxina)	Vepesid
Exemestano (6-metilenandrosta-1,4-dieno-3,17-diona)	Aromasin
Filgrastim (r-metHuG-CSF)	Neupogen
Floxuridina (2'-doxi-5-fluorouridina) (intraarterial)	FUDR
Fludarabina (análogo nucleotídico fluorado del agente antiviral vidarabina, 9-b-D-arabinofuranosiladenina (ara-A))	Fludara

ES 2 624 808 T3

Fluorouracilo, 5-FU (5-fluoro-2,4(1H,3H)-pirimidindiona)	Adrucil
Fulvestrant (7-alfa-[9-(4,4,5,5,5-pentafluoropentilsulfinil)nonil]estra-1,3,5-(10)-trieno-3,17-beta-diol)	Faslodex
Gemcitabina (monohidrocloruro de 2'-desoxi-2',2'-difluorocitidina (isómero b))	Gemzar
Gemtuzumab Ozogamicina (anti-CD33 hP67.6)	Mylotarg
Acetato de goserelina	Implante Zoladex
Hidroxiurea	Hydrea
Ibritumomab Tiuxetano (inmunoconjugado resultante de un enlace covalente de tiourea entre el anticuerpo monoclonal Ibritumomab y el enlazador-quelador tiuxetano [N-[2-bis(carboximetil)amino]-3-(p-isotiocianatofenil)-propil]-[N-[2-bis(carboximetil)amino]-2-(metil-etil)glicina])	Zevalin
Idarubicina (9-acetil-7-[(3-amino-2,3,6-tridesoxi-(alfa)-L-lixo-hexopiranosil)oxi]-7,8,9,10-tetrahidro-6,9,11-trihidroxihidrocloruro de (7S-cis)-5,12-naftacenodiona)	Idamycin
Ifosfamida (2-óxido de 3-(2-cloroetil)-2-[(2-cloroetil)amino]tetrahidro-2H-1,3,2-oxazafosforina)	IFEX
Mesilato de imatinib (metasulfonato de 4-[(4-metil-1-piperacini)metil]-N-[4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]-fenil]benzamida)	Gleevec
Interferón alfa-2a (péptido recombinante)	Roferon-A
Interferón alfa-2b (péptido recombinante)	Intron A (Betaseron liofilizado)
HCl de irinotecano (trihidrato de hidrocloruro de (4S)-4,11-dietil-4-hidroxi-9-[[4-(4-piperidinopiperidino)carboniloxi]-1H-pirano[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinolino-3,14(4H,12H)diona)	Camptosar
Letrozol (4,4'-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil) dibenzonitrilo)	Femara
Leucovorina (sal cálcica de ácido N[4[[[(2-amino-5-formil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-4-oxo-6-pteridinil)metil]amino]benzoil]-L-glutámico (1:1))	Wellcovorin, Leucovorin
HCl de levamisol (monohidrocloruro de (-)-(S)-2,3,5,6-tetrahidro-6-fenilimidazo[2,1-b]tiazol C ₁₁ H ₁₂ N ₂ S·HCl)	Ergamisol
Lomustina (1-(2-cloro-etil)-3-ciclohexil-1-nitrosourea)	CeeNU
Mecloretamina, mostaza nitrogenada (hidrocloruro de 2-cloro-N-(2-cloroetil)-N-metiletanamina)	Mustargen
Acetato de megestrol (17 α (acetiloxi)-6-metilpregna-4,6-dieno-3,20-diona)	Megace
Melfalano, L-PAM (4-[bis(2-cloroetil)amino]-L-fenilalanina)	Alkeran
Mercaptopurina, 6-MP (monohidrato de 1,7-dihidro-6H-purino-6-tiona)	Purinethol
Mesna (2-mercaptoetanosulfonato sódico)	Mesnex
Metotrexato (ácido N-[4-[[[(2,4-diamino-6-pteridinil)metil]metilamino]benzoil]-L-glutámico)	Methotrexate
Metoxsaleno (9-metoxi-7H-furo[3,2-g][1]-benzopiran-7-ona)	Uvadex
Mitomicina C	Mutamycin
Mitomicina C	Mitozytrex
Mitotano (1,1-dicloro-2-(o-clorofenil)-2-(p-clorofenil)etano)	Lysodren
Mitoxantrona (dihidrocloruro de 1,4-dihidroxi-5,8-bis[[2-[(2-hidroxietil)amino]etil]amino]-9,10-antracenodiona)	Novantrone
Fenpropionato de nandrolona	Durabolin-50
Nofetumomab	Verluma
Oprelvecina (IL-11)	Neumega
Oxaliplatino (cis-[(1R,2R)-1,2-ciclohexanodiamino-N,N'] [oxalato(2-)-O,O']platino)	Eloxatin
Paclitaxel (13-éster 4,10-diacetato 2-benzoato de 5 β ,20-epoxi-1,2a,4,7 β ,10 β ,13a-	TAXOL

hexahidroxitax-11-en-9-ona con (2R, 3S)-N-benzoil-3-fenilisoserina)	
Pamidronato (pentahidrato de sal disódica de ácido (3-amino-1-hidroxiopropilideno)bis-fosfónico, (APD))	Aredia
Pegademasa ((monometoxipolietilenglicolsuccinimidil) 11 - 17 -adenosina desaminasa)	Adagen (Pegademasa Bovina)
Pegaspargasa (monometoxipolietilenglicol succinimidil L-asparaginasa)	Oncaspar
Pegfilgrastim (conjugado covalente de metionil-G-CSF humano recombinante (filgrastim) y monometoxipolietilenglicol)	Neulasta
Pentostatina	Nipent
Pipobromano	Vercyte
Plicamicina, Mitramicina (antibiótico producido por <i>Streptomyces plicatus</i>)	Mithracin
Porfímero sódico	Photofrin
Procarbazina (monohidrocloruro de N-isopropil-μ-(2-metilhidracino)-p-toluamida)	Matulane
Quinacrina (6-cloro-9-(1-metil-4-dietil-amino)butilamino-2-metoxiacridina)	Atabrine
Rasburicasa (péptido recombinante)	Elitek
Rituximab (anticuerpo anti-CD20 recombinante)	Rituxan
Sargramostim (péptido recombinante)	Prokine
Estreptozocina (estreptozocina-2-desoxi-2-[[[(metilnitrosoamino)carbonil]amino]-a(y b)-D-glucopiranososa y 220 mg de ácido cítrico anhidro)	Zanosar
Talco (Mg ₃ Si ₄ O ₁₀ (OH) ₂)	Sclerosol
Tamoxifeno (2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxilato de (Z)2-[4-(1,2-difenil-1-butenil)fenoxi]-N,N-dimetiletanamina (1:1))	Nolvadex
Temozolomida (3,4-dihidro-3-metil-4-oxoimidazo[5,1-d]-as-tetracino-8-carboxamida)	Temodar
Tenipósido, VM-26 (9-[4,6-O-(R)-2-teniliden-(beta)-D-glucopiranosido] de 4'-desmetilepipodofiltoxina)	Vumon
Testolactona ([dgr]-lactona de ácido 13-hidroxi-3-oxo-13,17-secoandrosta-1,4-dien-17-oico)	Teslac
Tioguanina, 6-TG (2-amino-1,7-dihidro-6H-purino-6-tiona)	Thioguanine
Tiotepa (1,1',1"-fosfinotioilidintrisaziridina o fosfinosulfuro de tris(1-aziridinilo))	Thioplex
HCl de topotecano (monohidrocloruro de (S)-10-[[[dimetilamino]metil]-4-etil-4,9-dihidroxi-1H-pirano[3', 4': 6,7] indolizino [1,2-b]quinolino-3,14-(4H,12H)-diona)	Hycamtin
Toremifeno (citrato de 2-(p-[(Z)-4-cloro-1,2-difenil-1-butenil]-fenoxi)-N,N-dimetiletilamina (1:1))	Fareston
Tositumomab, I 131 Tositumomab (anticuerpo anti-CD20 de IgG _{2a} lambda monoclonal inmunoterapéutico murino recombinante (I 131 es un anticuerpo radioinmunoterapéutico))	Bexxar
Trastuzumab (anticuerpo anti-HER2 de IgG ₁ kappa monoclonal recombinante)	Herceptin
Tretinoína, ATRA (ácido retinoico todo trans)	Vesanoid
Mostaza de uracilo	Uracil Mustard Capsules
Valrubicina, 14-valerato de N-trifluoroacetiladriamicina (pentanoato de (2S-cis)-2-[1,2,3,4,6,11-hexahidro-2,5,12-trihidroxi-7-metoxi-6,11-dioxo-[[4-2,3,6-tridesoxi-3-[[trifluoroacetil]-amino-α-L-β-xo-hexopiranosil]oxil]-2-naftaceni]-2-oxoetilo)	Valstar
Vinblastina, Leurocristina (C ₄₆ H ₅₆ N ₄ O ₁₀ •H ₂ SO ₄)	Velban
Vincristina (C ₄₆ H ₅₆ N ₄ O ₁₀ •H ₂ SO ₄)	Oncovin

Vinorelbina ([R-(R*,R*)-2,3-dihidroxibutanedioato(1:2) (sal)] de 3',4'-dideshidro-4'-desoxi-C'-norvincalécoblastina)	Navelbine
Zoledronato, Ácido zoledrónico (monohidrato de ácido (1-hidroxi-2-imidazol-1-il-fosfonoetil) fosfónico)	Zometa

Los agentes anticancerosos también incluyen compuestos que se han identificado por tener actividad anticancerosa. Ejemplos incluyen, pero no se limitan a, 3-AP, 13-acetato de 12-O-tetradecanoilforbol, 17AAG, 852A, ABI-007, ABR-217620, ABT-751, ADI-PEG 20, AE-941, AG-013736, AGRO100, alanosina, AMG 706, anticuerpo G250, antineoplastones, AP23573, apazicuona, APC8015, atiprimod, ATN-161, atrasenteno, azacitidina, BB-10901, BCX-1777, bevacizumab, BG00001, bicalutamida, BMS 247550, bortezomib, briostatina-1, buserelina, calcitriol, CCI-779, CDB-2914, cefixima, cetuximab, CG0070, cilengitida, clofarabina, fosfato de combretastatina A4, CP-675,206, CP-724,714, CpG 7909, curcumina, decitabina, DENSPM, doxercalciferol, E7070, E7389, ecteinascidina 743, efaproxiral, eflornitina, EKB-569, enzastaurina, erlotinib, exisulinda, fenretinida, flavopiridol, fludarabina, flutamida, fotemustina, FR901228, G17DT, galiximab, gefitinib, genisteína, glufosfamida, GTI-2040, histreliina, HKI-272, homoharringtonina, HSPPC-96, proteína de fusión hu14.18-interleucina-2, HuMax-CD4, ilprost, imiquimod, infliximab, interleucina-12, IPI-504, irofulveno, ixabepilona, lapatinib, lenalidomida, lestaurtinib, leuprolida, LMB-9 inmunotoxina, lonafarnib, luniliximab, mafosfamida, MB07133, MDX-010, MLN2704, anticuerpo monoclonal 3F8, anticuerpo monoclonal J591, motexafina, MS-275, MVA-MUC1-IL2, nilutamida, nitrocamptotecina, dihidrocloruro de nolatrexed, nolvadex, NS-9, O6-benzilguanina, oblimerseno sódico, ONYX-015, oegovomab, OSI-774, panitumumab, paraplatino, PD-0325901, pemetrexed, PHY906, pioglitazona, pirfenidona, pixantrona, PS-341, PSC 833, PXD101, pirazoloacridina, R115777, RAD001, ranpirnasa, análogo de rebecamicina, proteína de rhuAngiostatina, rhuMab 2C4, rosiglitazona, rubitecano, S-1, S-8184, satraplatino, SB-, 15992, SGN-0010, SGN-40, sorafenib, SR31747A, ST1571, SU011248, ácido suberoilanolidohidroxámico, suramina, talabostat, talampanel, tariquidar, temsirolimus, TGFa-inmunotoxina PE38, talidomida, timalfasina, tipifarnib, tirapazamina, TLK286, trabectedina, glucuronato de trimetrexato, TroVax, UCN-1, ácido valproico, vinflunina, VNP40101M, volociximab, vorinostat, VX-680, ZD1839, ZD6474, zileutona y trihidrocloruro de zosuquidar.

Para una descripción más detallada de agentes anticancerosos y otros agentes terapéuticos, los expertos en la técnica son referidos a un número de manuales de instrucciones incluyendo, pero no limitados a, the Physician's Desk Reference y a "Pharmaceutical Basis of Therapeutics" de Goodman y Gilman, décima edición, Eds. Hardman y cols., 2002.

En una realización, los métodos proporcionados en la presente comprenden administrar uno o más compuestos que tienen las Fórmulas II-XXVIII en combinación con radioterapia. Los métodos proporcionados en la presente no están limitados por los tipos, las cantidades o los sistemas de aporte y administración usados para aportar la dosis terapéutica de radiación a un animal. Por ejemplo, el animal puede recibir radioterapia fotónica, radioterapia con haces de partículas, otros tipos de radioterapias y combinaciones de las mismas. En una realización, la radiación se aporta al animal usando un acelerador lineal. En otra realización, la radiación se aporta usando un bisturí de rayos gamma.

La fuente de radiación puede ser externa o interna al animal. La radioterapia externa es la más común e implica dirigir un rayo de radiación de alta energía a una zona tumoral a través de la piel usando, a modo de ejemplo, un acelerador lineal. Mientras el haz de radiación se localiza en la zona tumoral, es casi imposible evitar la exposición de tejido sano normal. Sin embargo, habitualmente la radiación externa es bien tolerada por los animales. La radioterapia interna implica implantar una fuente emisora de radiación, tal como cuentas, cables, pellas, cápsulas, partículas y similares, dentro del cuerpo en o cerca de la zona tumoral, incluyendo el uso de sistemas de aporte que se dirigen específicamente a células cancerosas (p. ej., usando partículas enlazadas a ligandos que se unen a células cancerosas). Tales implantes se pueden retirar después del tratamiento o dejarse en el cuerpo inactivos. Tipos de radioterapia incluyen, pero no se limitan a, braquiterapia, irradiación intersticial, irradiación intracavitaria, radioinmunoterapia y similares.

