

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 639 558**

51 Int. Cl.:

C07D 403/12	(2006.01)	C07D 417/10	(2006.01)	C07D 491/113	(2006.01)
C07D 401/14	(2006.01)	C07D 417/12	(2006.01)		
C07D 215/56	(2006.01)	C07D 249/18	(2006.01)		
C07D 401/06	(2006.01)	C07D 471/04	(2006.01)		
C07D 401/10	(2006.01)	C07D 251/54	(2006.01)		
C07D 401/12	(2006.01)	C07D 487/04	(2006.01)		
C07D 403/06	(2006.01)	C07D 487/08	(2006.01)		
C07D 413/12	(2006.01)	C07D 491/048	(2006.01)		
C07D 405/12	(2006.01)	C07D 491/107	(2006.01)		
C07D 413/10	(2006.01)	C07D 495/04	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.08.2008 PCT/US2008/072601**

87 Fecha y número de publicación internacional: **19.02.2009 WO09023558**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.08.2008 E 08797468 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.07.2017 EP 2194783**

54 Título: **Composiciones y métodos para moduladores de apoptosis**

30 Prioridad:

10.08.2007 US 955293 P
21.04.2008 US 46782

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

27.10.2017

73 Titular/es:

VM DISCOVERY, INC. (100.0%)
45535 NORTHPORT LOOP EAST, 2ND FLOOR
FREMONT, CA 94538, US

72 Inventor/es:

WU, JAY JIE-QIANG y
WANG, LING

74 Agente/Representante:

CONTRERAS PÉREZ, Yahel

ES 2 639 558 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

Composiciones y métodos para moduladores de apoptosis

5 **2. Campo de la invención**

La presente invención se refiere en términos generales a compuestos que modulan la apoptosis en las células, a composiciones farmacéuticas de estos compuestos, a métodos para preparar estos compuestos y a métodos para usar estos compuestos y las composiciones farmacéuticas de los mismos con respecto a la regulación negativa de la apoptosis en las células.

3. **Antecedentes de la invención**

La apoptosis es una forma de la muerte celular programada en los organismos multicelulares. También se considera como la muerte celular sometida a ingeniería para destruir la amenaza de la integridad del organismo y proteger el crecimiento apropiado. Numerosas enfermedades, tales como, por ejemplo, afecciones linfoproliferativas, cáncer (incluyendo cáncer resistente a fármacos), artritis, inflamación, enfermedades autoinmunes, pueden resultar de la regulación negativa de las señales de muerte celular. Además, algunos ADN virus (por ejemplo, Epstein-Barr virus, virus de la peste porcina africana, adenovirus, etc.), usan la maquinaria celular del hospedador para la replicación viral y modulan la apoptosis para reprimir la muerte celular permitiendo de este modo que el hospedador produzca el virus.

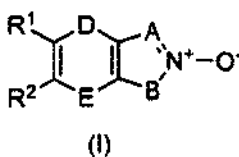
La mayoría de los agentes quimioterapéuticos fijan como diana el ADN celular e inducen la apoptosis en las células tumorales (Fisher *et al.*, Cell 78:539-542, 1994). La disminución de la sensibilidad frente a la inducción de apoptosis ha surgido como el modo principal de la resistencia a fármacos. Los miembros de la familia de Bcl-2 conservados a nivel evolutivo son importantes reguladores de la muerte celular apoptótica y la supervivencia. Las proteínas Bcl-2, Bcl-x_L, Bcl-w, A1 y Mcl-1 son antagonistas de la muerte mientras que Bax, Bak, Bad, Bcl-xs, Bid, y Bik son agonistas de la muerte (Kroemer *et al.*, Nature Med. 6:614-620, 1997). La sobreexpresión de Bcl-2 y Bcl-x_L confiere resistencia a múltiples agentes quimioterapéuticos (incluyendo agentes alquilantes, antimetabolitos, inhibidores de la topoisomerasa, inhibidores de microtúbulos y antibióticos antitumorales) en células cancerosas y constituyen un mecanismo de quimiorresistencia clínica en ciertos tumores (Minn *et al.*, Blood 86:1903-1910, 1995; Decaudin *et al.*, Cancer Res. 57:62-67, 1997). Las terapias dirigidas a Bcl-2/Bcl-x_L, tales como las que usan oligonucleótidos antisentido o nuevos fármacos dirigidos a proteínas, pueden aumentar la sensibilidad celular a agentes convencionales *in vitro* o, en algunos casos, eliminar las células como agentes individuales (Jansen *et al.*, Nat. Med. 4:232-234, 1998).

Durante numerosos años, la hipoxia en las células cancerosas ha sido un gran problema terapéutico debido a que la hipoxia ayuda a las células tumorales a convertirse en más resistentes a la radioterapia y la quimioterapia. Se considera que la fijación como diana selectiva de células de cáncer hipóxicas es una nueva quimioterapia. A diferencia de las células normales, los tumores sólidos a menudo exhiben una baja presión de oxígeno (pO₂ < 0,33 %, 2,5 mmHg) (Hiraoka *et al.*, Cancer Sci 2003, 94, 1021-1028). Por lo tanto, numerosos compuestos que contienen radicales libres sensibles al oxígeno se usan como fármacos selectivos a hipoxia. Los radicales libres rompen la cadena de ADN en bajo nivel de oxígeno y exhiben citotoxicidad frente a las células cancerosas (Wondrak *et al.*, Curr Op Inv Drug, 2007 8(12), 1022-1037).

Aún existe una fuerte necesidad de nuevos compuestos que puedan modular la apoptosis en las células. La presente invención satisface estas y otras necesidades al proporcionar los compuestos que se describen posteriormente.

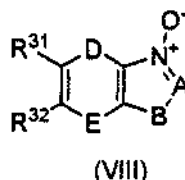
50 **4. Sumario de la Invención**

La presente descripción también desvela compuestos que tienen la Fórmula estructural (I):



o una sal, solvato, éster, y/o profármaco de los mismos; en la que:

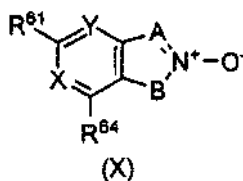
- R^1 y R^2 son independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, heteroalquilo o heteroalquilo sustituido o como alternativa, R^1 y R^2 , tomados junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido;
- D y E son independientemente O, C(=O), C(=S), C(=NR³) o S(O)₂;
- A es N, o C(R⁴);
- B es N(R⁵), C(R⁶R⁷), C(R⁸), C(=NR¹⁵), O, S, o C(=O);
- R³ es hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido;
- R⁴ es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, acilo, acilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, -N=NR⁹, -C(O)NR⁹R¹⁰ o -S(O)₂NR⁹R¹⁰;
- R⁵ es hidrógeno, amino, amino sustituido, alquilo, alquilo sustituido, acilo, acilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, ariloxi, ariloxi sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, -C(O)NR¹¹R¹² o -S(O)₂NR¹¹R¹²;
- R⁶, R⁷ y R¹⁵ son independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, acilo, acilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, -C(O)NR¹³R¹⁴ o -S(O)₂NR¹³R¹⁴;
- R⁸ es alquildiilo, alquildiilo sustituido, heteroalquildiilo o heteroalquildiilo sustituido; y
- R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³ y R¹⁴ son independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, heteroalquilo o heteroalquilo sustituido o como alternativa, R⁹ y R¹⁰, tomados junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de cicloheteroalquilo o cicloheteroalquilo sustituido.
- 25 La presente descripción desvela compuestos que tienen la Fórmula estructural (VIII):



- o una sal, solvato, éster, y/o profármaco de los mismos;
- 30 en la que:

- R³¹ y R³² son independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, heteroalquilo o heteroalquilo sustituido; o como alternativa, R³¹ y R³², tomados junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido;
- D y E son independientemente O, C(=O), C(=S), C(=NR⁴⁵) o S(O)₂;
- A es N, N⁺-O⁻, o C(R³³);
- B es N(R³⁴), C(R³⁵R³⁶), C(R³⁷), C(=NR⁴⁴), O, S, o C(O);
- R³³ es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, acilo, acilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, -N=NR³⁸, -C(O)NR³⁸R³⁹ o -S(O)₂NR³⁸R³⁹;
- R³⁴ es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, acilo, acilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, ariloxi, ariloxi sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, o -C(O)NR⁴⁰R⁴¹ o -S(O)₂NR⁴⁰R⁴¹;
- R³⁵, R³⁶ y R⁴⁴ son independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, acilo, acilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, -C(O)NR⁴²R⁴³ o -S(O)₂NR⁴²R⁴³;
- R³⁷ es alquildiilo, alquildiilo sustituido, heteroalquildiilo o heteroalquildiilo sustituido;
- R³⁸, R³⁹, R⁴⁰, R⁴¹, R⁴² y R⁴³ son independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, heteroalquilo o heteroalquilo sustituido o como alternativa, R³⁸ y R³⁹, tomados junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de cicloheteroalquilo o cicloheteroalquilo sustituido;
- y
- 55 R⁴⁵ es hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido.

La presente descripción desvela compuestos que tienen la Fórmula estructural (X):



5 o una sal, solvato, éster, y/o profármaco de los mismos;
en la que:

X es N o CR⁶²; Y es N o CR⁶³;

10 R⁶¹ y R⁶² son independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, heteroalquilo o heteroalquilo sustituido; o como alternativa, R⁶¹ y R⁶², tomados junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido;

15 R⁶³ y R⁶⁴ son independientemente halo, ciano, nitro, hidrógeno, OR⁶⁶, S(O)_tR⁶⁶, CO₂R⁶⁶, CONR⁶⁶R⁶⁷, NR⁶⁶R⁶⁷, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, heteroalquilo o heteroalquilo sustituido;

t es 0, 1 o 2;

A es N, o C(R⁶⁵);

20 B es N(R⁶⁸), C(R⁶⁹R⁷⁰), C(R⁷¹), C(=NR⁷²), O, S, o C(=O);
R⁶⁵ es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, acilo, acilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, -N=NR⁷³, -C(O)NR⁷³R⁷⁴ o -S(O)₂NR⁷³R⁷⁴;

25 R⁶⁸ es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, acilo, acilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, ariloxi, ariloxi sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, o -C(O)NR⁷⁵R⁷⁶ o -S(O)₂NR⁷⁵R⁷⁶;

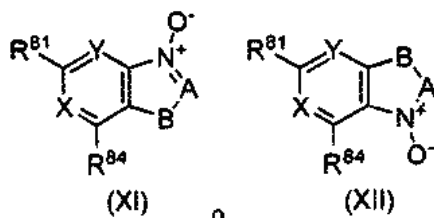
R⁶⁹, R⁷⁰ y R⁷² son independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, acilo, acilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, -C(O)NR⁷⁷R⁷⁸ o -S(O)₂NR⁷⁷R⁷⁸;

R⁷¹ es alquildiiilo, alquildiiilo sustituido, heteroalquildiiilo o heteroalquildiiilo sustituido; y

30 R⁶⁶, R⁶⁷, R⁷³, R⁷⁴, R⁷⁵, R⁷⁶, R⁷⁷ y R⁷⁸ son independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, heteroalquilo o heteroalquilo sustituido.