El animal puede recibir opcionalmente radiosensibilizadores (p. ej., metronidazol, misonidazol, Budr intraarterial, yododesoxiuridina (IudR) intravenosa, nitroimidazol, 4-nitroimidazoles sustituidos en 5, 2H-isoindolonas, [[[2-bromoetil)-amino]metil]-nitro-1H-imidazol-1-etanol, derivados de nitroanilina, citotoxinas selectivas para hipoxia afines a ADN, ligando de ADN halogenado, óxidos de 1,2,4-benzotriazina, derivados de 2-nitroimidazol, derivados de nitroazol que contienen flúor, benzamida, nicotinamida, intercalador de acridina, un derivados de 5-tiotretazol, 3-nitro-1,2,4-triazol, un derivado de 4,5-dinitroimidazol, tetrafrinas hidroxiladas, cisplatino, mitomicina, tirapazamina, nitrosourea, mercaptopurina, metotrexato, fluorouracilo, bleomicina, vincristina, carboplatino, epirubicina, doxorubicina, ciclofosfamida, vindesina, etopósido, paclitaxel, calor (hipertermia) y similares), radioprotectores (p. ej., cisteamina, dihidrogenofosforotioatos de aminoalquilo, amifostina (WR 2721), IL-1, IL-6 y similares). Los radiosensibilizadores potencian la muerte de las células tumorales. Los radioprotectores protegen al tejido sano de los efectos dañinos de la radiación.

Se puede administrar cualquier tipo de radiación a un animal, con la condición de que la dosis de radiación sea tolerada por el animal sin efectos secundarios negativos inaceptables. Tipos adecuados de radioterapia incluyen, por ejemplo, radioterapia ionizante (electromagnética) (p. ej., rayos X o rayos gamma) o radioterapia con haces de partículas (p. ej., radiación de alta energía lineal). La radiación ionizante se define como radiación que comprende partículas o fotones que tienen una energía suficiente para producir ionización, p. ej., ganancia o pérdida de electrones (según se describe, por ejemplo, en el documento U.S. 5.770.581). Los efectos de la radiación pueden ser controlados al menos parcialmente por el médico. En una realización, la dosis de radiación se fracciona para una exposición máxima de las células diana y una toxicidad reducida.

En una realización, la dosis total de radiación administrada a una animal es aproximadamente 0,01 grays (Gy) a aproximadamente 100 Gy. En otra realización, son administrados a lo largo del transcurso del tratamiento de aproximadamente 10 Gy a aproximadamente 65 Gy (p. ej., aproximadamente 15 Gy, 20 Gy, 25 Gy, 30 Gy, 35 Gy, 40 Gy, 45 Gy, 50 Gy, 55 Gy o 60 Gy). Aunque en algunas realizaciones se puede administrar una dosis completa a lo largo del transcurso de un día, idealmente la dosis total se fracciona y se administra a lo largo de varios días. Deseablemente, la radioterapia se administra a lo largo del transcurso de al menos aproximadamente 3 días, p. ej., al menos 5, 7, 10, 14, 17, 21, 25, 28, 32, 35, 38, 42, 46, 52 o 56 días (aproximadamente 1-8 semanas). Según esto, una dosis diaria de radiación comprenderá aproximadamente 1-5 Gy (p. ej., aproximadamente 1 Gy, 1,5 Gy, 1,8 Gy, 2 Gy, 2,5 Gy, 2,8 Gy, 3 Gy, 3,2 Gy, 3,5 Gy, 3,8 Gy, 4 Gy, 4,2 Gy o 4,5 Gy) o 1-2 Gy (p. ej., 1,5-2 Gy). La dosis diaria de radiación debe ser suficiente para inducir la destrucción de las células elegidas como diana. Si se extiende a lo largo de un período, en una realización, la radiación no se administra todos los días, permitiendo de ese modo que el animal descansa y se consigan los efectos de la terapia. Por ejemplo, la radiación se administra deseablemente a lo largo de 5 días consecutivos y no se administra a lo largo de 2 días, para cada semana de tratamiento, dejando de ese modo 2 días de descanso por semana. Sin embargo, la radiación se puede administrar 1 día/semana, 2 días/semana, 3 días/semana, 4 días/semana, 5 días/semana, 6 días/semana o los 7 días/semana, dependiendo de la reactividad del animal y cualesquiera efectos secundarios potenciales. La radioterapia se pueden iniciar en cualquier momento en el período terapéutico. En una realización, la radiación se inicia en la semana 1 o la semana 2 y se administra a lo largo de la duración restante del período terapéutico. Por ejemplo, la radiación se administra en las semanas 1-6 o en las semanas 2-6 de un período terapéutico que comprende 6 semanas para tratar, a modo de ejemplo, un tumor sólido. Alternativamente, la radiación se administra en las semanas 1-5 o las semanas 2-5 de un período terapéutico que comprende 5 semanas. Sin embargo, estos esquemas de administración de radioterapia ejemplares no pretenden limitar los métodos proporcionados en la presente.

También se pueden usar agentes terapéuticos antimicrobianos como agentes terapéuticos en combinación con los compuestos que tienen las Fórmulas II-XXVIII. Se puede usar cualquier agente que pueda destruir, inhibir o atenuar de otro modo la función de organismos microbianos, así como cualquier agente que se contemple que tenga tales actividades. Agentes antimicrobianos incluyen, pero no se limitan a, antibióticos naturales y sintéticos, anticuerpos, proteínas inhibitoras (p. ej., defensinas), ácidos nucleicos antisentido, agentes destructores de la membrana y similares, usados solos o en combinación. En efecto, se puede usar cualquier tipo de antibiótico incluyendo, pero no limitado a, agentes antibacterianos, agentes antivirales, agentes antifúngicos y similares.

En una realización de los métodos proporcionados en la presente, uno o más compuestos que tienen las Fórmulas II-XXVIII se administran a un animal que lo necesite. En otra realización de los métodos proporcionados en la presente, uno o más compuestos que tienen las Fórmulas II-XXVIII y uno o más agentes terapéuticos o agentes anticancerosos adicionales se administran a un animal que lo necesite bajo una o más de las siguientes condiciones: con diferentes periodicidades, con diferentes duraciones, con diferentes concentraciones, mediante vías de administración diferentes, etc. En una realización, el compuesto que tiene las Fórmulas II-XXVIII se administra antes que el agente terapéutico o anticanceroso, p. ej., 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 10, 12 o 18 horas, 1, 2, 3, 4, 5 o 6 días o 1, 2, 3 o 4 semanas antes de la administración del agente terapéutico o anticanceroso. En otra realización, el compuesto que tiene las Fórmulas II-XXVIII se administra después del agente terapéutico o anticanceroso, p. ej., 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 10, 12 o 18 horas, 1, 2, 3, 4, 5 o 6 días o 1, 2, 3 o 4 semanas después de la administración del agente anticanceroso. En otra realización, el compuesto que tiene las Fórmulas II-XXVIII y el agente terapéutico o anticanceroso se administran simultáneamente pero con diferentes esquemas, p. ej., el compuesto se administra diariamente mientras que el agente terapéutico o anticanceroso se administra una vez a la semana, una vez cada dos semanas, una vez cada tres semanas o una vez cada cuatro semanas. En otra realización, el compuesto se administra una vez a la semana mientras que el agente terapéutico o anticanceroso se administra diariamente, una vez a la semana, una vez cada dos semanas, una vez cada tres semanas o una vez cada cuatro semanas.

En una realización, se proporciona un método para tratar, prevenir o mejorar el cáncer, en donde el método comprende la administración pulsátil al paciente de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto que tiene las Fórmulas II-XXVIII o una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato o un profármaco del mismo.

En una realización, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden uno o más compuestos que tienen las Fórmulas II-XXVIII en una cantidad que es eficaz para conseguir su propósito pretendido. Aunque las necesidades individuales varían, la determinación de intervalos óptimos de cantidades eficaces de cada componente está dentro de la experiencia de la técnica. Típicamente, los compuestos se pueden administrar a mamíferos, p. ej. seres humanos, oralmente en una dosis de 0,0025 a 50 mg/kg o una cantidad equivalente de la sal

farmacéuticamente aceptable de los mismos, al día del peso corporal del mamífero que se trate de trastornos reactivos a la inducción de la apoptosis. En una realización, se administran oralmente de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 25 mg/kg para tratar, mejorar o prevenir tales trastornos. Para la inyección intramuscular, la dosis es generalmente aproximadamente la mitad de la dosis oral. Por ejemplo, una dosis intramuscular adecuada sería de aproximadamente 0,0025 a aproximadamente 25 mg/kg o de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 5 mg/kg.

La dosis oral unitaria puede comprender de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 1.000 mg, por ejemplo, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 100 mg del compuesto. La dosis unitaria se puede administrar una o más veces al día como uno o más comprimidos o cápsulas que contienen cada una de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 mg, convenientemente aproximadamente de 0,25 a 50 mg del compuesto o sus solvatos.

En una formulación tópica, el compuesto puede estar presente en una concentración aproximadamente de 0,01 a 100 mg por gramo de portador. En una realización, el compuesto está presente en una concentración de aproximadamente 0,07-1.0 mg/ml, por ejemplo, aproximadamente 0,1-0,5 mg/ml y, en una realización, aproximadamente 0,4 mg/ml.

Además de administrar el compuesto como un producto químico puro, los compuestos que tienen las Fórmulas II-XXVIII se pueden administrar como parte de una preparación o composición farmacéutica. En una realización, la composición farmacéutica comprende uno o más portadores, excipientes y/o adyuvantes farmacéuticamente aceptables. En otra realización, el uno o más portadores, excipientes y adyuvantes facilitan el procesamiento del compuesto que tiene las Fórmulas II-XXVIII como una preparación que se pueda usar farmacéuticamente. Las composiciones, particularmente las composiciones que se pueden administrar oralmente o tópicamente y que se pueden usar para un tipo de administración, tales como comprimidos, grageas, pastillas para chupar y cápsulas de liberación lenta, enjuagues bucales y lavados bucales, geles, suspensiones líquidas, enjuagues capilares, geles capilares, champús y también preparaciones que se pueden administrar rectalmente, tales como supositorios, así como soluciones adecuadas para la administración mediante infusión intravenosa, inyección, tópicamente u oralmente, contienen de aproximadamente 0,01 a 99 por ciento, en una realización de aproximadamente 0,25 a 75 por ciento de compuesto o compuestos activos, junto con el uno o más portadores, excipientes y/o adyuvantes.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente se pueden administrar a cualquier paciente que pueda experimentar los efectos beneficiosos de los compuestos que tienen las Fórmulas II-XXVIII. Entre estos pacientes están principalmente los mamíferos, p. ej., seres humanos, aunque los métodos y las composiciones proporcionados en la presente no pretenden estar así limitados. Otros pacientes incluyen animales veterinarios (vacas, ovejas, cerdos, caballos, perros, gatos y similares).

Los compuestos que tienen las Fórmulas II-XXVIII y las composiciones farmacéuticas de los mismos se pueden administrar mediante cualquier medio que consiga su propósito pretendido. Por ejemplo, la administración puede ser mediante las vías parenteral, subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, transdérmica, bucal, intratecal, intracraneal, intranasal o tópica. Alternativamente o simultáneamente, la administración puede ser mediante la vía oral. La dosificación administrada dependerá de la edad, la salud y el peso del receptor, el tipo de tratamiento simultáneo, si lo hay, la frecuencia del tratamiento y la naturaleza del efecto deseado.

Las composiciones y preparaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente se fabrican por medio de procedimientos de mezcladura, granulación, elaboración de grageas, disolución o liofilización. Así, las composiciones farmacéuticas para uso oral se pueden obtener al combinar los compuestos activos con excipientes sólidos, opcionalmente triturar la mezcla resultante y procesar la mezcla de gránulo, después de añadir adyuvantes adecuados, si se desea o es necesario, para obtener comprimidos o núcleos de gragea.

Excipientes adecuados son, en particular, cargas tales como sacáridos, por ejemplo lactosa o sacarosa, manitol o sorbitol, preparaciones de celulosa y/o fosfatos cálcicos, por ejemplo fosfato tricálcico o hidrogenofosfato cálcico, así como aglutinantes tales como pasta de almidón, usando, por ejemplo, almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de patata, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica y/o polivinilpirrolidona. Si se desea, se pueden añadir agentes desintegrantes tales como los susodichos almidones y también carboximetilalmidón, polivinilpirrolidona reticulada, agar o ácido algínico o una sal del mismo, tal como alginato sódico. Los adyuvantes puede ser agentes reguladores del flujo y lubricantes adecuados. Adyuvantes adecuados incluyen, por ejemplo, sílice, talco, ácido esteárico o sales del mismo, tales como estearato magnésico o estearato cálcico y/o polietilenglicol. Los núcleos de gragea se proveen de revestimientos adecuados que, si se desea, son resistentes a los jugos gástricos. Con este propósito, se pueden usar soluciones de sacárido concentradas, que opcionalmente pueden contener goma arábiga, talco, polivinilpirrolidona, polietilenglicol y/o dióxido de titanio, soluciones de laca y disolventes o mezclas de disolventes orgánicos adecuados. A fin de producir revestimientos resistentes a los jugos gástricos, se usan soluciones de preparaciones de celulosa apropiadas tales como ftalato de acetilcelulosa o ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa. Se pueden añadir tintes o pigmentos a los comprimidos o los revestimientos de grageas, por ejemplo, para identificación o a fin de caracterizar combinaciones de dosis de compuesto activo.

Otras preparaciones que se pueden usar oralmente incluyen cápsulas de ajuste a presión hechas de gelatina, así como cápsulas blandas selladas hechas de gelatina y un plastificante tal como glicerol o sorbitol. Las cápsulas de ajuste a presión pueden contener los compuestos activos en la forma de gránulos que se pueden mezclar con cargas tales como lactosa, aglutinantes tales como almidones y/o lubricantes tales como talco o estearato magnésico y, opcionalmente, estabilizantes. En las cápsulas blandas, los compuestos activos, en una realización, se disuelven o suspenden en líquidos adecuados, tales como aceites grasos o parafina líquida. Además, se pueden añadir estabilizantes.

Posibles preparaciones farmacéuticas que se pueden usar rectalmente incluyen, por ejemplo, supositorios, que consisten en una combinación de uno o más de los compuestos activos con una base para supositorios. Bases para supositorios adecuadas son, por ejemplo, triglicéridos naturales o sintéticos o hidrocarburos parafínicos. Además, también es posible usar cápsulas rectales de gelatina que consisten en una combinación de los compuestos activos con una base. Posibles materiales de la base incluyen, por ejemplo, triglicéridos líquidos, polietilenglicoles o hidrocarburos parafínicos.

Formulaciones adecuadas para la administración parenteral incluyen soluciones acuosas de los compuestos activos en forma hidrosoluble, por ejemplo, sales hidrosoluble y soluciones alcalinas. Además, se pueden administrar suspensiones de los compuestos activos como suspensiones de inyección oleosas apropiadas. Disolventes o vehículos lipófilos adecuados incluyen aceites grasos, por ejemplo, aceite de sésamo o ésteres de ácido graso sintéticos, por ejemplo, oleato de etilo o triglicéridos o polietilenglicol-400. Las suspensiones acuosas para inyección pueden contener sustancias que incrementan la viscosidad de la suspensión incluyendo, por ejemplo, carboximetilcelulosa sódica, sorbitol y/o dextrano. Opcionalmente, la suspensión también puede contener estabilizantes.

Las composiciones tópicas proporcionadas en la presente se formulan en una realización como aceites, cremas, lociones, pomadas y similares mediante la elección de portadores adecuados. Portadores adecuados incluyen aceites vegetales o minerales, vaselina filante (parafina blanca blanda), grasas o aceites de cadena ramificada, grasas animales y alcohol de alto peso molecular (mayor de C₁₂). Los portadores pueden ser aquellos en los que el ingrediente activo sea soluble. También se pueden incluir emulsionantes, estabilizantes, humectantes y antioxidantes así como agentes que impartan color o fragancia, si se desea. Adicionalmente, se pueden emplear mejoradores de la penetración transdérmica en estas formulaciones tópicas. Ejemplos de tales mejoradores se pueden encontrar en las Pat. EE. UU. N° 3.989.816 y 4.444.762.

Las pomadas se pueden formular al mezclar una solución del ingrediente activo en un aceite vegetal tal como aceite de almendra con parafina blanda caliente y dejar que la mezcla se enfríe. Un ejemplo típico de tal pomada es una que incluya aproximadamente 30% de aceite de almendra y aproximadamente 70% de parafina blanca blanda, en peso. Las lociones se pueden preparar convenientemente al disolver el ingrediente activo en un alcohol de alto peso molecular adecuado tal como propilenglicol o polietilenglicol.

Los siguientes ejemplos son ilustrativos, pero no limitativos, de los compuestos, las composiciones y los métodos proporcionados en la presente.

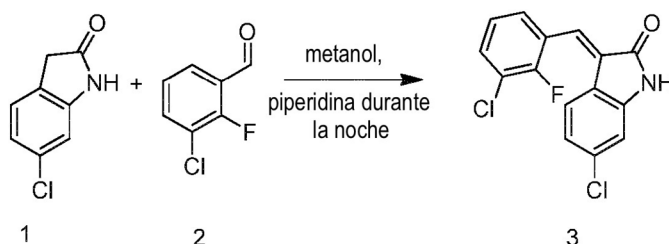
Ejemplos

Ejemplo 1

Síntesis del Ejemplo de Compuesto N° 3

45

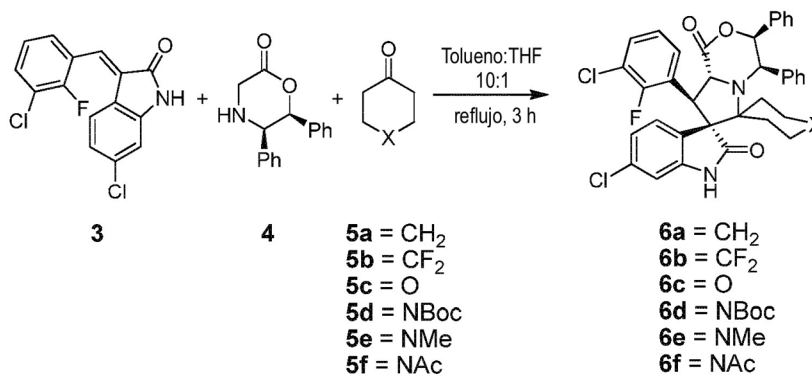
Esquema 7



Se añadió 3-cloro-2-fluorobenzaldehído (6,24 g, 39,4 mmol) a una solución de piperidina (3,88 ml, 39,4 mmol) y 6-clorooxindol (6,0 g, 35,8 mmol) disueltos en metanol (100 ml). Después de agitar durante la noche, el sólido

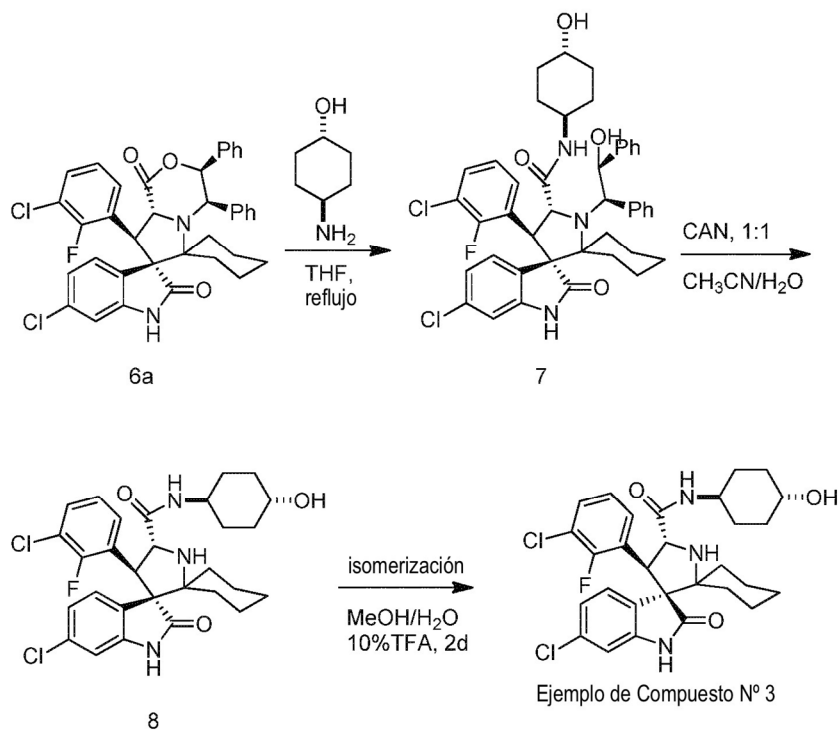
resultante se filtró y se lavó con metanol y hexanos para dar 10,6 g de (E)-6-cloro-3-(3-cloro-2-fluorobenciliden)indolin-2-ona (3) como un sólido verde.

Esquema 8



- 5 Se disolvieron el Compuesto 3 (19,5 mmol), (5R,6S)-5,6-difenilmorfolin-2-ona (4) (23,4 mmol) y la cetona 5 (39 mmol) en THF (7,5 ml) y tolueno (75 ml) y se sometieron a reflujo durante 3 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la reacción se filtró. La solución se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna para dar el producto (30-50% de rendimiento) como un sólido.

Esquema 9



- 10 Se añadió trans-4-aminociclohexanol (1,8 g, 15,6 mmol) a una solución del producto intermedio 6a (1,0 g, 1,56 mmol), se disolvió en THF (30 ml) y se sometió a reflujo durante la noche. El disolvente se retiró y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna para dar 0,568 g del producto intermedio 7 como un sólido blancuzco. El producto intermedio 7 (0,568 g, 0,75 mmol) se disolvió en acetonitrilo (5 ml). Se añadieron CAN (823 mg, 1,50 mmol) y agua (5 ml). Después de 15 minutos, la reacción se desactivó con bicarbonato sódico saturado, se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato sódico y se filtró a través de celita. El disolvente se retiró y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna para dar 340 mg del producto 8 como un sólido. El sólido se disolvió en metanol/agua 1:1 con 10% de TFA y se envejeció (para la isomerización) en esta solución durante 1-2 días. El disolvente se retiró. El aceite resultante se redisolvió en metanol/agua 3:1, se purificó mediante HPLC preparativa y se liofilizó para dar el Ejemplo de Compuesto N° 3 (como la sal de TFA) como un polvo blanco.
- 15
- 20

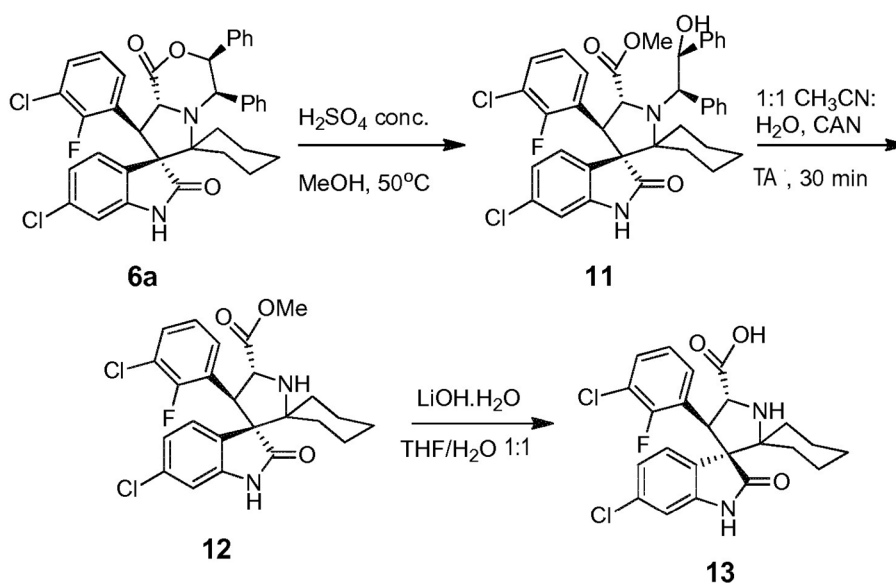
^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,19 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,64 (t, $J = 6,6$ Hz, 1H), 7,48 (dd, $J = 2,1, 8,2$ Hz, 1H), 7,39 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,16 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,10 (dd, $J = 1,9, 8,2$ Hz, 1H), 6,79 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 5,09 (d, $J = 11,1$ Hz, 1H), 4,78 (d, $J = 11,1$ Hz, 1H), 3,70-3,55 (m, 1H), 3,48-3,35 (m, 1H), 2,84 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 2,19 (d, $J = 13,4$ Hz, 1H), 2,05-1,82 (m, 5H), 1,82-1,65 (m, 3H), 1,64-1,41 (m, 2H), 1,40-1,08 (m, 5H), 1,01-0,83 (m, 1H); ESI-MS m/z 560,9 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

5

Ejemplo 2

Síntesis del Ejemplo de Compuesto N° 22 (no reivindicado)

Esquema 10



10

Se añadió ácido sulfúrico concentrado (2 ml) a una solución del producto intermedio 6a (3,65 g, 5,69 mmol) disuelto en metanol (50 ml) y la solución resultante se calentó hasta 50°C durante 5 horas. El metanol se retiró mediante evaporación y el concentrado resultante se enfrió hasta 0°C y se neutralizó lentamente con una solución de bicarbonato sódico saturado. La solución acuosa se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna para dar 2,20 g (57% de rendimiento) del producto intermedio 11.

15

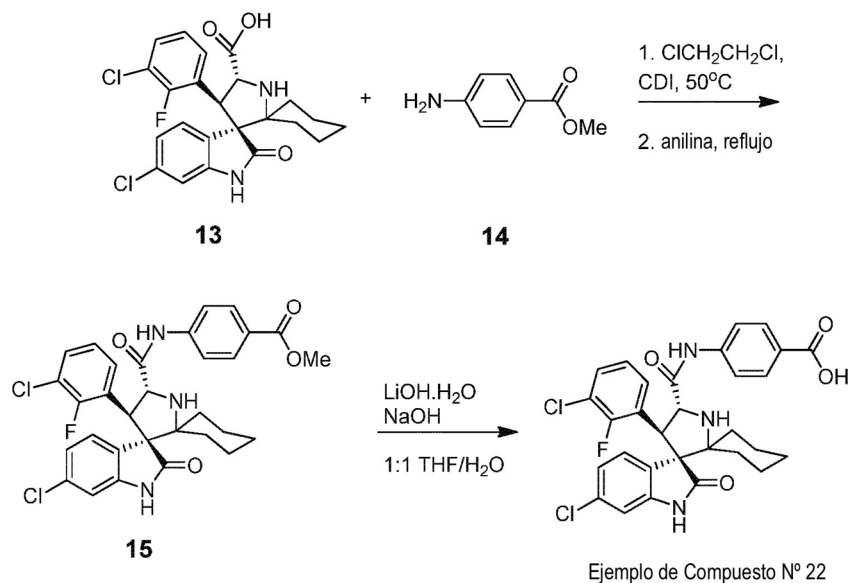
20

El producto intermedio 11 (2,20 g, 3,25 mmol) se disolvió en acetonitrilo (25 ml) y se añadieron THF (5 ml), CAN (3,56 g, 6,50 mmol) y agua (25 ml). Después de 15 minutos, la reacción se desactivó con bicarbonato sódico saturado, se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato sódico y se filtró a través de celita. El disolvente se retiró y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna para dar 1,43 g (92% de rendimiento) del producto intermedio de éster metílico 12 como un sólido.

25

El producto intermedio de éster metílico 12 (1,43 g, 3,0 mmol) se disolvió en THF (20 ml) y se añadió $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (377 mg, 9,0 mmol), seguido por agua (20 ml). Después de 2 horas, la reacción se desactivó con agua y cloruro amónico saturado y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La solución de acetato de etilo se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para producir el producto intermedio de ácido carboxílico 13 como un sólido blanuzco. El ácido se usó sin purificación adicional. ESI-MS m/z 463,17 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Esquema 11



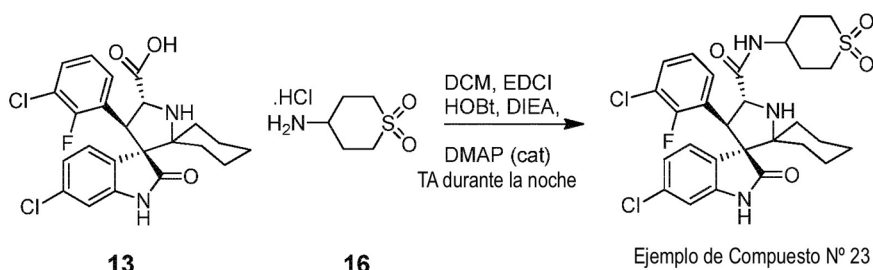
5 Se añadieron CDI (525 mg, 3,24 mmol), DIEA (0,941 ml, 5,4 mmol) y DMAP (catalítica) a una solución del producto intermedio de ácido carboxílico 13 (500 mg, 1,08 mmol) disuelto en 1,2-dicloroetano y la solución resultante se calentó hasta 50°C. Después de 30 minutos, se añadió a la reacción 4-aminobenzoato de metilo 14 (816 mg, 5,4 mmol) y la reacción se calentó hasta reflujo. Después de calentar durante la noche, el disolvente se retiró y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna para dar 265 mg (41% de rendimiento) del producto intermedio 15 como un sólido blanco.