La presente descripción desvela compuestos de la Fórmula estructural (XI) y (XII):

35



o una sal, solvato, éster, y/o profármaco de los mismos;
en la que

40

X es N o CR⁸²; Y es N o CR⁸³;

45 R⁸¹ y R⁸² son independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, heteroalquilo o heteroalquilo sustituido; o como alternativa, R⁸¹ y R⁸², junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido;

R⁸³ y R⁸⁴ son independientemente halo, ciano, nitro, hidrógeno, OR⁸⁶, S(O)_tR⁸⁶, CO₂R⁸⁶, CONR⁸⁶R⁸⁷, NR⁸⁶R⁸⁷, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, heteroalquilo o heteroalquilo sustituido;

50

t es 0, 1 o 2;

A es N, N⁺-O⁻, o C(R⁸⁵);

B es $N(R^{88})_2$, $C(R^{89}R^{90})$, $C(R^{91})$, $C(=NR^{92})$, O, S, o $C(=O)$;

R^{85} es hidrógeno, amino, amino sustituido, alquilo, alquilo sustituido, acilo, acilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, $-N=NR^{93}$, $-C(O)NR^{93}R^{94}$ o $-S(O)_2NR^{93}R^{94}$;

5 R^{88} es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, acilo, acilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, ariloxi, ariloxi sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, o $-C(O)NR^{95}R^{96}$ o $-S(O)_2NR^{95}R^{96}$;

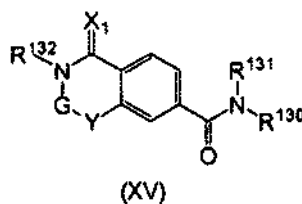
10 R^{89} , R^{90} y R^{92} son independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, acilo, acilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, $-C(O)NR^{97}R^{98}$ o $-S(O)_2NR^{97}R^{98}$;

R^{91} es alquildilo, alquildilo sustituido, heteroalquildilo o heteroalquildilo sustituido; y

R^{86} , R^{87} , R^{93} , R^{94} , R^{95} , R^{96} , R^{97} y R^{98} son independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, heteroalquilo o heteroalquilo sustituido.

15

La presente descripción desvela compuestos de la Fórmula estructural (XV):



20 o una sal, solvato, éster, y/o profármaco de los mismos;
en la que

G es $-C(=X_2)$ o $-SO_2-$;

X_1 y X_2 son independientemente O, S o NH;

25 Y es $-NR^{134}$, O, S, $-CH_2-$;

R^{130} es alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, $-S(O)_uR^{135}$, o como alternativa, R^{130} y R^{131} junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de cicloheteroalquilo o cicloheteroalquilo sustituido;

30 R^{131} es hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido;

R^{132} es alquilo, alquilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, $-S(O)_uR^{136}$;

R^{134} es hidrógeno, arilo sustituido arilo, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilo sustituido, $-CH_2C(O)XR^{137}$, arilalquilo, arilalquilo sustituido, heteroarilalquilo o heteroarilalquilo sustituido;

35 R^{135} es alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, heteroalquilo o heteroalquilo sustituido;

R^{136} es alquilo, alquilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, heteroalquilo o heteroalquilo sustituido,

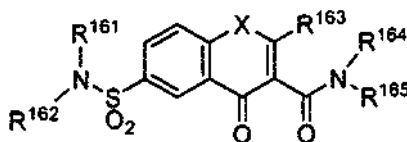
40 R^{137} es alquilo, alquilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, heteroalquilo o heteroalquilo sustituido;

X es NR^{138} u O;

45 R^{138} es hidrógeno, alquilo; y

t y u son independientemente 0, 1 o 2.

La presente descripción desvela compuestos de la Fórmula estructural (XVII):



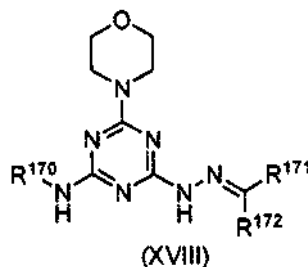
50

o una sal, solvato, éster, y/o profármaco de los mismos;
en la que:

- 5 R^{161} y R^{162} son independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, cicloheteroalquilo o cicloheteroalquilo sustituido;
 R^{163} es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, o $NR^{167}R^{168}$;
 R^{164} y R^{165} son independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, o como alternativa, junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de cicloheteroalquilo o cicloheteroalquilo sustituido;
- 10 X es SO_2 , $C(=O)$ o NR^{166} ;
 R^{166} es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido o amino; y
 R^{167} y R^{168} son independientemente hidrógeno, alquilo, o alquilo sustituido.

La presente descripción desvela compuestos de la Fórmula estructural (XVIII):

15



o una sal, solvato, éster, y/o profármaco de los mismos;
en la que:

20

R^{170} , R^{171} y R^{172} son independientemente hidrógeno, arilo, arilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido.

La presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más compuestos como se definen en las reivindicaciones o una sal, solvato, éster, y/o profármaco de los mismos, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

25

La presente descripción desvela métodos para modular la apoptosis en las células que comprenden poner en contacto las células con una cantidad moduladora de la apoptosis del compuesto que se ha descrito anteriormente, o una sal, solvato, éster, y/o profármaco del mismo.

30

En aún otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos como se definen en las reivindicaciones para su uso en métodos para tratar una enfermedad o afección asociada a apoptosis en un paciente con necesidad de los mismos que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto que se define en las reivindicaciones, o una sal, solvato, éster, y/o profármaco del mismo.

35

5. Breve descripción de las figuras

Las FIGURAS 1A, 1B, 1C, y 1D proporcionan ejemplos de compuestos de la presente invención en la inhibición del crecimiento o proliferación tumoral en ciertos ensayos *in vitro*.

40

6. Descripción detallada de la invención

6.1 Definiciones

- 45 La expresión "un compuesto de la presente invención", "el compuesto de la presente invención", "los compuestos de la presente invención", o "los presentes compuestos" se refiere a uno o más compuestos definidos en las reivindicaciones incluidos por las fórmulas estructurales y/o cualquier fórmula subgenérica definida en las reivindicaciones e incluye cualquier compuesto específico dentro de esas fórmulas genéricas cuya estructura se defina en la reivindicaciones. Los compuestos de la invención pueden contener uno o más centros quirales y/o
- 50 dobles enlaces y por lo tanto pueden existir en forma de estereoisómeros, tales como isómeros de doble enlace (es decir, isómeros geométricos), mezcla racémica, enantiómeros o diastereómeros. Por lo tanto, las estructuras químicas que se representan en el presente documento incluyen todos los posibles enantiómeros y estereoisómeros de los compuestos ilustrados incluyendo la forma estereoisoméricamente pura (por ejemplo, geoméricamente pura, enantioméricamente pura o diastereoméricamente pura) y mezclas enantioméricas y estereoisoméricas. Los
- 55 compuestos de la invención también pueden existir en varias formas tautoméricas. Por lo tanto, las estructuras químicas que se representan en el presente documento incluyen todas las posibles formas tautoméricas de los

compuestos ilustrados. Los compuestos también incluyen compuestos marcados isotópicamente donde uno o más átomos tienen una masa atómica diferente de la masa atómica encontrada convencionalmente en la naturaleza. Algunos ejemplos de isótopos que se pueden incorporar a los compuestos incluyen, pero no se limitan a, ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , etc. Los compuestos pueden existir en formas sin solvatar así como en formas solvatadas, 5 incluyendo formas hidratadas y en forma de N-óxidos. En general, las formas de sal, hidrato, solvato, y N-óxido están dentro del alcance de la presente invención. Ciertos compuestos de la presente invención pueden existir en múltiples formas cristalinas o en forma amorfa. En general, todas las formas físicas son equivalentes para los usos contemplados por la presente invención y se pretende que estén dentro del alcance de la presente invención.

- 10 "Apoptosis" se refiere a una red regulada de sucesos bioquímicos que conducen a una forma selectiva de suicidio celular, y está caracterizada por fenómenos morfológicos y bioquímicos fácilmente observables, tales como la fragmentación del ácido desoxirribonucleico (ADN), la condensación de la cromatina, que puede estar o no estar asociada a actividad de endonucleasa, la migración de cromosomas, la marginación en los núcleos celulares, la formación de cuerpos apoptóticos, el hinchamiento mitocondrial, el ensanchamiento de las crestas mitocondriales, la 15 abertura de poros de transición de permeabilidad mitocondrial y/o la disipación del gradiente de protones mitocondrial y similares.

"Básicamente no tóxico" se refiere a un agente que induce la apoptosis en al menos aproximadamente un 50 por ciento de las células que sobreexpresan una proteína miembro de la familia de Bcl-2, pero no induce la apoptosis en 20 más de aproximadamente un 5 % de las células que no sobreexpresan la proteína del miembro de la familia de Bcl-2. En algunas realizaciones, el agente no induce la apoptosis en más de aproximadamente un 5 % de las células que no sobreexpresan la proteína miembro de la familia de Bcl-2.