10 El producto intermedio de éster metílico 15 resultante (265 mg, 0,44 mmol) se disolvió en THF (10 ml) y a continuación se añadieron LiOH.H₂O (56 mg, 1,33 mmol), NaOH (53 mg, 1,33 mmol) y H₂O. Después de 2 horas, se añadieron 3 ml de TFA, se agitó brevemente y el disolvente se evaporó. El aceite resultante se redisolvió en metanol y agua, se purificó mediante HPLC preparativa y se liofilizó para dar 235 mg del Ejemplo de Compuesto N° 22 (como la sal de TFA) como un sólido blanco. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,98 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,72 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,54 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,37 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,18 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,69 (s, 1H), 5,32 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 4,97 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 2,89 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 2,19 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 2,08-1,85 (m, 3H), 1,78 (d, J = 11,8 Hz, 2H), 1,54 (q, J = 14,2 Hz, 1H), 1,32-1,10 (m, 2H); ESI-MS m/z 582,17 (M+H)⁺.

20 Ejemplo 3

Síntesis del Ejemplo de Compuesto N° 23 (no reivindicado)

Esquema 12



25 Se añadieron EDCI (19 mg, 0,097 mmol), HOBT (13 mg, 0,097 mmol) y DIEA (0,034 ml, 0,195 mmol) a una solución del producto intermedio de ácido carboxílico 13 (30 mg, 0,065 mmol) disuelto en DCM. Después de 10 minutos, se añadieron hidrocloreto de 1,1-dióxido de 4-aminotetrahydro-2H-tiopyrano (24 mg, 0,13 mmol) y una cantidad catalítica

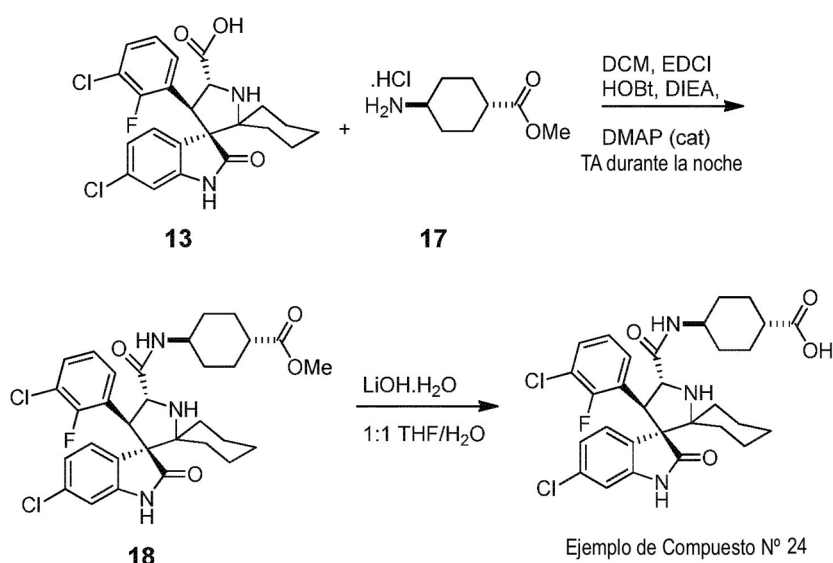
de DMAP. Después de agitar durante la noche, el disolvente se retiró y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna para dar 15 mg del Ejemplo de Compuesto N° 23 como un sólido blanco. El sólido se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa y se liofilizó para dar 10 mg del Ejemplo de Compuesto N° 23 (como la sal de TFA) como un polvo blanco. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,64 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 2,1, 8,1 Hz, 1H), 7,41 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,18 (t, J = 9,9 Hz, 1H), 7,11 (dd, J = 1,6, 8,2 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 5,10 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 4,80 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 4,10-3,94 (m, 1H), 3,27-2,91 (m, 3H), 2,88-2,74 (m, 2H), 2,35-1,64 (m, 10H), 1,52 (c, J = 13,9 Hz, 1H), 1,31-1,11 (m, 2H); ESI-MS m/z 594,50 (M+H)⁺.

Ejemplo 4

Síntesis del Ejemplo de Compuesto 24 (no reivindicado)

10

Esquema 13



15

Se añadieron EDCI (19 mg, 0,097 mmol), HOBT (13 mg, 0,097 mmol) y DIEA (0,034 ml, 0,195 mmol) a una solución del producto intermedio de ácido carboxílico 13 (30 mg, 0,065 mmol) disuelto en DCM. Después de 10 minutos, se añadieron hidrócloruro de trans-4-aminociclohexanocarboxilato de metilo (25 mg, 0,13 mmol) y una cantidad catalítica de DMAP. Después de agitar durante la noche, el disolvente se retiró y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna para dar los 30 mg del producto intermedio 18 como un sólido blanco.

20

El producto intermedio de éster metílico 18 (30 mg, 0,05 mmol) se disolvió en THF (1 ml) y a continuación se añadieron LiOH.H₂O (6,2 mg, 0,15 mmol) y H₂O. Después de 2 horas, se añadieron 0,5 ml de TFA y el disolvente se evaporó. El aceite se redisolvió en metanol/agua 3:1 con 10% de TFA, se purificó mediante HPLC preparativa y se liofilizó para dar 20 mg del Ejemplo de Compuesto N° 24 (como la sal de TFA) como un polvo blanco. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,64 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,39 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,17 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,79 (s, 1H), 5,08 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 4,79 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 3,72-3,54 (m, 1H), 2,84 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 2,25-2,07 (m, 2H), 2,04-1,84 (m, 6H), 1,77 (d, J = 12,0 Hz, 2H), 1,63 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 1,56-1,34 (m, 3H), 1,32-1,11 (m, 3H), 0,99-0,82 (m, 1H) ESI-MS m/z 588,33 (M+H)⁺.

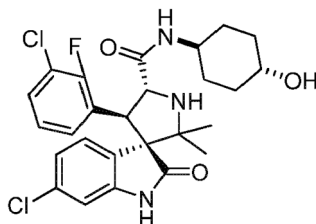
25

Ejemplo 5

30

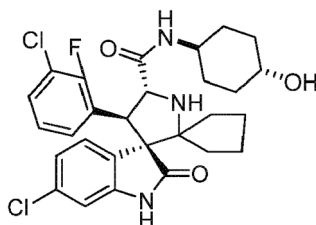
Los siguientes compuestos se prepararon usando la metodología descrita en los Ejemplos 1-4. A menos que se indique otra cosa, cada Ejemplo de Compuesto se purificó mediante HPLC en fase inversa y se aisló como la sal de TFA. A menos que se indique otra cosa, todos los desplazamientos químicos de ¹H RMN presentados en la presente se indican mediante la escala delta (δ).

Ejemplo de Compuesto N° 1 (no reivindicado):



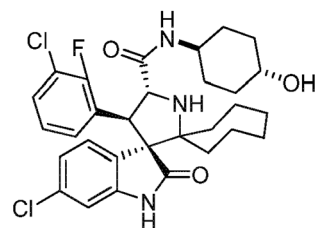
5 ^1H RMN (300 MHz, MeOH- d_4): 8,14 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,62 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,51 (dd, $J = 1,9, 8,1$ Hz, 1H), 7,40 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,17 (dd, $J = 1,9, 8,2$ Hz, 1H), 6,80 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 5,07 (d, $J = 11,2$ Hz, 1H), 4,70-4,90 (m, 1H), 3,51-3,72 (m, 1H), 3,35-3,48 (m, 1H), 1,93 (s, 3H), 1,85-1,95 (m, 1H), 1,85-1,95 (m, 1H), 1,78 (d, $J = 12,3$ Hz, 1H), 1,59 (d, $J = 12,3$ Hz, 1H), 1,41 (s, 3H), 1,10-1,35 (m, 4H), 0,85-1,05 (m, 1H); ESI-MS m/z 520,3 ($M+H$) $^+$, 542,1 ($M+Na$) $^+$.

Ejemplo de Compuesto N° 2:



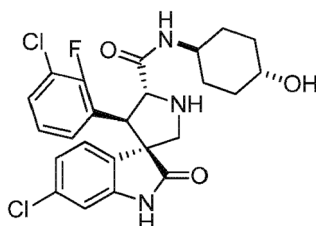
10 ^1H RMN (300 MHz, MeOH- d_4): 8,24 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,45-7,62 (m, 2H), 7,39 (t, $J = 6,9$ Hz, 1H), 7,16 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,10 (dd, $J = 1,9, 8,2$ Hz, 1H), 6,81 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 5,07 (d, $J = 11,1$ Hz, 1H), 4,69 (d, $J = 11,1$ Hz, 1H), 3,51-3,70 (m, 1H), 3,35-3,48 (m, 1H), 2,65-2,82 (m, 1H), 2,38-2,54 (m, 1H), 2,11-2,24 (m, 1H), 1,95-2,11 (m, 1H), 1,84-1,95 (m, 2H), 1,78-1,74 (m, 2H), 1,43-1,78 (m, 4H), 1,10-1,40 (m, 3H), 0,83-1,05 (m, 1H); ESI-MS m/z 546,7 ($M+H$) $^+$.

15 Ejemplo de Compuesto N° 4:



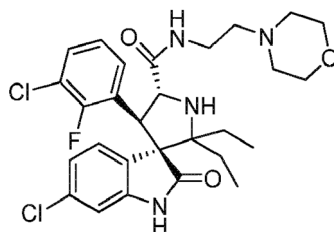
20 ^1H RMN (300 MHz, MeOH- d_4): 8,25 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,50-7,66 (m, 2H), 7,38 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,15 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,08 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,79 (s, 1H), 5,10 (d, $J = 11,2$ Hz, 1H), 4,80-4,88 (m, 1H), 3,53-3,67 (m, 1H), 3,35-3,47 (m, 1H), 3,05 (dd, $J = 8,3, 15,3$ Hz, 1H), 2,41 (dd, $J = 8,8, 14,4$ Hz, 2H), 1,89 (d, $J = 10,2$ Hz, 2H), 1,65-1,84 (m, 4H), 1,40-1,65 (m, 5H), 1,14-1,38 (m, 4H), 1,00-1,12 (m, 1H), 0,82-1,00 (m, 1H); ESI-MS m/z 574,6 ($M+H$) $^+$, 596,1 ($M+Na$) $^+$.

Ejemplo de Compuesto N° 5 (no reivindicado):



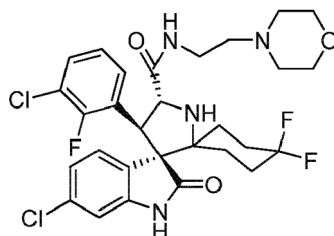
^1H RMN (300 MHz, MeOH- d_4): 8,25 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,28-7,42 (m, 2H), 6,91-7,12 (m, 2H), 6,77 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 4,80-4,97 (m, 1H), 4,40 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 4,04 (d, $J = 12,4$ Hz, 1H), 3,84 (d, $J = 12,6$ Hz, 1H), 3,51-3,68 (m, 1H), 3,36-3,51 (m, 1H), 1,91 (d, $J = 9,3$ Hz, 2H), 1,74 (d, $J = 12,7$ Hz, 1H), 1,49 (d, $J = 12,3$ Hz, 1H), 1,14-1,36 (m, 3H), 0,86-1,05 (m, 1H); ESI-MS m/z 492,60 ($M+H$) $^+$.

5 Ejemplo de Compuesto N° 6 (no reivindicado):



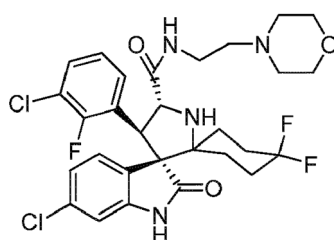
ESI-MS m/z 563,67 ($M+H$) $^+$.

Ejemplo de Compuesto N° 7 (no reivindicado):



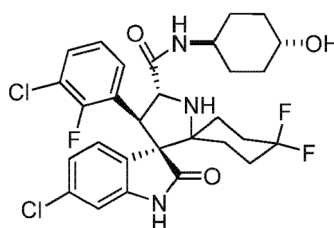
10 El compuesto del epígrafe se preparó como se describe en el Ejemplo 1 usando el producto intermedio 6b y 2-morfolinoetanamina (2 equivalentes) a temperatura ambiente. ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,64 (t, $J = 7,1$ Hz, 1H), 7,49 (dd, $J = 2,2, 8,2$ Hz, 1H), 7,33 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,16-7,07 (m, 2H), 6,77 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 5,02 (d, $J = 10,2$ Hz, 1H), 4,82 (d, $J = 10,3$ Hz, 1H), 4,12-3,38 (m, 11H), 2,75-1,73 (m, 7H), 1,50-1,31 (m, 1H); ESI-MS m/z 611,25 ($M+H$) $^+$.

15 Ejemplo de Compuesto N° 8 (no reivindicado):



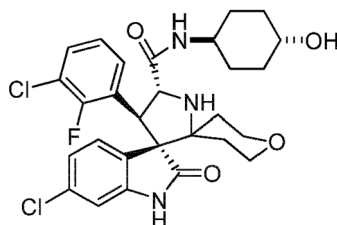
20 El compuesto del epígrafe se preparó como se describe en el Ejemplo 1 usando el producto intermedio 6b y 2-morfolinoetanamina (2 equivalentes) a temperatura ambiente. ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,33 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,26 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,05-6,84 (m, 3H), 6,82 (s, 1H), 4,68 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 4,56 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 4,16-3,01 (m, 11H), 2,48-1,63 (m, 7H), 1,31 (dt, $J = 3,8, 14,0$ Hz, 1H); ESI-MS m/z 611,25 ($M+H$) $^+$.

Ejemplo de Compuesto N° 9:



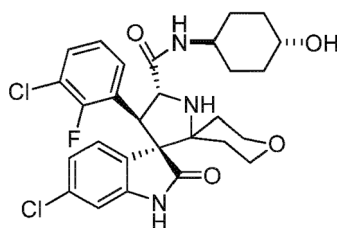
El compuesto del epígrafe se preparó como se describe en el Ejemplo 1 usando el producto intermedio 6b. ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,12 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,62 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,49 (dd, $J = 2,3, 8,2$ Hz, 1H), 7,33 (t, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,16-7,05 (m, 2H), 6,78 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 4,77 (d, $J = 10,3$ Hz, 1H), 3,70-3,41 (m, 2H), 2,74-1,64 (m, 11H), 1,48-1,21 (m, 4H), 1,18-1,02 (m, 1H); ESI-MS m/z 596,75 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

5 Ejemplo de Compuesto N° 10 (no reivindicado):



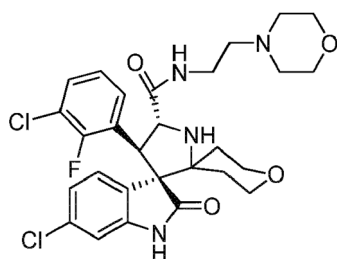
10 El compuesto del epígrafe se preparó como se describe en el Ejemplo 1 usando el producto intermedio 6c. ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,02 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,31-7,15 (m, 3H), 7,01-6,91 (m, 2H), 6,82 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 4,70 (d, $J = 10,4$ Hz, 1H), 4,59 (d, $J = 10,4$ Hz, 1H), 4,12-3,80 (m, 3H), 3,76-3,48 (m, 3H), 2,25-0,94 (m, 12H); ESI-MS m/z 562,92 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo de Compuesto N° 11 (no reivindicado):



15 El compuesto del epígrafe se preparó como se describe en el Ejemplo 1 usando el producto intermedio 6c. ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,19 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,63 (ddd, $J = 1,5, 6,5, 7,9$ Hz, 1H), 7,51 (dd, $J = 2,3, 8,2$ Hz, 1H), 7,37 (t, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,19-7,07 (m, 2H), 6,80 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 5,02 (d, $J = 10,8$ Hz, 1H), 4,74 (d, $J = 10,8$ Hz, 1H), 4,11-3,93 (m, 2H), 3,87 (dd, $J = 3,9, 12,4$ Hz, 1H), 3,69-3,55 (m, 2H), 3,50-3,38 (m, 1H), 2,62 (d, $J = 13,2$ Hz, 1H), 2,26-2,12 (m, 1H), 2,04-1,73 (m, 4H), 1,70-1,17 (m, 5H), 1,08 (ddd, $J = 3,5, 12,7, 24,0$ Hz, 1H); ESI-MS m/z 562,67 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

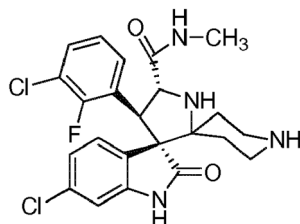
Ejemplo de Compuesto N° 12 (no reivindicado):



20 El compuesto del epígrafe se preparó como se describe en el Ejemplo 1 usando el producto intermedio 6c y 2-morfolinoetanamina (2 equivalentes) a temperatura ambiente. ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,64 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,49 (dd, $J = 2,6, 8,2$ Hz, 1H), 7,33 (t, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,15-7,07 (m, 2H), 6,78 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 5,00 (d, $J = 10,3$ Hz, 1H), 4,77 (d, $J = 10,3$ Hz, 1H), 4,12-3,57 (m, 14H), 3,36-3,19 (m, 2H), 2,37 (d, $J = 10,3$ Hz, 1H), 2,17-2,04 (m, 1H), 1,96-1,80 (m, 1H), 1,50-1,34 (m, 1H); ESI-MS m/z 577,75 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

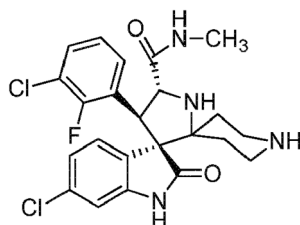
25

Ejemplo de Compuesto N° 13 (no reivindicado):



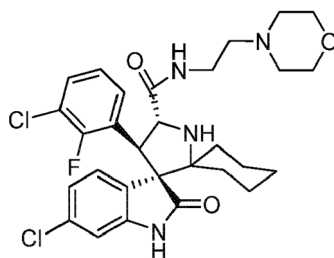
- 5 El compuesto del epígrafe se preparó como se describe en el Ejemplo 1 usando el producto intermedio 6d y metilamina (2 equivalentes) a temperatura ambiente. ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,10 (s, 1H), 7,27-7,15 (m, 3H), 7,00-6,89 (m, 2H), 6,79 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 4,66 (d, $J = 10,2$ Hz, 1H), 4,60 (d, $J = 10,1$ Hz, 1H), 3,60 (t, $J = 11,8$ Hz, 1H), 3,39-3,15 (m, 3H), 2,76 (s, 3H), 2,33-2,02 (m, 2H), 1,71 (d, $J = 14,2$ Hz, 1H), 1,53-1,33 (m, 1H); ESI-MS m/z 477,17 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo de Compuesto N° 14 (no reivindicado):



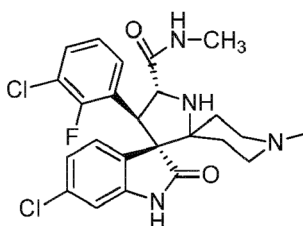
- 10 El compuesto del epígrafe se preparó como se describe en el Ejemplo 1 usando el producto intermedio 6d y metilamina (2 equivalentes) a temperatura ambiente. ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,24 (s, 1H), 7,64 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,49 (dd, $J = 2,2, 8,1$ Hz, 1H), 7,27 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,13-7,03 (m, 2H), 6,68 (s, 1H), 4,79 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 4,64 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 3,70 (t, $J = 13,1$ Hz, 1H), 3,44-3,18 (m, 3H), 2,77 (d, $J = 4,3$ Hz, 3H), 2,39 (d, $J = 14,5$ Hz, 1H), 2,10-1,88 (m, 2H), 1,50-1,26 (m, 1H); ESI-MS m/z 477,17 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

15 Ejemplo de Compuesto N° 15 (no reivindicado):



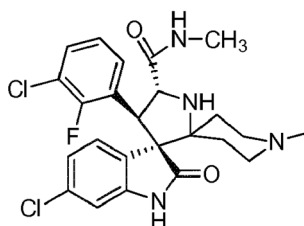
- 20 El compuesto del epígrafe se preparó como se describe en el Ejemplo 1 usando el producto intermedio 6a y 2-morfolinoetanamina (2 equivalentes) a temperatura ambiente. ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,65 (t, $J = 7,1$ Hz, 1H), 7,47 (dd, $J = 2,3, 8,1$ Hz, 1H), 7,35 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,17-7,05 (m, 2H), 6,77 (s, 1H), 5,02 (d, $J = 10,3$ Hz, 1H), 4,80 (d, $J = 10,5$ Hz, 1H), 3,94-3,80 (m, 4H), 3,61 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 3,29-3,17 (m, 5H), 2,56 (d, $J = 12,5$ Hz, 1H), 2,11-1,48 (m, 7H), 1,29-1,02 (m, 2H); ESI-MS m/z 575,25 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo de Compuesto N° 16 (no reivindicado):



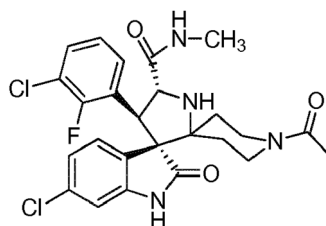
5 El compuesto del epígrafe se preparó como se describe en el Ejemplo 1 usando el producto intermedio 6e y metilamina (2 equivalentes) a temperatura ambiente. ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,12 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,26-7,13 (m, 2H), 6,99 (dd, J = 1,9, 8,1 Hz, 1H), 6,92 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 4,67 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 4,61 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 3,67 (dt, J = 3,8, 13,0 Hz, 1H), 3,56-3,41 (m, 2H), 3,26-3,13 (m, 1H), 2,87 (s, 3H), 2,77 (d, J = 3,7 Hz, 3H), 2,36-2,10 (m, 2H), 1,77-1,63 (m, 1H), 1,54-1,38 (m, 1H); ESI-MS m/z 491,42 (M+H) $^+$.

Ejemplo de Compuesto N° 17 (no reivindicado):



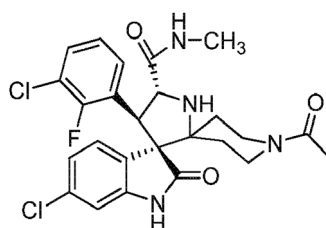
10 El compuesto del epígrafe se preparó como se describe en el Ejemplo 1 usando el producto intermedio 6e y metilamina (2 equivalentes) a temperatura ambiente. ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,25 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 7,62 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,47 (dd, J = 2,1, 8,2 Hz, 1H), 7,25 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,12-7,01 (m, 2H), 6,77 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 4,76 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 4,62 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 3,75 (t, J = 12,5 Hz, 1H), 3,52-3,40 (m, 2H), 3,24-3,12 (m, 1H), 2,86 (s, 3H), 2,76 (d, J = 4,0 Hz, 3H), 2,40 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 2,12-1,86 (m, 2H), 1,54-1,34 (m, 1H); ESI-MS m/z 491,08 (M+H) $^+$.

15 Ejemplo de Compuesto N° 18 (no reivindicado):



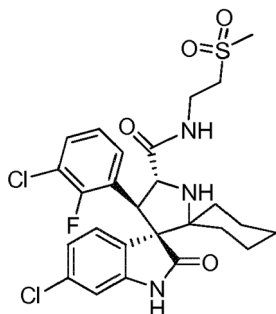
El compuesto del epígrafe se preparó como se describe en el Ejemplo 1 usando el producto intermedio 6f y metilamina (2 equivalentes) a temperatura ambiente. ESI-MS m/z 519,17 (M+H) $^+$.

Ejemplo de Compuesto N° 19 (no reivindicado):



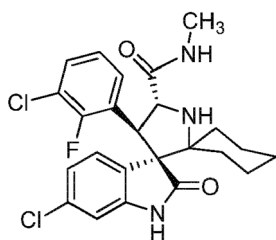
20 El compuesto del epígrafe se preparó como se describe en el Ejemplo 1 usando el producto intermedio 6f y metilamina (2 equivalentes) a temperatura ambiente. ESI-MS m/z 519,17 (M+H) $^+$.

Ejemplo de Compuesto N° 20 (no reivindicado):



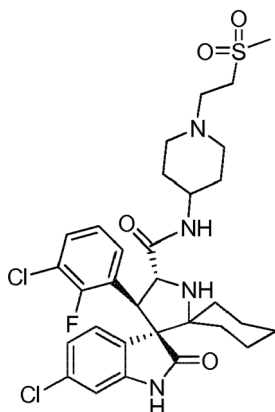
- 5 El compuesto del epígrafe se preparó como se describe en el Ejemplo 1 usando el producto intermedio 6a y 2-(metilsulfonyl)etanamina (2 equivalentes) a temperatura ambiente. ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,63 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 2,7, 8,2 Hz, 1H), 7,36 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 7,19-7,07 (m, 2H), 6,77 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 5,13 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 3,84-3,51 (m, 2H), 3,25 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,90 (s, 3H), 2,75 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 2,13 (d, J = 14,6 Hz, 1H), 2,01-1,67 (m, 5H), 1,64-1,42 (m, 1H), 1,31-1,10 (m, 2H); ESI-MS m/z 568,25 (M+H) $^+$

Ejemplo de Compuesto N° 21 (no reivindicado):



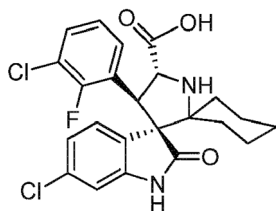
- 10 El compuesto del epígrafe se preparó como se describe en el Ejemplo 1 usando el producto intermedio 6a y metilamina (2 equivalentes) a temperatura ambiente. ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,29 (s, 1H), 7,63 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 2,4, 8,2 Hz, 1H), 7,39 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,21-7,07 (m, 2H), 6,77 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 5,13 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 4,83 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 2,83 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 2,73 (s, 3H), 2,17 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 2,04-1,68 (m, 5H), 1,52 (c, J = 14,6 Hz, 1H), 1,31-1,09 (m, 2H); ESI-MS m/z 476,25 (M+H) $^+$.

15 Ejemplo de Compuesto N° 25 (no reivindicado):



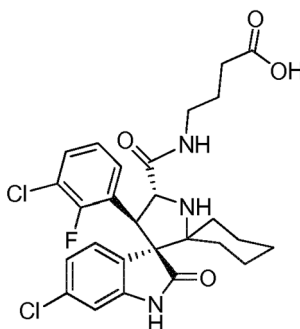
- 20 El compuesto del epígrafe se preparó usando hidrocloreto de 1-(2-(metilsulfonyl)etil)piperidin-4-amina. ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,64 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 7,47 (dd, J = 1,8, 8,2 Hz, 1H), 7,37 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,15 (t, 8,1 Hz, 1H), 7,09 (dd, J = 1,5, 8,3 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 5,04 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 4,79 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 4,05-3,86 (m, 1H), 3,73-3,41 (m, 6H), 3,25-3,10 (m, 2H), 3,08 (s, 3H), 2,79-2,64 (m, 1H), 2,15 (t, J = 15,6 Hz, 2H), 2,01-1,44 (m, 9H), 1,32-1,08 (m, 2H); ESI-MS m/z 651,83 (M+H) $^+$.

Ejemplo de Compuesto N° 26 (no reivindicado):



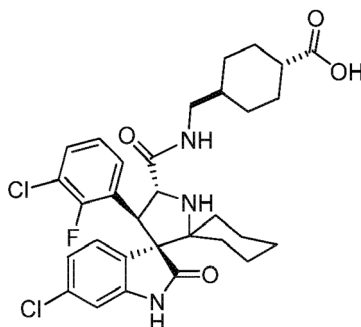
5 El producto intermedio 13 (véase el Ejemplo 3) se disolvió en metanol/agua 3:1, se trató con 10% de TFA y se purificó mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del epígrafe como la sal de TFA. ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,64 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 2,1, 8,3 Hz, 1H), 7,35 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,18-7,08 (m, 2H), 6,77 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 5,17 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 2,64-2,49 (m, 1H), 2,14 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 2,02-1,84 (m, 3H), 1,84-1,48 (m, 3H), 1,32-1,10 (m, 2H); ESI-MS m/z 463,17 (M+H) $^+$.

Ejemplo de Compuesto N° 27 (no reivindicado):



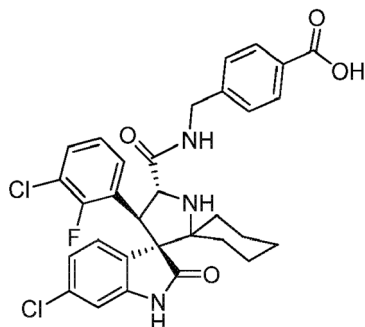
10 El compuesto del epígrafe se preparó usando hidrocloreuro de 4-aminobutanoato de metilo. ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,64 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 2,2, 8,3 Hz, 1H), 7,39 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,17 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,11 (dd, J = 1,6, 8,2 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 5,12 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 4,80 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 3,21-3,04 (m, 1H), 2,81 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 2,17 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 2,06 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,01-1,84 (m, 3H), 1,84-1,40 (m, 5H), 1,32-1,12 (m, 2H); ESI-MS m/z 548,42 (M+H) $^+$.