"Proteína o proteínas miembros de la familia de Bcl-2 o proteínas Bcl-2 o miembro de la familia de Bcl-2" se refiere a 25 una familia de proteínas conservada a nivel evolutivo caracterizada por tener uno o más dominios de homología de aminoácidos, BH1, BH2, BH3, y/o BH4. Las proteínas miembros de la familia de Bcl-2 incluyen Bcl-2, Bcl-x_L, Bcl-w, A1, Mcl-1, Bax, Bak, Bad, Bcl-xs, Bid y similares. Las "proteínas miembros de la familia de Bcl-2 o proteínas Bcl-2 o miembros de la familia de Bcl-2" incluyen además las proteínas, o sus fragmentos biológicamente activos, que tienen al menos un 70 %, preferentemente al menos un 80 %, y más preferentemente al menos un 90 % de identidad de 30 secuencia de aminoácidos con una proteína miembro de la familia de Bcl-2.

"Proteína miembro de la familia de Bcl-2 antiapoptótica o proteínas Bcl-2 antiapoptóticas" se refieren a Bcl-2, Bcl-x_L, Bcl-w, A1, Mcl-1, y otras proteínas caracterizadas por tener uno o más dominios de homología de aminoácidos, BH1, BH2, BH3, y/o BH4, que estimulan la supervivencia celular por atenuación o inhibición de la apoptosis. La "proteína 35 miembro de la familia de Bcl-2 antiapoptótica o proteínas Bcl-2 antiapoptóticas" incluyen además las proteínas, o sus fragmentos biológicamente activos, que tienen al menos un 70 %, preferentemente al menos un 80 %, y más preferentemente al menos un 90 % de identidad de secuencia de aminoácidos con una proteína miembro de la familia de Bcl-2.

40 "Identidad" o "porcentaje de identidad" en el contexto de dos secuencias de polipéptidos, se refiere a dos o más secuencias o subsecuencias que son iguales o tienen un porcentaje especificado de restos de aminoácidos que son iguales, cuando se comparan y se alinean para una correspondencia máxima, según se mide usando el algoritmo de comparación de secuencia PILEUP o BLAST (véanse, por ejemplo, J. Mol. Evol. 35:351-360, 1987; Higgins y Sharp, CABIOS 5:151-153, 1989; Altschul *et al.*, J. Mol. Biol. 215:403-410, 1990; Zhang *et al.*, Nucleic Acid Res. 26:3986- 45 3990, 1998; Altschul *et al.*, Nucleic Acid Res. 25:3389-33402, 1997). La alineación óptima de las secuencias para la comparación se puede llevar a cabo, por ejemplo, mediante el algoritmo de homología local de Smith y Waterman, Adv. Appl. Math. 2:482, 1981, mediante el algoritmo de alineación de homología de Needleman y Wunsch, J. Mol. Biol. 48:443, 1970, mediante una búsqueda por el método de similitud de Pearson y Lipman, Proc. Nat. Acad. Sci. USA 85:2444, 1988, mediante implementaciones computarizadas de estos algoritmos (GAP, BESTFIT, FASTA, y 50 TFASTA en the Wisconsin Genetics Software Package, Genetics Computer Group, 575 Science Dr., Madison, WI), o mediante inspección visual (véase, en términos generales, Ausubel *et al.*, citado anteriormente).

"Enfermedad asociada a la apoptosis" o "una enfermedad o afección asociada a la apoptosis" incluye enfermedades, trastornos, y afecciones que están relacionadas con un estado aumentado o disminuido de apoptosis en al menos 55 algunas de las células del paciente. Tales enfermedades incluyen, pero no se limitan a, enfermedad neoplásica (por ejemplo, cáncer y otras enfermedades proliferativas), formación de tumores, artritis, inflamación, enfermedad autoinmune, síndrome de inmunodeficiencia por el virus de inmunodeficiencia humano (VIH), enfermedades neurodegenerativas, síndromes mielodisplásicos (tales como anemia aplásica), síndromes isquémicos (tales como infarto de miocardio), enfermedades hepáticas que están inducidas por toxinas (tales como alcohol), alopecia, daño 60 en la piel debido a luz UV, liquen plano, atrofia de la piel, catarata, y rechazos de injerto y otros trastornos hiperproliferativos premalignos y no neoplásicos.

"Alquilo" por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un radical hidrocarburo monovalente saturado o insaturado, ramificado, de cadena lineal o cíclico obtenido por la retirada de un átomo de hidrógeno de un átomo de 65 carbono individual de un alcano, alqueno o alquino precursor. Los grupos alquilo habituales incluyen, pero no se

limitan a, metilo; etilos tales como etanilo, etenilo, etinilo; propilos tales como propan-1-ilo, propan-2-ilo, ciclopropan-1-ilo, prop-1-en-1-ilo, prop-1-en-2-ilo, prop-2-en-1-ilo (alilo), cicloprop-1-en-1-ilo; cicloprop-2-en-1-ilo, prop-1-in-1-ilo, prop-2-in-1-ilo, etc.; butilos tales como butan-1-ilo, butan-2-ilo, 2-metil-propan-1-ilo, 2-metil-propan-2-ilo, ciclobutan-1-ilo, but-1-en-1-ilo, but-1-en-2-ilo, 2-metil-prop-1-en-1-ilo, but-2-en-1-ilo, but-2-en-2-ilo, buta-1,3-dien-1-ilo, buta-1,3-dien-2-ilo, ciclobut-1-en-1-ilo, ciclobut-1-en-3-ilo, ciclobuta-1,3-dien-1-ilo, but-1-in-1-ilo, but-1-in-3-ilo, but-3-in-1-ilo, etc.; y similares.

Se pretende específicamente que el término "alquilo" incluya grupos que tengan cualquier grado o nivel de saturación, es decir, grupos que tengan exclusivamente enlaces carbono-carbono individuales, grupos que tengan uno o más dobles enlaces carbono-carbono, grupos que tengan uno o más enlaces triples carbono-carbono y grupos que tengan mezclas de enlaces carbono-carbono individuales, dobles y triples. Cuando se pretende un nivel específico de saturación, se usan los términos "alcanilo", "alquenilo", y "alquinilo". En algunas realizaciones, un grupo alquilo comprende de 1 a 20 átomos de carbono (alquilo C₁-C₂₀). En otras realizaciones, un grupo alquilo comprende de 1 a 10 átomos de carbono (alquilo C₁-C₁₀). En otras realizaciones más, un grupo alquilo comprende de 1 a 6 átomos de carbono (alquilo C₁-C₆).

"Alcanilo", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un radical alquilo saturado ramificado, de cadena lineal o cíclico obtenido por la retirada de un átomo de hidrógeno de un átomo de carbono individual de un alcano precursor. Los grupos alcanilo habituales incluyen, pero no se limitan a, metanilo; etanilo; propanilos tales como propan-1-ilo, propan-2-ilo (isopropilo), ciclo-propan-1-ilo, etc.; butanilos tales como butan-1-ilo, butan-2-ilo (sec-butilo), 2-metil-propan-1-ilo (isobutilo), 2-metil-propan-2-ilo (t-butilo), ciclobutan-1-ilo, etc.; y similares.

"Alquenilo", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un radical alquilo insaturado ramificado, de cadena lineal o cíclico que tiene al menos un doble enlace carbono-carbono obtenido por la retirada de un átomo de hidrógeno de un átomo de carbono individual de un alqueno precursor. El grupo puede estar en la conformación *cis* o *trans* alrededor del doble o dobles enlaces. Los grupos alquenilo habituales incluyen, pero no se limitan a, etenilo; propenilos tales como prop-1-en-1-ilo, prop-1-en-2-ilo, prop-2-en-1-ilo (alilo), prop-2-en-2-ilo, cicloprop-1-en-1-ilo; cicloprop-2-en-1-ilo; butenilos tales como but-1-en-1-ilo, but-1-en-2-ilo, 2-metil-prop-1-en-1-ilo, but-2-en-1-ilo, but-2-en-1-ilo, but-2-en-2-ilo, buta-1,3-dien-1-ilo, buta-1,3-dien-2-ilo, ciclobut-1-en-1-ilo, ciclobut-1-en-3-ilo, ciclobuta-1,3-dien-1-ilo, etc.; y similares.

"Alquinilo", por sí mismo o como parte de otro sustituyente se refiere a un radical alquilo insaturado ramificado, de cadena lineal o cíclico que tiene al menos un triple enlace carbono-carbono obtenido por la retirada de un átomo de hidrógeno de un átomo de carbono individual de un alquino precursor. Los grupos alquinilo habituales incluyen, pero no se limitan a, etinilo; propinilos tales como prop-1-in-1-ilo, prop-2-in-1-ilo, etc.; butinilos tales como but-1-in-1-ilo, but-1-in-3-ilo, but-3-in-1-ilo, etc.; y similares.

"Alquildiilo" por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un grupo hidrocarburo divalente saturado o insaturado, ramificado, de cadena lineal o cíclico obtenido mediante la retirada de un átomo de hidrógeno de cada uno de dos átomos de carbono diferentes de un alcano, alqueno o alquino precursor, o mediante la retirada de dos átomos de hidrógeno de un átomo de carbono individual de un alcano, alqueno o alquino precursor. Los dos centros radicales monovalentes o cada valencia del centro radical divalente pueden formar enlaces con átomos iguales o diferentes. Los grupos alquildiilo habituales incluyen, pero no se limitan a metanodiilo; etildiilos tales como etan-1,1-diilo, etan-1,2-diilo, eten-1,1-diilo, eten-1,2-diilo; propildiilos tales como propan-1,1-diilo, propan-1,2-diilo, propan-2,2-diilo, propan-1,3-diilo, ciclopropan-1,1-diilo, ciclopropan-1,2-diilo, prop-1-en-1,1-diilo, prop-1-en-1,2-diilo, prop-2-en-1,2-diilo, prop-1-en-1,3-diilo, cicloprop-1-en-1,2-diilo, cicloprop-2-en-1,2-diilo, cicloprop-2-en-1,1-diilo, prop-1-in-1,3-diilo, etc.; butildiilos tales como, butan-1,1-diilo, butan-1,2-diilo, butan-1,3-diilo, butan-1,4-diilo, butan-2,2-diilo, 2-metil-propan-1,1-diilo, 2-metil-propan-1,2-diilo, ciclobutan-1,1-diilo; ciclobutan-1,2-diilo, ciclobutan-1,3-diilo, but-1-en-1,1-diilo, but-1-en-1,2-diilo, but-1-en-1,3-diilo, but-1-en-1,4-diilo, 2-metil-prop-1-en-1,1-diilo, 2-metaniliden-propan-1,1-diilo, buta-1,3-dien-1,1-diilo, buta-1,3-dien-1,2-diilo, buta-1,3-dien-1,3-diilo, buta-1,3-dien-1,4-diilo, ciclobut-1-en-1,2-diilo, ciclobut-1-en-1,3-diilo, ciclobut-2-en-1,2-diilo, ciclobuta-1,3-dien-1,2-diilo, ciclobuta-1,3-dien-1,3-diilo, but-1-in-1,3-diilo, but-1-in-1,4-diilo, buta-1,3-diin-1,4-diilo, etc.; y similares. Cuando se pretenden niveles específicos de saturación, se usa la nomenclatura alcanildiilo, alquendiilo y/o alquindiilo. En algunas realizaciones, el grupo alquildiilo es alquildiilo (C₁-C₂₀), más preferentemente, alquildiilo (C₁-C₁₀), lo más preferentemente, alquildiilo (C₁-C₆).