Ejemplo de Compuesto N° 28 (no reivindicado):



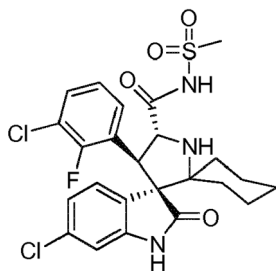
20 El compuesto del epígrafe se preparó usando hidrocloreuro de trans-4-(aminometil)ciclohexanocarboxilato de metilo. ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,36-8,26 (m, 1H), 7,67 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,42 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,20 (t, d = 8,0 Hz, 1H), 7,12 (dd, J = 1,4, 8,2 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 5,14 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 4,78 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 3,48-3,34 (m, 1H), 2,90-2,64 (m, 2H), 2,19 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 2,09-1,70 (m, 8H), 1,61-1,11 (m, 8H), 0,79-0,59 (m, 2H); ESI-MS m/z 602,58 (M+H) $^+$.

Ejemplo de Compuesto N° 29 (no reivindicado):



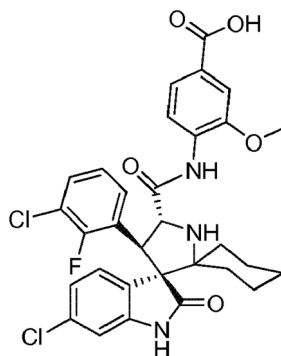
5 El compuesto del epígrafe se preparó usando hidrocloreuro de 4-(aminometil)benzoato de metilo. ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,87 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,66 (t, $J = 7,0$ Hz, 1H), 7,50 (dd, $J = 2,3, 8,3$ Hz, 1H), 7,40 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,22-7,08 (m, 2H), 7,04 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 6,78 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 5,20 (d, $J = 11,2$ Hz, 1H), 4,80 (d, $J = 11,1$ Hz, 1H), 4,66 (d, $J = 15,3$ Hz, 1H), 4,20 (d, $J = 15,3$ Hz, 1H), 2,83 (d, $J = 10,0$ Hz, 1H), 2,20 (d, $J = 15,8$ Hz, 1H), 2,04-1,85 (m, 3H), 1,77 (d, $J = 11,9$ Hz, 2H), 1,52 (c, $J = 13,7$ Hz, 1H), 1,33-1,10 (m, 2H); ESI-MS m/z 596,33 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo de Compuesto N° 30 (no reivindicado):



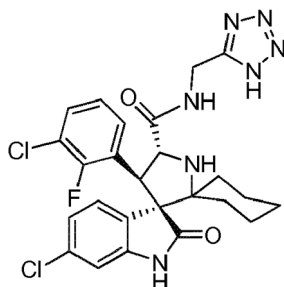
10 El compuesto del epígrafe se preparó usando metanosulfonamida. ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,61 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,53 (dd, $J = 2,1, 8,2$ Hz, 1H), 7,33 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,17-7,06 (m, 2H), 6,76 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 4,98 (d, $J = 10,4$ Hz, 1H), 3,09 (s, 3H), 2,60 (d, $J = 13,7$ Hz, 1H), 2,09 (d, $J = 16,1$ Hz, 1H), 2,01-1,43 (m, 6H), 1,34-1,06 (m, 2H); ESI-MS m/z 540,08 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

15 Ejemplo de Compuesto N° 31 (no reivindicado):



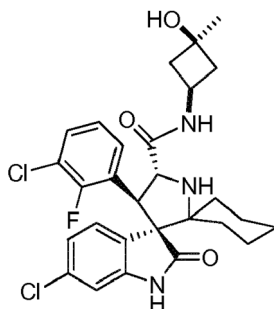
20 El compuesto del epígrafe se preparó usando 4-amino-3-metoxibenzoato de metilo. ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,26 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,79 (t, $J = 7,1$ Hz, 1H), 7,66 (dd, $J = 1,4, 8,4$ Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,51 (dd, $J = 2,2, 8,3$ Hz, 1H), 7,40 (t, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,21 (t, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,10 (dd, $J = 1,8, 8,1$ Hz, 1H), 6,79 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 5,49-5,23 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,68-2,47 (m, 1H), 2,21-1,52 (m, 7H), 1,35-1,07 (m, 2H); ESI-MS m/z 612,17 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo de Compuesto N° 32 (no reivindicado):



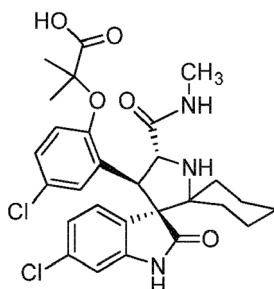
5 El compuesto del epígrafe se preparó usando hidrocloreuro de (1H-tetrazol-5-il)metanamina. ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,63 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,51 (dd, $J = 2,3, 8,1$ Hz, 1H), 7,36 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,19-7,06 (m, 2H), 6,77 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 5,19 (d, $J = 10,7$ Hz, 1H), 4,67 (c, $J = 16,1$ Hz, 2H), 2,77 (d, $J = 11,4$ Hz, 1H), 2,15 (d, $J = 12,5$ Hz, 1H), 2,03-1,81 (m, 3H), 1,76 (d, $J = 13,3$ Hz, 2H), 1,67-1,09 (m, 3H); ESI-MS m/z 544,25 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo de Compuesto N° 33:



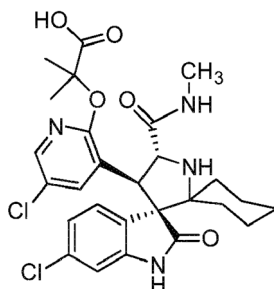
10 El compuesto del epígrafe se preparó usando (1s,3s)-3-(terc-butildimetilsiloxi)-3-metilciclobutanamina. ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,62 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 7,64 (t, $J = 6,8$ Hz, 1H), 7,49 (dd, $J = 2,4, 8,2$ Hz, 1H), 7,39 (t, $J = 7,1$ Hz, 1H), 7,17 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,10 (dd, $J = 1,8, 8,2$ Hz, 1H), 6,78 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 5,10 (d, $J = 11,0$ Hz, 1H), 4,80 (d, $J = 11,1$ Hz, 1H), 3,98-3,76 (m, 1H), 2,84 (d, $J = 9,8$ Hz, 1H), 2,45-2,23 (m, 2H), 2,17 (d, $J = 13,5$ Hz, 1H), 2,05-1,82 (m, 4H), 1,82-1,61 (m, 3H), 1,61-1,34 (m, 1H), 1,30 (s, 3H), 1,27-1,07 (m, 2H); ESI-MS m/z 546,67 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo de Compuesto N° 34 (no reivindicado)



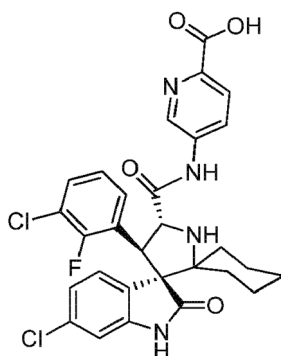
15
20 ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,15 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 7,67 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,49 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,13 (dd, $J = 2,4, 8,9$ Hz, 1H), 7,06 (dd, $J = 1,6, 8,3$ Hz, 1H), 6,76 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 6,68 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 5,25 (d, $J = 11,3$ Hz, 1H), 4,96 (d, $J = 11,4$ Hz, 1H), 2,85 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 2,69 (s, 3H), 2,19 (d, $J = 12,2$ Hz, 1H), 2,03-1,83 (m, 3H), 1,77 (d, $J = 15,3$ Hz, 2H), 1,62-1,40 (m, 7H), 1,40-1,08 (m, 2H); ESI-MS m/z 560,58 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo de Compuesto N° 35 (no reivindicado)



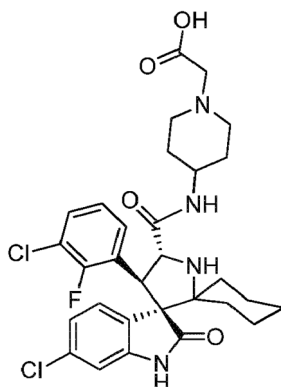
5 ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,93 (dd, $J = 2,2, 18,7$ Hz, 2H), 7,47 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,12 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,80 (d, $J = 1,3$ Hz, 1H), 4,91 (s, 1H), 2,79-2,62 (m, 4H), 2,13 (d, $J = 14,4$ Hz, 1H), 2,01-1,83 (m, 3H), 1,83-1,68 (m, 2H), 1,66-1,40 (m, 7H), 1,32-1,08 (m, 2H); ESI-MS m/z 561,33 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo de Compuesto N° 36 (no reivindicado)



10 El compuesto del epígrafe se preparó usando 5-aminopicolinato de metilo. ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,80 (s, 1H), 8,27 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 8,15 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,71 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,55 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,37 (t, $J = 7,1$ Hz, 1H), 7,18 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,12 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,80 (s, 1H), 5,30 (d, $J = 11,1$ Hz, 1H), 5,00 (d, $J = 10,8$ Hz, 1H), 2,90-2,75 (m, 1H), 2,16 (d, $J = 16,9$ Hz, 1H), 2,06-1,84 (m, 3H), 1,78 (d, $J = 13,2$ Hz, 2H), 1,66-1,42 (m, 1H), 1,32-1,11 (m, 2H); ESI-MS m/z 583,96 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

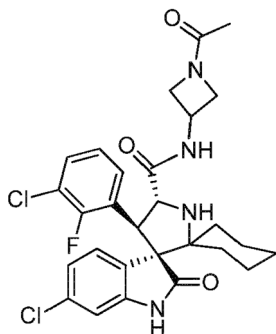
Ejemplo de Compuesto N° 37 (no reivindicado)



15 El compuesto del epígrafe se preparó usando hidrocloreto de 2-(4-aminopiperidin-1-il)acetato de metilo. ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,66 (t, $J = 7,1$ Hz, 1H), 7,48 (dd, $J = 2,1, 8,2$ Hz, 1H), 7,39 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,17 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,10 (dd, $J = 1,6, 8,1$ Hz, 1H), 6,79 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 5,12 (d, $J = 11,0$ Hz, 1H), 4,80 (d, $J = 10,9$ Hz, 1H), 4,05-3,89 (m, 3H), 3,79-3,39 (m, 2H), 3,29-3,04 (m, 2H), 2,79 (d, $J = 9,4$ Hz, 1H), 2,17 (d, $J = 9,4$ Hz, 2H), 2,03-1,42 (m, 8H), 1,42-1,33 (m, 2H), 1,31-1,10 (m, 2H); ESI-MS m/z 603,67 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

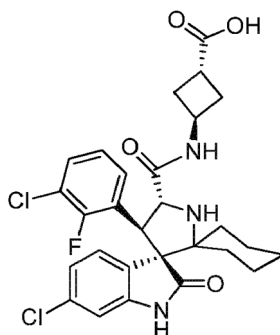
20

Ejemplo de Compuesto N° 38 (no reivindicado)



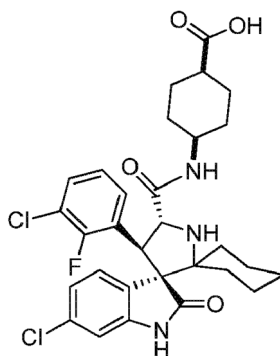
El compuesto del epígrafe se preparó usando 3-aminoazetidín-1-carboxilato de terc-butilo. El grupo protector Boc se retiró al tratar el compuesto con TFA en DCM. A continuación, la amina libre se trató con AcOH, EDCI, HOBT, DIEA y DMAP (catalítica) en DCM. Después de agitar durante la noche, el disolvente se retiró y el producto se purificó mediante cromatografía en columna y a continuación HPLC preparativa para dar el Ejemplo de Compuesto N° 38 (como la sal de TFA) como un polvo blanco. ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,64 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 1,8, 8,2 Hz, 1H), 7,40 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,17 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,11 (dd, J = 1,7, 8,2 Hz, 1H), 6,79 (s, 1H), 5,10 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 4,64-4,36 (m, 2H), 4,29-4,11 (m, 1H), 4,09-3,56 (m, 2H), 2,79 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 2,16 (d, J = 14,9 Hz, 1H), 2,01-1,68 (m, 8H), 1,64-1,37 (m, 1H), 1,34-1,11 (m, 2H); ESI-MS m/z 560,08 (M+H)⁺.

Ejemplo de Compuesto N° 39 (no reivindicado)



El compuesto del epígrafe se preparó usando hidrocloreuro de trans-3-aminociclobutanocarboxilato de metilo. ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,65 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 1,7, 8,0 Hz, 1H), 7,40 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,18 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,79 (s, 1H), 5,06 (d, J = 10,8, 1H), 4,79 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 4,47 (p, J = 8,1 Hz, 1H), 2,96-2,71 (m, 2H), 2,63-2,38 (m, 2H), 2,29-2,08 (m, 2H), 2,05-1,83 (m, 4H), 1,76 (d, J = 16,2 Hz, 2H), 1,62-1,39 (m, 1H), 1,33-1,11 (m, 2H); ESI-MS m/z 560,50 (M+H)⁺.

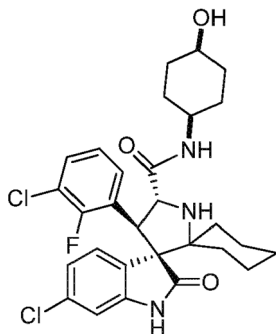
Ejemplo de Compuesto N° 40 (no reivindicado)



^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,67 (t, J = 6,61 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 2,0, 8,1 Hz, 1H), 7,37 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,16 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,10 (dd, J = 1,7, 8,3 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 5,20 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 4,76 (d, J =

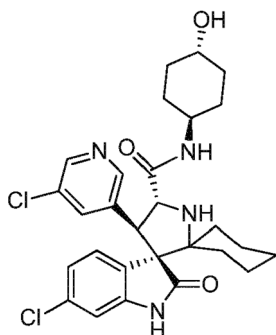
11,2 Hz, 1H), 3,89-3,75 (m, 1H), 2,84 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 2,41-2,29 (m, 1H), 2,20 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 2,03-1,12 (m, 16H); ESI-MS m/z 588,50 (M+H)⁺.

Ejemplo de Compuesto N° 41



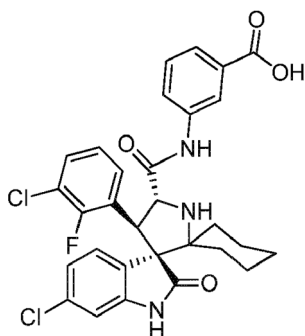
- 5 ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,18 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,66 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 2,3, 8,2 Hz, 1H), 7,38 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,17 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,10 (dd, J = 1,8, 8,2 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 5,14 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 4,78 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 3,83-3,65 (m, 2H), 2,83 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 2,18 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 2,03-1,10 (m, 17H); ESI-MS m/z 560,83 (M+H)⁺.