"Alquilenilo" por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un grupo alquildiilo de cadena lineal que tiene dos centros radicales monovalentes terminales obtenidos mediante la retirada de un átomo de hidrógeno de cada uno de los dos átomos de carbono terminales del alcano, alqueno o alquino de cadena lineal precursor. Los grupos alquilenilo habituales incluyen, pero no se limitan a, metano; etilenos tales como etano, eteno, etino; propilenos tales como propano, prop[1]eno, propa[1,2]dieno, prop[1]ino, etc.; butilenos tales como butano, but[1]eno, but[2]eno, buta[1,3]dieno, but[1]ino, but[2]ino, but[1,3]diino, etc.; y similares. Cuando se pretenden niveles específicos de saturación, se usa la nomenclatura alcano, alqueno y/o alquino.

"Acilo" por sí mismo o como parte de otro sustituyente se refiere a un radical -C(O)R²⁰⁰, donde R²⁰⁰ es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido,

heteroarilalquilo o heteroarilalquilo sustituido como se define en el presente documento. Algunos ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a formilo, acetilo, ciclohexilcarbonilo, ciclohexilmetilcarbonilo, benzoilo, bencilcarbonilo y similares.

- 5 "Amino" por sí mismo o como parte de otro sustituyente se refiere a un radical $-NR^aR^b$, donde R^a y R^b son independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, heteroarilalquilo o heteroarilalquilo sustituido como se define en el presente documento, o como alternativa R^a y R^b , tomados junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de cicloheteroarilalquilo. Algunos ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-NH$ -fenilo, $-NH-CH_2$ -fenilo, pirrolidina, y similares.

- 15 "Arilo", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un grupo hidrocarburo aromático monovalente obtenido mediante la retirada de un átomo de hidrógeno de un átomo de carbono individual de un sistema de anillos aromático precursor, como se define en el presente documento. Los grupos arilo habituales incluyen, pero no se limitan a, grupos obtenidos a partir de aceantrileno, acenafileno, acefenantrileno, antraceno, azuleno, benceno, criseno, coroneno, fluoranteno, fluoreno, hexaceno, hexafeno, hexaleno, as-indaceno, s-indaceno, indano, indeno, naftaleno, octaceno, octafeno, octaleno, ovaleno, penta-2,4-dieno, pentaceno, pentaleno, pentafeno, perileno, fenaleno, fenantreno, piceno, pleiadeno, pireno, pirantreno, rubiceno, trifenileno, trinaftaleno y similares. En algunas realizaciones, un grupo arilo comprende de 6 a 20 átomos de carbono (arilo C_6-C_{20}). En otras realizaciones, un grupo arilo comprende de 6 a 15 átomos de carbono (arilo C_6-C_{15}). En otras realizaciones más, un grupo arilo comprende de 6 a 10 átomos de carbono (arilo C_6-C_{10}).

- 25 "Arilalquilo", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un grupo alquilo acíclico en el que uno de los átomos de hidrógeno unido a un átomo de carbono, por lo general un átomo de carbono terminal o sp^3 , se reemplaza con un grupo arilo, como se define en el presente documento. Los grupos arilalquilo habituales incluyen, pero no se limitan a, bencilo, 2-feniletan-1-ilo, 2-feniletan-1-ilo, naftil-metilo, 2-naftiletan-1-ilo, 2-naftiletan-1-ilo, naftobencilo, 2-naftofeniletan-1-ilo y similares. Cuando se pretenden restos alquilo específicos, se usa la nomenclatura arilalcanilo, arilalquenilo y/o arilalquinilo. En algunas realizaciones, un grupo arilalquilo es arilalquilo (C_6-C_{30}), por ejemplo, el resto alcanilo, alquenilo o alquinilo del grupo arilalquilo es alquilo (C_1-C_{10}) y el resto arilo es arilo (C_6-C_{20}). En otras realizaciones, un grupo arilalquilo es arilalquilo (C_6-C_{20}), por ejemplo, el resto alcanilo, alquenilo o alquinilo del grupo arilalquilo es alquilo (C_1-C_8) y el resto arilo es arilo (C_6-C_{12}). En otras realizaciones más, un grupo arilalquilo es arilalquilo (C_6-C_{15}), por ejemplo, el resto alcanilo, alquenilo o alquinilo del grupo arilalquilo es alquilo (C_1-C_5) y el resto arilo es arilo (C_6-C_{10}).

- 35 "Ariloxi", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un radical de fórmula $-O-R^{201}$, donde R^{201} es arilo, arilo sustituido, arilalquilo, o arilalquilo sustituido.

- 40 "Ariloxicarbonilo", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un radical de fórmula $-C(O)-O-R^{201}$, donde R^{201} es arilo, arilo sustituido, arilalquilo, o arilalquilo sustituido.

- 45 "Cicloalquilo" o "carbociclilo" por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un radical alquilo cíclico saturado o insaturado, como se define en el presente documento. Cuando se pretende un nivel específico de saturación, se busca la nomenclatura "cicloalcanilo" o "cicloalquenilo". Los grupos cicloalquilo habituales incluyen, pero no se limitan a, grupos obtenidos a partir de ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano, y similares. En algunas realizaciones, un grupo cicloalquilo comprende de 3 a 10 átomos en el anillo (cicloalquilo C_3-C_{10}). En otras realizaciones, un grupo cicloalquilo comprende de 3 a 7 átomos en el anillo (cicloalquilo C_3-C_7).

- 50 "Cicloheteroarilalquilo" o "heterociclilo" por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un radical alquilo cíclico saturado o insaturado en el que uno o más átomos de carbono (y opcionalmente cualquier átomo de hidrógeno asociado) se reemplazan independientemente con el mismo o diferente heteroátomo. Los heteroátomos habituales que reemplazan el átomo o átomos de carbono incluyen, pero no se limitan a, B, N, P, O, S, Si, etc. Cuando se pretende un nivel de saturación específico, se usa la nomenclatura "cicloheteroalcanilo" o "cicloheteroalquenilo". Los grupos cicloheteroarilalquilo habituales incluyen, pero no se limitan a, grupos obtenidos a partir de epóxidos, azirinas, tiiranos, imidazolidina, morfolina, piperazina, piperidina, pirazolidina, pirrolidona, quinucidina, borolano, dioxaborolano, y similares. En algunas realizaciones, el grupo cicloheteroarilalquilo comprende de 3 a 10 átomos de anillo (cicloheteroarilalquilo de 3-10 miembros). En otras realizaciones, el grupo cicloalquilo comprende de 5 a 7 átomos de anillo (cicloheteroarilalquilo de 5-7 miembros).

- 60 Un grupo cicloheteroarilalquilo puede estar sustituido en un heteroátomo, por ejemplo, un átomo de nitrógeno, con un grupo alquilo (C_1-C_6). Como ejemplos específicos, N-metil-imidazolidinilo, N-metil-morfolinilo, N-metil-piperazinilo, N-metil-piperidinilo, N-metil-pirazolidinilo y N-metil-pirrolidinilo se incluyen dentro de la definición de "cicloheteroarilalquilo". Un grupo cicloheteroarilalquilo puede estar unido al resto de la molécula a través de un átomo de carbono de anillo o un heteroátomo de anillo.

- 65 "Heteroarilalquilo, Heteroalcanilo, Heteroalquenilo, Heteroalcanilo, Heteroalquildilo y Heteroalquileno" por sí mismos

como parte de otro sustituyente, se refieren a grupos alquilo, alcanilo, alqueno, alquino, alquidilo y alqueno, respectivamente, en los que uno o más de los átomos de carbono (y cualquier átomo de hidrógeno asociado) se reemplazan cada una independientemente con los mismos o diferentes grupos heteroatómicos. Los grupos heteroatómicos habituales que pueden estar incluidos en estos grupos incluyen, pero no se limitan a, -O-, -S-, -O-O-,
 5 -S-S-, -O-S-, -NR²⁰³R²⁰⁴-, =N-N=, -N=N-, -N=N-NR²⁰⁵R²⁰⁶-, -PR²⁰⁷-, -P(O)₂-, -POR²⁰⁸-, -O-P(O)₂-, -SO-, -SO₂-,
 SnR²⁰⁹R²¹⁰-, -BR²¹¹R²¹²-, BOR²¹³OR²¹⁴ y similares, donde R²⁰³, R²⁰⁴, R²⁰⁵, R²⁰⁶, R²⁰⁷, R²⁰⁸, R²⁰⁹, R²¹⁰, R²¹¹, R²¹², R²¹³
 y R²¹⁴ son independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo
 sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilo sustituido, heteroalquilo,
 heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo o heteroarilalquilo sustituido.

10

"Heteroarilo", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un radical heteroaromático monovalente
 obtenido mediante la retirada de un átomo de hidrógeno de un átomo individual de un sistema de anillos
 heteroaromático precursor, como se define en el presente documento. Los grupos heteroarilo habituales incluyen,
 pero no se limitan a, grupos obtenidos a partir de acridina, β-carbolina, cromano, cromeno, cinolina, furano, imidazol,
 15 indazol, indol, indolina, indolizina, isobenzofurano, isocromeno, isoindol, isoindolina, isoquinolina, isotiazol, isoxazol,
 naftiridina, oxadiazol, oxazol, perimidina, fenantridina, fenantrolina, fenazina, ftalazina, pteridina, purina, pirano,
 pirazina, pirazol, piridazina, piridina, pirimidina, pirrol, pirrolizina, quinazolina, quinolina, quinolizina, quinoxalina,
 tetrazol, tiadiazol, tiazol, tiofeno, triazol, xanteno, furopiridina, y similares. En algunas realizaciones, el grupo
 heteroarilo comprende de 5 a 20 átomos de anillo (heteroarilo de 5-20 miembros). En otras realizaciones, el grupo
 20 heteroarilo comprende de 5 a 10 átomos de anillo (heteroarilo de 5-10 miembros). Algunos grupos heteroarilo a
 modo de ejemplo incluyen los obtenidos a partir de furano, tiofeno, pirrol, benzotiofeno, benzofurano, bencimidazol,
 indol, piridina, pirazol, quinolina, imidazol, oxazol, isoxazol y pirazina.

"Heteroarilalquilo" por sí mismo o como parte de otro sustituyente se refiere a un grupo alquilo acíclico en el que uno
 25 de los átomos de hidrógeno unido a un átomo de carbono, por lo general un átomo de carbono terminal o sp³, se
 reemplaza con un grupo heteroarilo. Cuando se pretenden restos alquilo específicos, se usa la nomenclatura
 heteroarilalcanilo, heteroarilalqueno y/o heteroarilalquino. En algunas realizaciones, el grupo heteroarilalquilo es un
 heteroarilalquilo de 6-21 miembros, por ejemplo, el resto alcanilo, alqueno o alquino del heteroarilalquilo es alquilo
 (C₁-C₆) y el resto heteroarilo es un heteroarilo de 5-15 miembros. En otras realizaciones, el heteroarilalquilo es un
 30 heteroarilalquilo de 6-13 miembros, por ejemplo, el resto alcanilo, alqueno o alquino es alquilo (C₁-C₃) y el resto
 heteroarilo es un heteroarilo de 5-10 miembros.

"Heteroariloxi", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un radical de fórmula -O-R²⁰¹, donde R²⁰¹
 es heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo, o heteroarilalquilo sustituido.

35

"Heteroariloxicarbonilo", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un radical de fórmula -C(O)-O-
 R²⁰¹, donde R²⁰¹ es heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo, o heteroarilalquilo sustituido.

"Modular" se refiere a ajustar, variar, o cambiar. Como se usa en el presente documento, la modulación de los
 40 canales de los iones de calcio incluyen antagonizar, agonizar, o antagonizar parcialmente. Es decir, los compuestos
 de la presente invención pueden actuar como antagonistas, agonistas, o antagonistas parciales de la actividad de los
 canales de los iones de calcio.

"Sistema de anillos aromático precursor" se refiere a un sistema de anillos insaturado cíclico o policíclico que tiene
 45 un sistema de electrones π conjugados. Se incluyen específicamente dentro de la definición de "sistema de anillos
 aromático precursor" los sistemas de anillos condensados en los que uno o más de los anillos son aromáticos y uno
 o más de los anillos están saturados o sin saturar, tales como, por ejemplo, fluoreno, indano, indeno, fenaleno, etc.
 Los sistemas de anillos aromáticos precursores habituales incluyen, pero no se limitan a, aceantrileno, acenaftileno,
 acefenaftileno, antraceno, azuleno, benceno, criseno, coroneno, fluoranteno, fluoreno, hexaceno, hexafeno,
 50 hexateno, as-indaceno, s-indaceno, indano, indeno, naftaleno, octaceno, octafeno, octaleno, ovaleno, penta-2,4-
 dieno, pentaceno, pentaleno, pentafeno, perileno, fenaleno, fenantreno, piceno, pleiadenno, pireno, pirantreno,
 rubiceno, trifenileno, trinaftaleno y similares.

"Sistema de anillos heteroaromático precursor" se refiere a un sistema de anillos aromático precursor en el que uno
 55 o más átomos de carbono (y opcionalmente cualquier átomo de hidrógeno asociado) se reemplazan cada uno
 independientemente con el mismo o diferente heteroátomo. Los heteroátomos habituales que reemplazan los
 átomos de carbono incluyen, pero no se limitan a, B, N, P, O, S, Si, etc. Se incluyen específicamente dentro de la
 definición de "sistema de anillos heteroaromático precursor" los sistemas de anillos condensados en los que uno o
 más de los anillos son aromáticos y uno o más de los anillos están saturados o sin saturar, tales como, por ejemplo,
 60 benzodioxano, benzofurano, cromano, cromeno, indol, indolina, xanteno, etc. Los sistemas de anillos
 heteroaromáticos precursores habituales incluyen, pero no se limitan a, arsindol, carbazol, β-carbolina, cromano,
 cromeno, cinolina, furano, imidazol, indazol, indol, indolina, indolizina, isobenzofurano, isocromeno, isoindol,
 isoindolina, isoquinolina, isotiazol, isoxazol, naftiridina, oxadiazol, oxazol, perimidina, fenantridina, fenantrolina,
 fenazina, ftalazina, pteridina, purina, pirano, pirazina, pirazol, piridazina, piridina, pirimidina, pirrol, pirrolizina,
 65 quinazolina, quinolina, quinolizina, quinoxalina, tetrazol, tiadiazol, tiazol, tiofeno, triazol, xanteno y similares.

"Paciente" incluye, pero no se limita a animales tales como, por ejemplo, mamíferos. Preferentemente, el paciente es un ser humano.

"Prevenir" o "prevención" se refiere a una reducción en el riesgo de adquirir una enfermedad o trastorno (es decir, hacer que al menos uno de los síntomas clínicos de la enfermedad no se desarrolle en un paciente que pueda estar expuesto o predispuesto a la enfermedad pero que aún no experimenta o presenta síntomas de la enfermedad).

"Grupo protector" se refiere a una agrupación de átomos que cuando se une a un grupo funcional reactivo en una molécula enmascara, reduce o previene la reactividad del grupo funcional. Algunos ejemplos de grupos protectores se pueden encontrar en Green *et al.*, "Protective Groups in Organic Chemistry", (Wiley, 2ª ed. 1991) y Harrison *et al.*, "Compendium of Synthetic Organic Methods", Vols. 1-8 (John Wiley & Sons, 1971-1996). Algunos grupos protectores de amino representativos incluyen, pero no se limitan a, formilo, acetilo, trifluoroacetilo, bencilo, benciloxicarbonilo ("CBZ"), *tert*-butoxicarbonilo ("Boc"), trimetilsililo ("TMS"), 2-trimetilsilil-etanosulfonilo ("SES"), tritilo y grupos tritilo sustituidos, aliloxicarbonilo, 9-fluorenil-metiloxicarbonilo ("Fmoc"), nitro-veratrilocarbonilo ("NVOC") y similares. Algunos grupos protectores de hidroxilo representativos incluyen, pero no se limitan a, aquellos en los que el grupo hidroxilo está acilado o alquilado tales como bencilo, y éteres de tritilo así como éteres de alquilo, éteres de tetrahidropirranilo, éteres de trialkilsililo y éteres de alilo.

"Sal" se refiere a una sal de un compuesto, que posee la actividad farmacológica deseada del compuesto precursor. Tales sales incluyen: (1) sales de adición de ácido, formadas con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares; o formadas con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido hexanoico, ácido ciclopentanopropiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malónico, ácido succínico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido 3-(4-hidroxibenzoil) benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 1,2-etano-disulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido 4-clorobencenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido 4-toluenosulfónico, ácido alcanforsulfónico, ácido 4-metilbencilo[2.2.2]-oct-2-eno-1-carboxílico, ácido glucoheptónico, ácido 3-fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido *tert*-butilacético, ácido lauril sulfúrico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido hidroxinaftoico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido mucónico, y similar; o (2) sales formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto precursor se reemplaza con unión metálica, por ejemplo, un ion de metal alcalino, un ion de metal alcalinotérreo, o un ion de aluminio; o se coordina con una base orgánica tal como etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, N-metilglucamina y similar.

"Solvato" significa un compuesto formado por solvatación (la combinación de moléculas de disolvente con moléculas o iones del soluto, es decir, un compuesto de la presente invención), o un agregado que consiste en un ion o molécula de soluto (el compuesto de la presente invención) con una o más moléculas de disolvente.

"Farmacéuticamente aceptable" significa adecuado para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin indebida toxicidad, irritación, respuesta alérgica, y similar, que correlaciona con una relación beneficio/riesgo razonable, y es eficaz para su uso pretendido dentro del alcance del juicio médico razonable.

"Profármaco o fármaco blando" se refiere a un precursor de un compuesto farmacéuticamente activo en el que el propio precursor puede ser o no ser farmacéuticamente activo pero, tras la administración, se convertirá, ya sea metabólicamente o de otro modo, en el compuesto o fármaco farmacéuticamente activo de interés. Por ejemplo, el profármaco o fármaco blando es un éster o un éter formado a partir de un compuesto farmacéuticamente activo. Se han preparado y desvelado diversos profármacos para una diversidad de compuestos farmacéuticos. Véase, por ejemplo, Bundgaard, H. y Moss, J., *J. Pharm. Sci.* 78: 122-126 (1989). De ese modo, el experto habitual en la materia conoce la forma de preparar estos precursores, profármacos o fármacos blandos con las técnicas de síntesis orgánica empleadas habitualmente.