Ejemplo de Compuesto N° 42



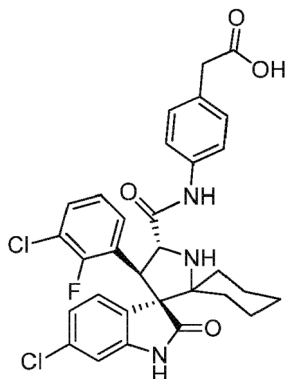
- 10 ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,45 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,24 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,60 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,14 (dd, J = 1,8, 8,2 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 5,10 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 4,47 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 3,73-3,57 (m, 1H), 3,50-3,36 (m, 1H), 2,83 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 2,17 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 2,03-1,70 (m, 8H), 1,70-1,13 (m, 7H), 1,08-0,88 (m, 1H); ESI-MS m/z 543,75 (M+H)⁺.

- 15 Ejemplo de Compuesto N° 43 (no reivindicado)



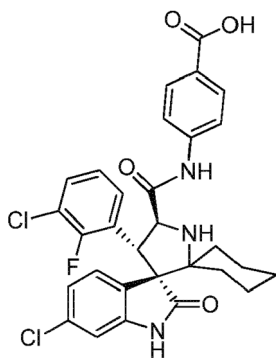
- 20 ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,14 (s, 1H), 7,84-7,67 (m, 3H), 7,55 (dd, J = 1,9, 8,2 Hz, 1H), 7,48-7,34 (m, 2H), 7,19 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,12 (dd, J = 1,6, 8,2 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 5,29 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 4,97 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 2,96-2,84 (m, 1H), 2,18 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 2,08-1,85 (m, 3H), 1,78 (d, J = 12,2 Hz, 2H), 1,63-1,42 (m, 1H), 1,35-1,13 (m, 3H); ESI-MS m/z 582,58 (M+H)⁺.

Compuesto Ejemplo 44 (no reivindicado)



ESI-MS m/z 596,42 (M+H)⁺.

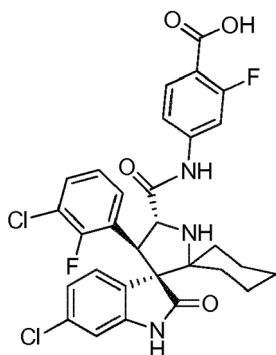
Ejemplo de Compuesto N° 45 (no reivindicado)



5

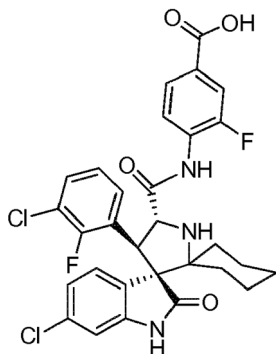
¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,98 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,72 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,54 (dd, J = 2,4, 8,1 Hz, 1H), 7,38 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,19 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,12 (dd, J = 1,6, 8,2 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 5,34 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 4,97 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 2,91 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 2,20 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 2,06-1,86 (m, 3H), 1,78 (d, J = 12,3 Hz, 2H), 1,64-1,42 (m, 1H), 1,34-1,14 (m, 2H); ESI-MS m/z 582,50 (M+H)⁺.

10 Ejemplo de Compuesto N° 46 (no reivindicado)



15 ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,90 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,74-7,61 (m, 2H), 7,55 (dd, J = 2,5, 8,2 Hz, 1H), 7,38 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,26 (dd, J = 1,7, 8,6 Hz, 1H), 7,19 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 7,12 (dd, J = 1,8, 8,2 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 5,31 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 4,97 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 2,94-2,84 (m, 1H), 2,20 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 2,06-1,85 (m, 3H), 1,79 (d, J = 10,9 Hz, 2H), 1,65-1,43 (m, 1H), 1,34-1,11 (m, 2H); ESI-MS m/z 600,42 (M+H)⁺.

Ejemplo de Compuesto N° 47 (no reivindicado)



¹H RMN (300MHz, CD₃OD) δ ppm 8,42-8,31 (m, 1H), 8,21 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,91-7,79 (m, 1H), 7,79-7,67 (m, 2H), 7,52 (dd, J = 2,4, 8,2 Hz, 1H), 7,37 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,25-7,06 (m, 2H), 6,79 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 5,41 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 2,81-2,67 (m, 1H), 2,14 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 2,00-1,84 (m, 3H), 1,84-1,70 (m, 2H), 1,68-1,47 (m, 1H), 1,41-1,09 (m, 2H); ESI-MS m/z 600,83 (M+H)⁺.

Ejemplo 6

Ensayo de unión a MDM2 por polarización fluorescente

La afinidad de unión de los inhibidores de MDM2 divulgados en la presente se determinó usando un ensayo de unión basado en polarización fluorescente (basado en FP) usando una proteína de MDM2 con etiqueta de His humana recombinante (residuos 1-118) y un péptido basado en p53 etiquetado fluorescentemente.

El diseño de la sonda de fluorescencia se basaba en un compuesto peptidomimético basado en p53 de alta afinidad presentado previamente llamado PMDM6-F (García-Echeverría y cols., J. Med. Chem. 43: 3205-3208 (2000)). El valor de K_d de PMDM6-F con la proteína de MDM2 recombinante se determinó a partir de la curva de saturación. La proteína de MDM2 se diluyó doblemente en serie en una placa negra de fondo redondo de 96 pocillos Dynex y el péptido PMDM6-F se añadió en una concentración de 1 nM. El ensayo se realizó en el tampón: fosfato potásico 100 mM, pH 7,5; 100 µg/ml de gammaglobulina bovina; 0,02% de azida sódica, 0,01% de Triton X-100) y los valores de polarización se midieron después de 3 h de incubación usando un ULTRA READER (Tecan U.S. Inc., Research Triangle Park, NC). El valor de la IC₅₀ se obtuvo al ajustar los valores de mP en una curva de respuesta a la dosis sigmoidea (pendiente variable) con una regresión no lineal y se determinó que era 1,40 nM ± 0,25. El valor de K_d se calculó usando la ecuación: valor de K_d = IC₅₀ - L0/2. L0/2 es la concentración del ligando libre (PMDM6-F). Puesto que el PMDM6-F se usaba en una concentración final de 1 nM, L0/2 era 0,5 nM.

Se realizaron experimentos de unión competitiva dependiente de la dosis con diluciones en serie de un compuesto probado en DMSO. Una muestra de 5 µl del compuesto probado y proteína de MDM2 preincubada (10 nM) y péptido PMDM6-F (1 nM) en el tampón de ensayo (fosfato potásico 100 mM, pH 7,5; 100 µg/ml de gammaglobulina bovina; 0,02% de azida sódica, 0,01% de Triton X-100) se añadieron a una placa negra de fondo redondo de 96 pocillos Dynex para producir un volumen final de 125 µl. Para cada ensayo, los controles incluían la proteína de MDM2 y PMDM6-F (equivalente a 0% de inhibición), péptido PMDM6-F solo (equivalente a 100% de inhibición). Los valores de polarización se midieron después de 3 h de incubación. Los valores de IC₅₀, p. ej., la concentración de inhibidor a la que se desplaza 50% de péptido unido, se determinaron a partir de una gráfica usando análisis minimocuadrático no lineal. El ajuste de la curva se realizó usando software GRAPHPAD PRISM (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA). Los resultados de este ensayo se presentan en la Tabla 2.

Ejemplo 7

Ensayo de crecimiento celular

Las líneas celulares de cáncer de colon HCT-116 isogénicas fueron un amable obsequio del Prof. Bert Vogelstein (Johns Hopkins, Baltimore, MD) y se mantuvieron en medio 5A de McCoy que contenía 10% de FBS. Las líneas celulares SJSA-1 se obtuvieron de ATCC, (Manassas, VA) y se mantuvieron en medio RPMI-1640 que contenía 10% de FBS.

Las células se sembraron en placas de cultivo de fondo redondo de 96 pocillos a una densidad de 2-3×10³ células/pocillo con los compuestos y se incubaron durante 4 días. El grado de inhibición del crecimiento celular después del tratamiento con concentraciones crecientes de los compuestos probados se determinó mediante WST-8

5 (sal monosódica de 2-(2-metoxi-4-nitrofenil)-3-(4-nitrofenil)-5-(2,4-disulfofenil)-2H-tetrazolio (Dojindo Molecular Technologies Inc., Gaithersburg, Maryland)). Se añadió WST-8 en una concentración final de 10% a cada pocillo y a continuación las placas se incubaron a 37°C durante 2-3 h. La absorbancia de las muestras se midió a 450 nm usando un TECAN ULTRA Reader. La concentración de los compuestos que inhibían el crecimiento celular en 50% (IC₅₀) se calculó al comparar la absorbancia de las células no tratadas y las células tratadas con los compuestos usando el software GraphPad Prism (GraphPad Software, La Jolla, CA 92037, USA). Los resultados de este ensayo se presentan en la Tabla 2 y la Fig. 1 y la Fig. 2.

Tabla 2

Compuesto Número	Afinidades de unión a MDM2 (1-118)				
	IC ₅₀ (nM)	Ki (nM)	HCT116 p53 WT	HCT116 p53 KO	SJSA-1
1	201	26,4	1,8	> 30	2,3
2	41,8	4,6	0,4	> 30	0,5
3	19,3±5,2	1,5±0,7	0,12	24	0,33
4	15,6±2,2	1,0±0,3	7,3	48	1,9
5	>10,000				
6	<1,000				
7	<1,000				<5
8	<5,000				<5
9	<100				<1
10	<5,000				<5
11	<5,000				<5
12	<5,000				<10
13	>10,000				>10
14	>10,000				>10
15	<100				<3
16	>5,000				
17	>5,000				
18	>5,000				
19	>1,000				
20	<100				
21	<100				<5
22	<100				<1
23	<100				<3
24	<100				<1
25	<100				<1
26	<500				<30
27	<100				<5
28	<100				<5
29	<100				
30	<500				<10
31	<100				<1
32	<100				
33	<100				<1
34	>10,000				

Compuesto Número	Afinidades de unión a MDM2 (1-118)				
	IC ₅₀ (nM)	Ki (nM)	HCT116 p53 WT	HCT116 p53 KO	SJSA-1
35	>10,000				
36	<100				<1
37	<100				
38	<100				<1
39	<100				<1
40	<100				
41	<100				
42	<1,000				
43	<100				

Ejemplo 8

Estudios de eficacia in vivo usando modelos de xenoinjerto de SJSA

5 Células tumorales SJSA-1 (osteosarcoma) se recogieron con tripsina (0,05%)-EDTA (0,53 mM) (GIBCO™, Invitrogen Corp.), se añadió medio de crecimiento y las células se pusieron sobre hielo. Una muestra de células se mezcló 1:1 con azul de tripano (GIBCO™, Invitrogen Corp.) y se contaron en un hemocitómetro para determinar el número de células vivas/muertas. Las células se lavaron una vez con 1X PBS (GIBCO™, Invitrogen Corp.) y se resuspendieron en PBS. Para inyecciones de Matrigel, después de lavar en PBS, las células se resuspenden en una mezcla enfriada con hielo de PBS y Matrigel (BD Biosciences, Invitrogen Corp.) 1:1 para una concentración final de proteína Matrigel de 5 mg/ml. Se inocularon tumores SJSA-1 en ratones C.B-17 SCID a 5×10^6 células en 0,1 ml con Matrigel. Las células se inyectaron s.c. en la región lumbar de cada ratón usando una aguja de calibre 27.

15 El tamaño de los tumores que crecían en los ratones se midió en dos dimensiones usando calibres. El volumen del tumor (mm^3) = $(A \times B^2)/2$ donde A y B son la longitud y la anchura del tumor (en mm), respectivamente. Durante el tratamiento, se midieron el volumen del tumor y el peso corporal tres veces a la semana. Después de que se detuviera el tratamiento, se midieron el volumen del tumor y el peso corporal al menos una vez a la semana. Los ratones se mantuvieron durante 60 días adicionales para una observación adicional del crecimiento del tumor y la toxicidad. La actividad antitumoral de los Ejemplos de Compuesto N° 22 y 24 se muestra en la Fig. 3.

20 Vehículos adecuados para la administración in vivo de los compuestos proporcionados en la presente incluyen, sin limitación, 10% de PEG 400:3% de Cremophor:87% de PBS; 98% de PEG 200:2% de polisorbato 80; 98% de PEG 200:2% de TPGS; y 0,5% de polisorbato 80:0,6% de metilcelulosa:98,9% de agua.

Ejemplo 9

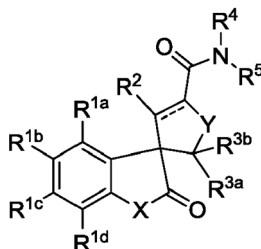
Estabilidad de los compuestos en solución

25 La estabilidad de los Ejemplos de Compuesto N° 3, 22, 24 y 39 y MI-77301 (Véase la Pub. Sol. Patente EE. UU. N° 2011/0112052 A2) se determinó en MeOH:H₂O 1:1 (Fig. 4) y CH₃CN:H₂O 1:1 (Fig. 5) usando cromatografía de líquidos de rendimiento ultraalto. En ambos sistemas de disolventes, los Ejemplos de Compuesto N° 3, 22, 24 y 39 eran más estables que MI-77301.