"Sustituido", cuando se usa para modificar un grupo o radical específico, significa que uno o más átomos de hidrógeno del grupo o radical especificado se reemplazan cada uno, independientemente entre sí, con el mismo o diferente sustituyente o sustituyentes. Algunos grupos sustituyentes útiles para sustituir átomos de carbono saturados en el grupo o radical especificado incluyen, pero no se limitan a -R^a, halo, -O⁻, =O, -OR^b, -SR^b, -S⁻, =S, -NR^cR^c, =NR^b, =N-OR^b, trihalometilo, -CF₃, -CN, -OCN, -SCN, -NO, -NO₂, =N₂, -N₃, -S(O)₂R^b, -S(O)₂NR^b, -S(O)₂O⁻, -S(O)₂OR^b, -OS(O)₂R^b, -OS(O)₂O⁻, -OS(O)₂OR^b, -P(O)(O)₂, -P(O)(OR^b)(O), -P(O)(OR^b)(OR^b), -C(O)R^b, -C(S)R^b, -C(NR^b)R^b, -C(O)O⁻, -C(O)OR^b, -C(S)OR^b, -C(O)NR^cR^c, -C(NR^b)NR^cR^c, -OC(O)R^b, -OC(S)R^b, -OC(O)O⁻, -OC(O)OR^b, -OC(S)OR^b, -NR^bC(O)R^b, -NR^bC(S)R^b, -NR^bC(O)O⁻, -NR^bC(O)OR^b, -NR^bC(S)OR^b, -NR^bC(O)NR^cR^c, -NR^bC(NR^b)R^b y -NR^bC(NR^b)NR^cR^c, donde R^a se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, arilalquilo, alquildilo, alquildilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroalquildilo, heteroalquildilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido; cada R^b es independientemente hidrógeno o R^a; y cada R^c es independientemente R^b o como alternativa, los dos R^c se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo de cicloheteroalquilo que puede incluir opcionalmente de 1 a 4 de los mismos o diferentes heteroátomos adicionales seleccionados entre el grupo que consiste en O, N y S. Como ejemplos específicos, -NR^cR^c pretende incluir -NH₂, -

NH-alquilo, N-pirrolidinilo y N-morfolinilo.

De forma análoga, algunos grupos sustituyentes útiles para sustituir átomos de carbono insaturados en el grupo o radical especificado incluyen, pero no se limitan a, $-R^a$, halo, $-O^-$, $-OR^b$, $-SR^b$, $-S^-$, $-NR^cR^c$, trihalometilo, $-CF_3$, $-CN$, $-NO$, $-SCN$, $-NO$, $-NO_2$, $-N_3$, $-S(O)_2R^b$, $-S(O)_2O^-$, $-S(O)_2OR^b$, $-OS(O)_2R^b$, $-OS(O)_2O^-$, $-OS(O)_2OR^b$, $-P(O)(O^-)_2$, $-P(O)(OR^b)(O^-)$, $-P(O)(OR^b)(OR^b)$, $-C(O)R^b$, $-C(S)R^b$, $-C(NR^b)R^b$, $-C(O)O^-$, $-C(O)OR^b$, $-C(S)OR^b$, $-C(O)NR^cR^c$, $-C(NR^b)NR^cR^c$, $-OC(O)R^b$, $-OC(S)R^b$, $-OC(O)O^-$, $-OC(O)OR^b$, $-OC(S)OR^b$, $-NR^bC(O)R^b$, $-NR^bC(S)R^b$, $-NR^bC(O)O^-$, $-NR^bC(O)OR^b$, $-NR^bC(S)OR^b$, $-NR^bC(O)NR^cR^c$, $-NR^bC(NR^b)R^b$ y $-NR^bC(NR^b)NR^cR^c$, donde R^a , R^b y R^c son como se han definido anteriormente.

10

Algunos grupos sustituyentes útiles para sustituir átomos de nitrógeno en los grupos heteroalquilo y cicloheteroalquilo incluyen, pero no se limitan a, $-R^a$, $-O^-$, $-OR^b$, $-SR^b$, $-S^-$, $-NR^cR^c$, trihalometilo, $-CF_3$, $-CN$, $-NO$, $-NO_2$, $-S(O)_2R^b$, $-S(O)_2O^-$, $-S(O)_2OR^b$, $-OS(O)_2R^b$, $-OS(O)_2O^-$, $-OS(O)_2OR^b$, $-P(O)(O^-)_2$, $-P(O)(OR^b)(O^-)$, $-P(O)(OR^b)(OR^b)$, $-C(O)R^b$, $-C(S)R^b$, $-C(NR^b)R^b$, $-C(O)O^-$, $-C(O)OR^b$, $-C(S)OR^b$, $-C(O)NR^cR^c$, $-C(NR^b)NR^cR^c$, $-OC(O)R^b$, $-OC(S)R^b$, $-OC(O)O^-$, $-OC(O)OR^b$, $-OC(S)OR^b$, $-NR^bC(O)R^b$, $-NR^bC(S)R^b$, $-NR^bC(O)O^-$, $-NR^bC(O)OR^b$, $-NR^bC(S)OR^b$, $-NR^bC(O)NR^cR^c$, $-NR^bC(NR^b)R^b$ y $-NR^bC(NR^b)NR^cR^c$, donde R^a , R^b y R^c son como se han definido anteriormente.

15

Los grupos sustituyentes de las listas anteriores útiles para sustituir otros grupos o átomos especificados serán evidentes para los expertos en la materia.

20

Los sustituyentes usados para sustituir un grupo específico pueden estar además sustituidos, por lo general con uno o más de los mismos o diferentes grupos seleccionados entre los diversos grupos especificados anteriormente.

"Tratar" o "tratamiento" de cualquier enfermedad o trastorno se refiere, en algunas realizaciones, a mejorar o prevenir la enfermedad o trastorno (es decir, detener o reducir el desarrollo de la enfermedad o al menos uno de los síntomas clínicos de la misma). En otras realizaciones "tratar" o "tratamiento" se refiere a mejorar al menos un parámetro físico, que puede no ser discernible por parte del paciente. En otras realizaciones más, "tratar" o "tratamiento" se refiere a inhibir la enfermedad o el trastorno, ya sea físicamente (por ejemplo, la estabilización de un síntoma discernible), fisiológicamente (por ejemplo, la estabilización de un parámetro físico) o ambas. En otras realizaciones más, "tratar" o "tratamiento" se refiere a retrasar el inicio de la enfermedad o el trastorno.

30

"Cantidad terapéuticamente eficaz" significa la cantidad de un compuesto que, cuando se administra a un paciente para tratar una enfermedad, es suficiente para efectuar tal tratamiento para la enfermedad. La "cantidad terapéuticamente eficaz" variará dependiendo del compuesto, la enfermedad y su gravedad y la edad, peso, etc., del paciente que se trata.

35

"Cantidad moduladora de la apoptosis" significa la cantidad de un compuesto que, cuando está en contacto con las células que tienen una apoptosis irregular, es suficiente para regular (incluyendo tanto regular positivamente como regular negativamente) la apoptosis de tales células.

40

"Vehículo" se refiere a un diluyente, adyuvante, excipiente o vehículo con el que se administra un compuesto.

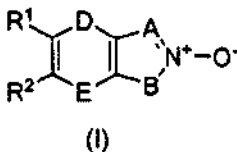
A continuación se hará referencia con detalle a realizaciones preferentes de la intervención. Aunque la invención se describirá junto con las realizaciones preferentes, se ha de entender que no se pretende limitar la invención a las realizaciones preferentes. Por el contrario, se pretenden cubrir las alternativas, modificaciones, y equivalentes que puedan estar incluidas dentro del ánimo y el alcance de la intervención como se define mediante las reivindicaciones anexas.

45

6.2 Compuestos

50

La presente descripción desvela un compuesto que tiene la Fórmula estructural (I):



55 o una sal, solvato, éster, y/o profármaco del mismo; en la que:

R^1 y R^2 son independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, heteroalquilo o

heteroalquilo sustituido o como alternativa, R^1 y R^2 , tomados junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido;

D y E son independientemente O, C(=O), C(=S), C(=NR³) o S(O)₂;

5 A es N, o C(R⁴);

B es N(R⁵), C(R⁶R⁷), C(R⁸), C(=NR¹⁵), O, S, o C(=O);

R³ es hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido;

R⁴ es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, acilo, acilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, -N=NR⁹, -C(O)NR⁹R¹⁰ o -S(O)₂NR⁹R¹⁰;

10 R⁵ es hidrógeno, amino, amino sustituido, alquilo, alquilo sustituido, acilo, acilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, ariloxi, ariloxi sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, -C(O)NR¹¹R¹² o -S(O)₂NR¹¹R¹²;

15 R⁶, R⁷ y R¹⁵ son independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, acilo, acilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, -C(O)NR¹³R¹⁴ o -S(O)₂NR¹³R¹⁴;

R⁸ es alquildiilo, alquildiilo sustituido, heteroalquildiilo o heteroalquildiilo sustituido; y

20 R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³ y R¹⁴ son independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, heteroalquilo o heteroalquilo sustituido o como alternativa, R⁹ y R¹⁰, tomados junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de cicloheteroalquilo o cicloheteroalquilo sustituido.

El compuesto de Fórmula (I) no es 2-óxido de bencil-1*H*-nafto[2,3-*d*][1,2,3]triazol-4,9-diona, 2-óxido de 1-(3-cloropropil)-1*H*-nafto[2,3-*d*][1,2,3]triazol-4,9-diona, o 2-óxido de 1-(2-cloroetil)-1*H*-nafto[2,3-*d*][1,2,3]triazol-4,9-diona.

25 El compuesto de Fórmula (I) no es 2-óxido de 1-[3-(4-piridin-2-ilpiperazin-1-il)propil]-1*H*-nafto[2,3-*d*][1,2,3]triazol-4,9-diona, 2-óxido de 1-(3-morfolin-4-ilpropil)-1*H*-nafto[2,3-*d*][1,2,3]triazol-4,9-diona, benzoato de 2-(2-óxido-4,9-dioxo-4,9-dihidro-1*H*-nafto[2,3-*d*][1,2,3]triazol-1-il)etilo o 2-óxido de 1-[3-(1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]dec-8-il)propil]-1*H*-nafto[2,3-*d*][1,2,3]triazol-4,9-diona.

30 En la Fórmula (I), D y E pueden ser C(=O).

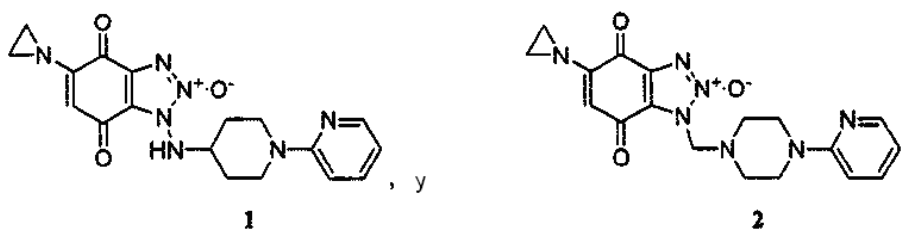
En la Fórmula (I), A puede ser N y B puede ser N(R⁵).

35 En la Fórmula (I), D y E pueden ser C(=O), A puede ser N y B puede ser N(R⁵).

En la Fórmula (I), R⁵ puede ser amino, amino sustituido, alquilo, o alquilo sustituido.

Un compuesto que tiene la Fórmula estructural (I) se puede seleccionar entre el grupo que consiste en:

40



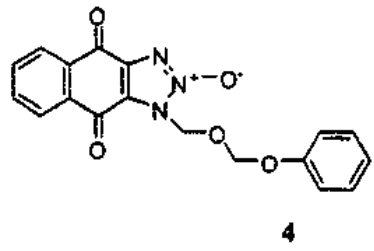
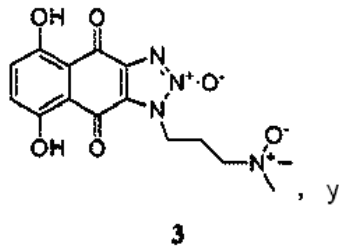
En la Fórmula (I), R^1 y R^2 , tomados junto con los átomos a los que están unidos, pueden formar un anillo de arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido.

45

En la Fórmula (I), R^1 y R^2 , tomados junto con los átomos a los que están unidos, pueden formar un anillo de tienilo, tienilo sustituido, furanilo, furanilo sustituido, piridinilo, piridinilo sustituido, pirimidinilo, pirimidinilo sustituido, oxazolilo, oxazolilo sustituido, fenilo o fenilo sustituido.

50 En la Fórmula (I), R^1 y R^2 , tomados junto con los átomos a los que están unidos, pueden formar un anillo de fenilo o fenilo sustituido.

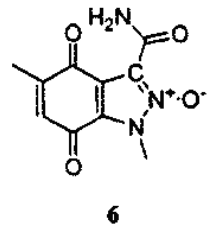
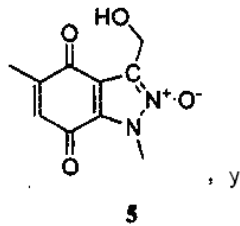
Un compuesto que tiene la Fórmula estructural (I) puede contener la siguiente estructura:



En la Fórmula (I), A puede ser CR⁴ y B puede ser NR⁵.

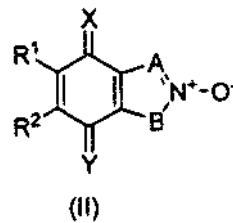
5 En la Fórmula (I), D y E pueden ser C(=O), A puede ser CR⁴ y B puede ser NR⁵.

Un compuesto que tiene la Fórmula estructural (I) se puede seleccionar entre el grupo que consiste en:



10

En la Fórmula (I), los compuestos pueden tener la Fórmula estructural (II):

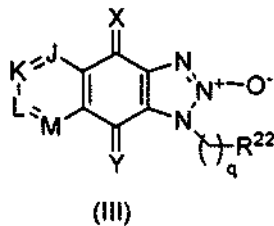


15 o una sal, solvato, éster, y/o profármaco de los mismos; en la que:

X e Y son independientemente O, S o NR¹⁶; y R¹⁶ es hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido.

20

En la Fórmula (II), los compuestos pueden tener la Fórmula estructural (III):



25 o una sal, solvato, éster, y/o profármaco de los mismos; en la que:

q es 0, 1, 2, 3, 4 o 5;

X e Y son independientemente O, S o NR²¹;

30 J, K, L y M son independientemente CR²⁵ o N.

R²¹ es hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido;

R²² es halo, hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilo sustituido, -OC(O)R²³, -NR²³R²⁴, -N(R²³)C(O)R²⁴, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, -C(O)NR²³R²⁴, -S(O)₂NR²³R²⁴, heteroarilo o heteroarilo sustituido;

5 R²³ y R²⁴ son independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, heteroalquilo o heteroalquilo sustituido o como alternativa, R²³ y R²⁴, tomados junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de cicloheteroalquilo o cicloheteroalquilo sustituido;

R²⁵ es halo, ciano, nitro, OR²⁶, S(O)_tR²⁶, CO₂R²⁶, CONR²⁶R²⁷ o NR²⁶R²⁷;

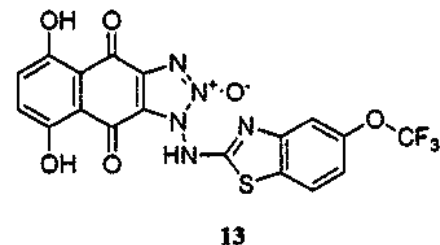
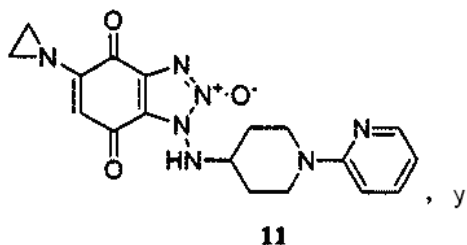
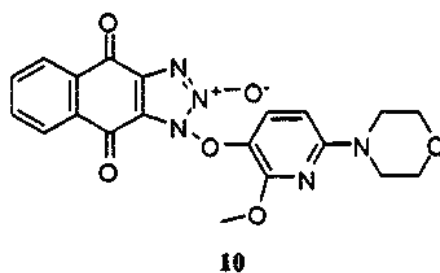
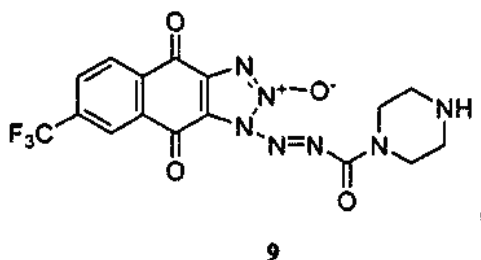
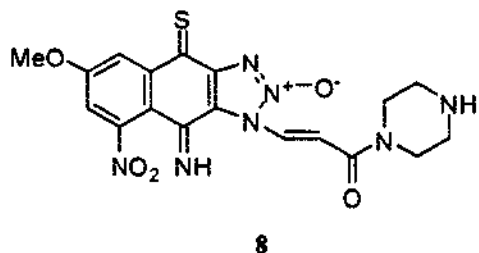
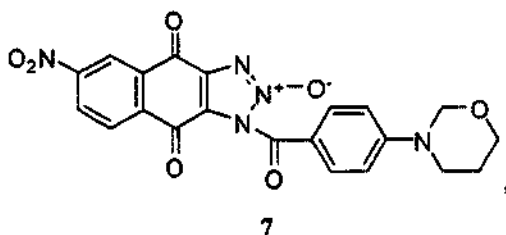
10 t es 0, 1 o 2; y

R²⁶ y R²⁷ son independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, heteroalquilo o heteroalquilo sustituido o como alternativa, R²⁶ y R²⁷, tomados junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de cicloheteroalquilo o cicloheteroalquilo sustituido.

15

En la Fórmula (III), q puede ser 0, X e Y pueden ser O, y R²² puede ser amino, amino sustituido, heteroarilo, o heteroarilo sustituido.

20 En la Fórmula (III) en la que q es 0, el compuesto puede tener una estructura seleccionada entre el grupo que consiste en:

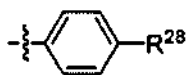


25 En la Fórmula (III), q puede ser 1, X e Y pueden ser (O) y R²² puede ser hidrógeno, amino, amino sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, cicloheteroalquilo o cicloheteroalquilo sustituido.

En la Fórmula (III) en la que q es 1, R²² puede ser fenilo o fenilo sustituido. En ejemplos específicos, el fenilo sustituido comprende uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, fenilo, y fenilo sustituido.

30

En la Fórmula (III) en la que q es 1, R²² puede ser



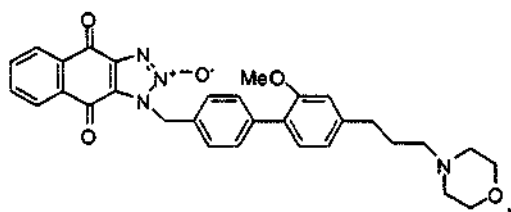
y R^{28} puede ser cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, fenilo o fenilo sustituido.

5

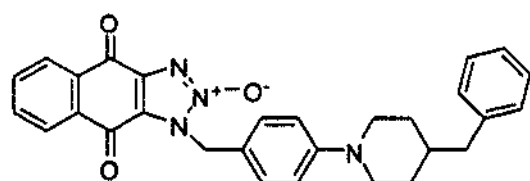
En la Fórmula (III) en la que q es 1, R^{22} puede ser amino o amino sustituido.