30 La estabilidad de los Ejemplos de Compuesto N° 10 y 11 se determinó en MeOH:H₂O 1:1 con 10% de TFA añadido usando cromatografía de líquidos de rendimiento ultraalto (Fig. 6). El Ejemplo de Compuesto N° 10 se convierte en el Ejemplo de Compuesto N° 11 bajo estas condiciones.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la Fórmula II:



II

5

en el que:

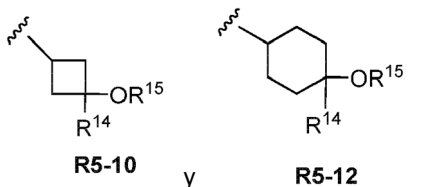
10 R^{1a}, R^{1b}, R^{1c} y R^{1d} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, amino, nitro, ciano, alcoxi, arilo, alquilo opcionalmente sustituido, haloalquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, cicloalquenilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, carboxamido y sulfonamido;

R² se selecciona del grupo que consiste en arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;

R^{3a} y R^{3b} tomados juntos forman un anillo de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo opcionalmente sustituido;

R⁴ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido;

15 R⁵ se selecciona del grupo que consiste en:



R¹⁴ es hidrógeno o alquilo C₁-C₄; y

R¹⁵ es hidrógeno,

p es 0, 1, 2 o 3;

20 X se selecciona del grupo que consiste en O, S y NR';

Y se selecciona del grupo que consiste en O, S y NR'';

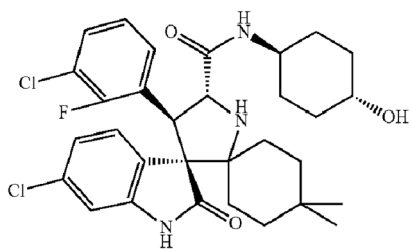
R' se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, aralquilo y cicloalquilo opcionalmente sustituido;

25 R'' se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, aralquilo y cicloalquilo opcionalmente sustituido; y

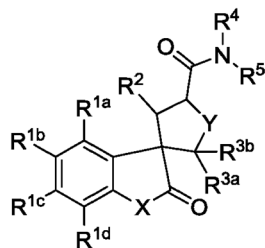
--- representa un enlace sencillo o uno doble,

o una sal farmacéuticamente del mismo;

con la condición de que el compuesto no sea



2. El compuesto según la reivindicación 1 que tiene la fórmula:

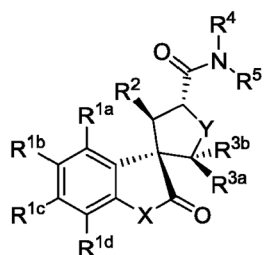


5

o una sal farmacéuticamente de los mismos.

3. El compuesto según la reivindicación 1, que tiene la fórmula:

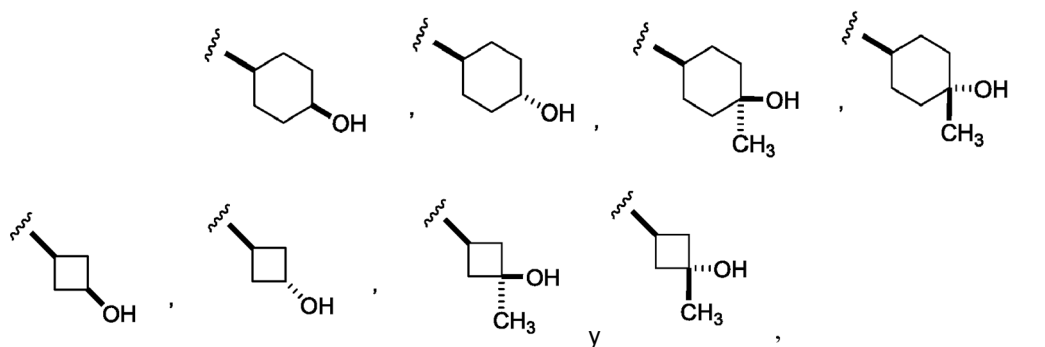
10



o una sal farmacéuticamente del mismo.

4. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que R⁵ se selecciona del grupo que consiste en:

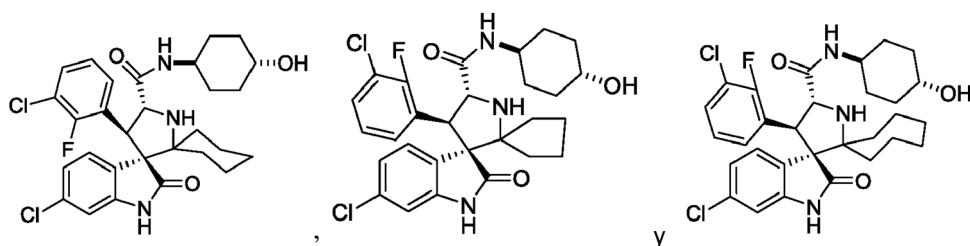
15



20

o una sal farmacéuticamente del mismo.

5. El compuesto según la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en:



o una sal farmacéuticamente del mismo.

6. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-5 o una sal farmacéuticamente del mismo y un portador farmacéuticamente aceptable.

5 7. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-5 o una sal farmacéuticamente del mismo, para el uso en el tratamiento de melanoma, cáncer de pulmón, sarcoma, cáncer de colon, cáncer de próstata, coriocarcinoma, cáncer de mama, retinoblastoma, carcinoma de estómago, leucemia mieloide aguda, linfoma, mieloma múltiple o leucemia.

10 8. Un estuche que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo e instrucciones para administrar el compuesto a un paciente que tenga cáncer.

Fig. 1

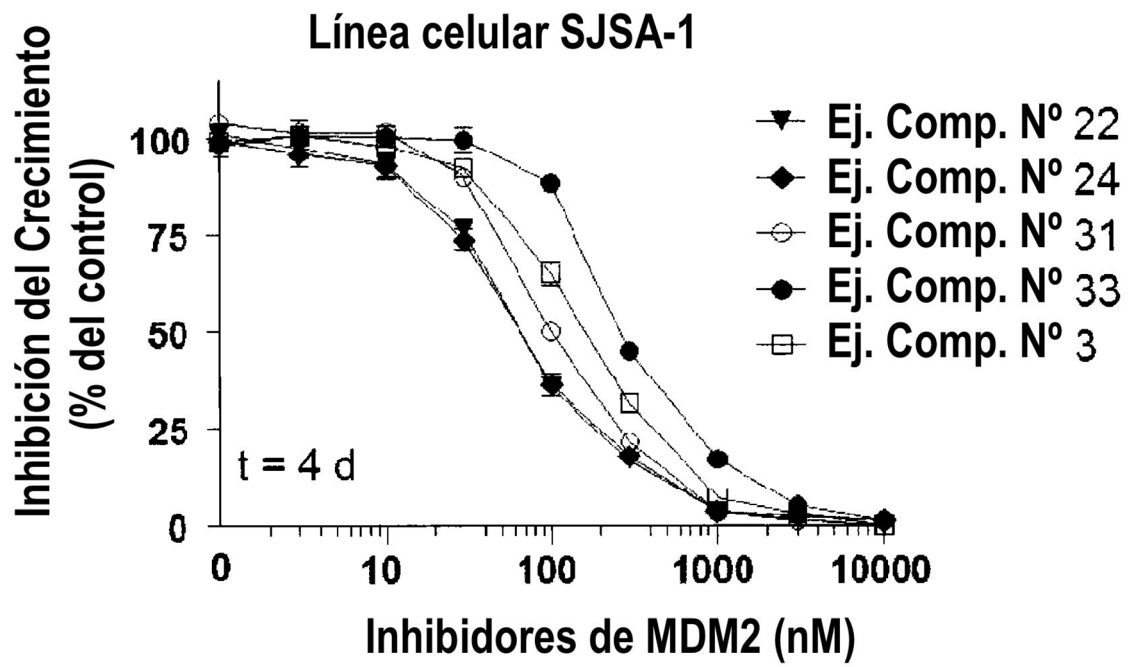


Fig. 2

Ensayo de WST en la Línea Celular RS4;11

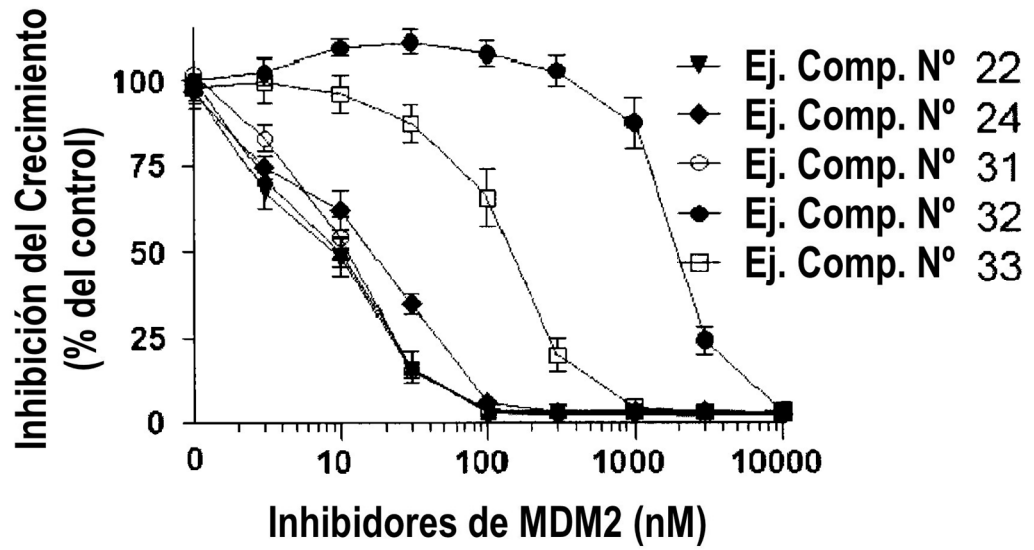


Fig. 3

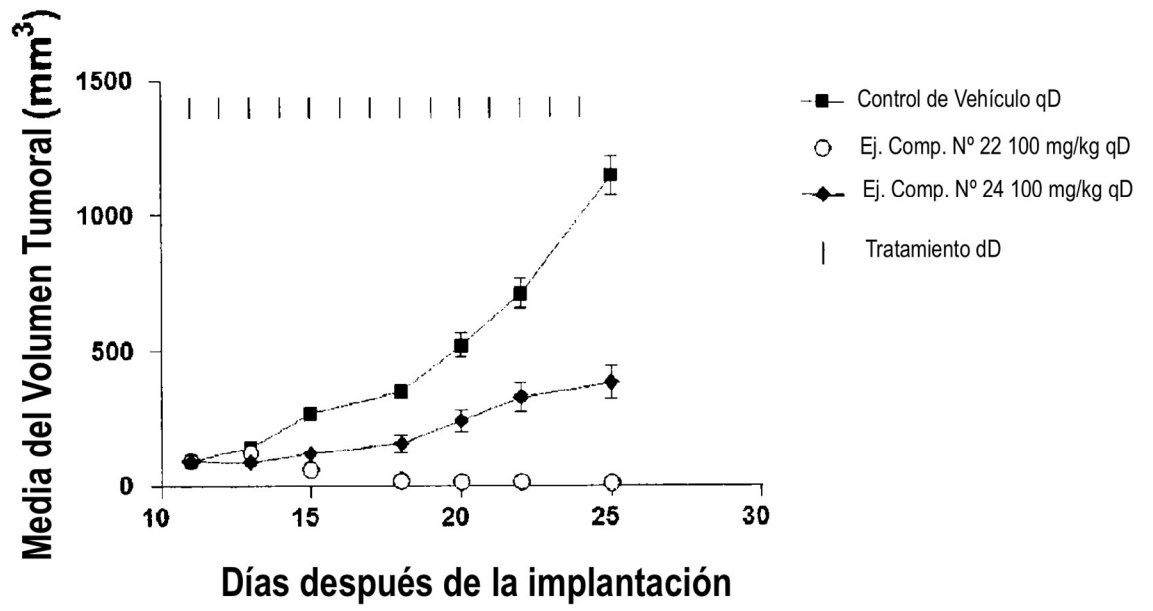


Fig. 4

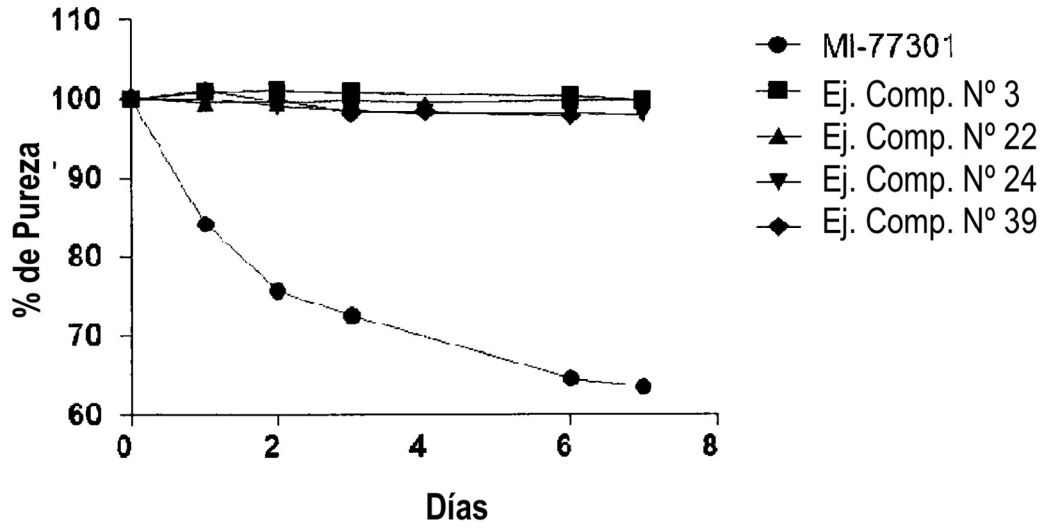


Fig. 5

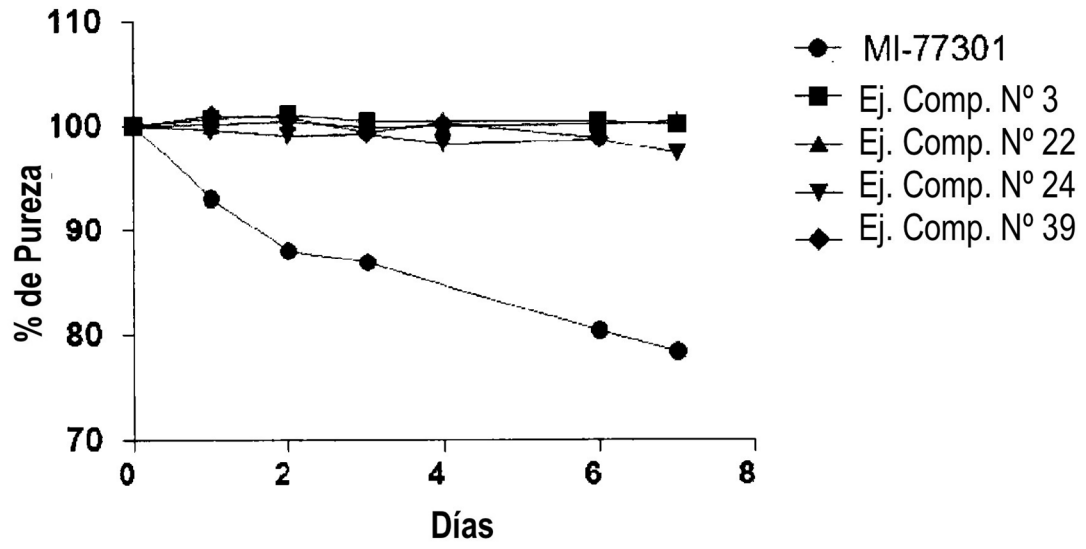


Fig. 6