En la Fórmula (III) en la que q es 1, el compuesto puede tener una estructura seleccionada entre el grupo que consiste en:

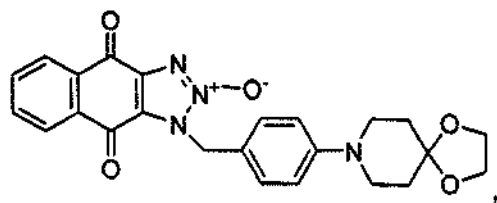
10



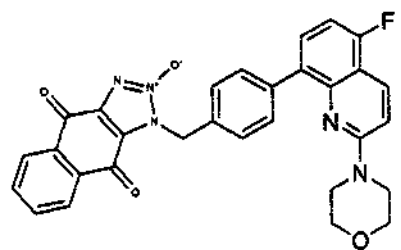
15



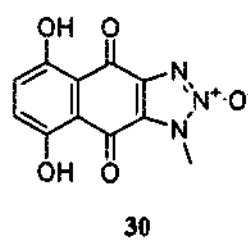
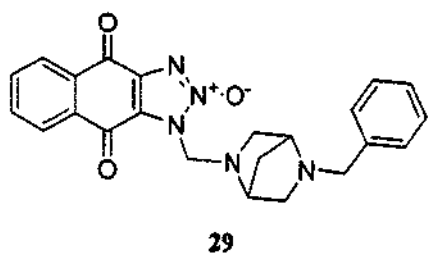
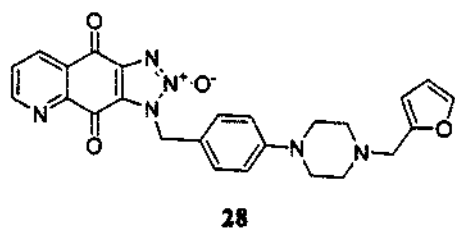
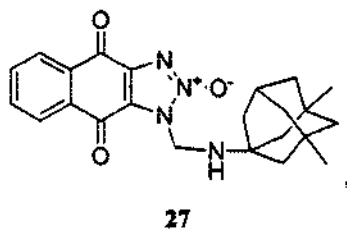
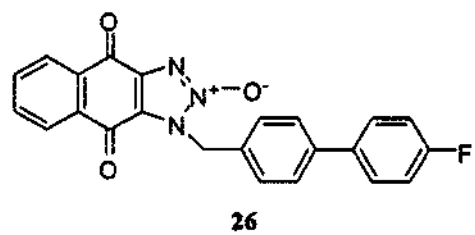
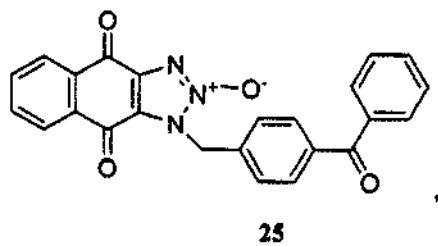
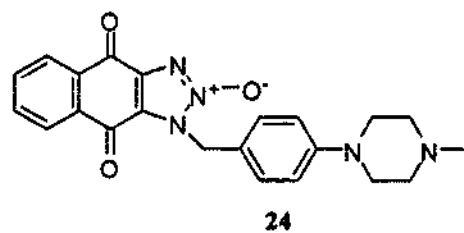
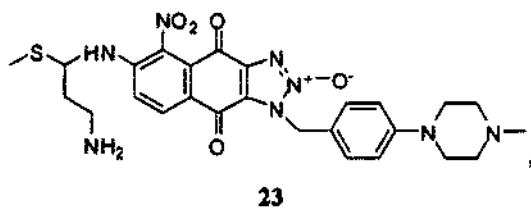
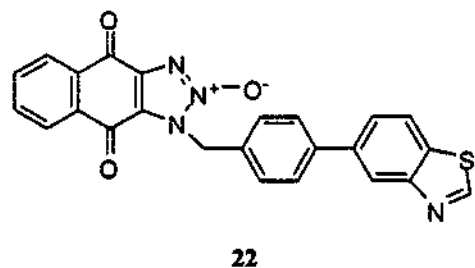
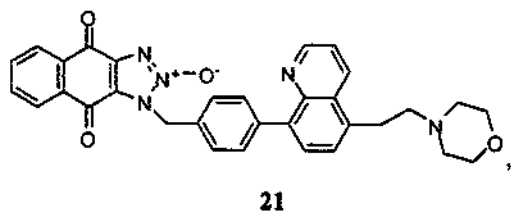
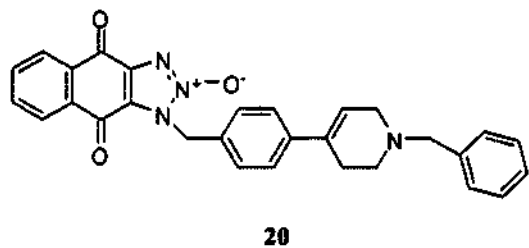
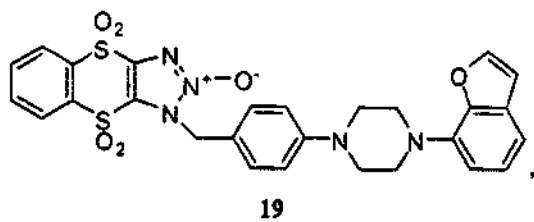
16

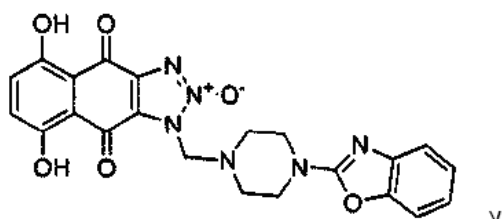


17

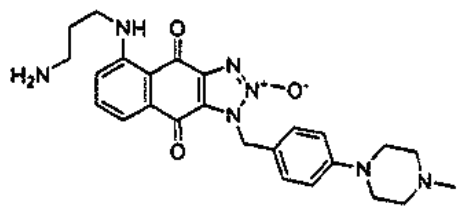


18





31



32

En la Fórmula (III), q puede ser 2 y R^{22} puede ser amino, amino sustituido, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilo sustituido, $-OC(O)R^{23}$ o $-C(O)NR^{23}R^{24}$.

5

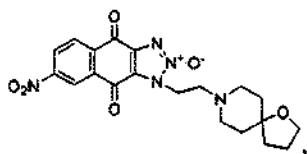
En la Fórmula (III) en la que q es 2, R^{22} puede ser fenilo o fenilo sustituido. En ejemplos específicos, el fenilo sustituido comprende uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en fenilo, fenilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloheteroalquilo, y cicloheteroalquilo sustituido.

10

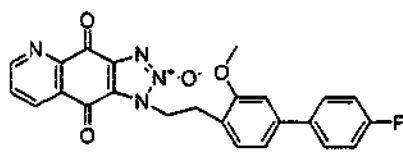
En la Fórmula (III) en la que q es 2, R^{22} puede ser $C(O)NR^{23}R^{24}$ y R^{23} y R^{24} tomados junto con los átomos a los que están unidos, pueden formar un anillo de cicloheteroalquilo o cicloheteroalquilo sustituido. En ejemplos específicos, el cicloheteroalquilo sustituido comprende uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en fenilo, fenilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloheteroalquilo, y cicloheteroalquilo sustituido.

15

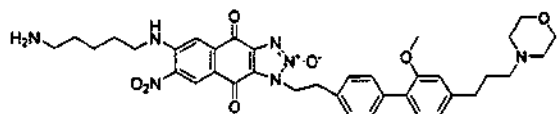
En la Fórmula (III) en la que q es 2, el compuesto puede tener una estructura seleccionada entre el grupo que consiste en:



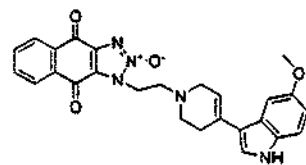
41



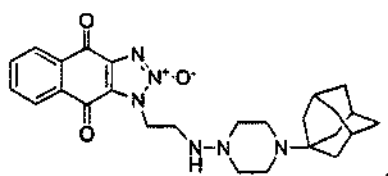
43



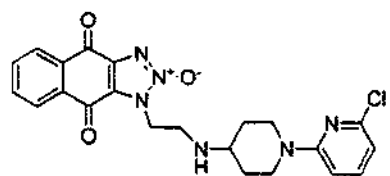
45



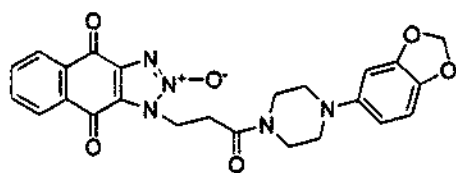
47



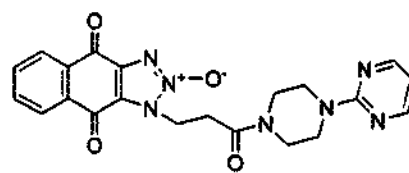
49



51

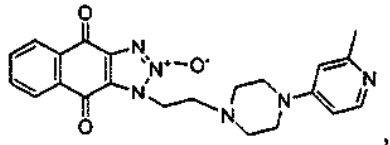


57

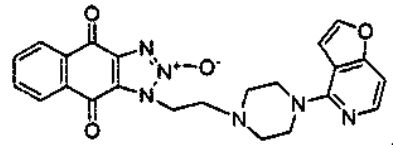


59

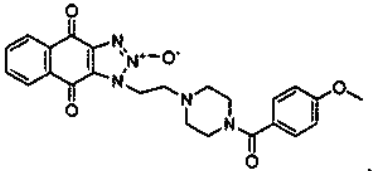
20



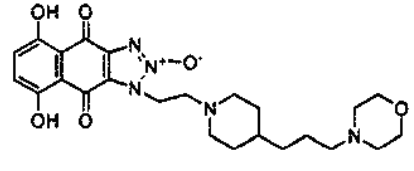
61



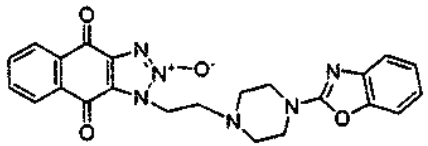
63



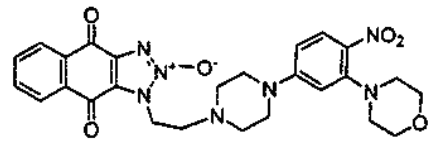
65



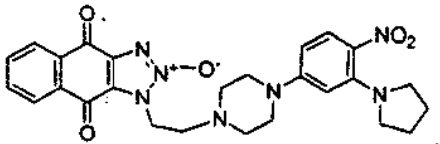
67



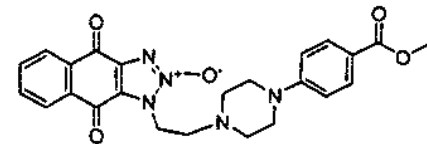
69



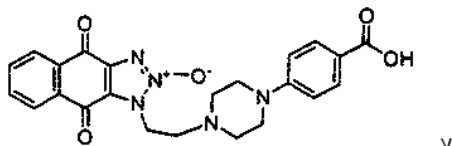
71



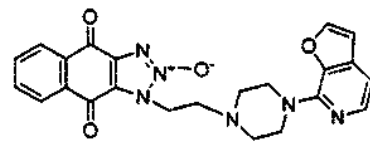
73



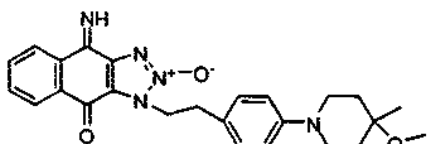
75



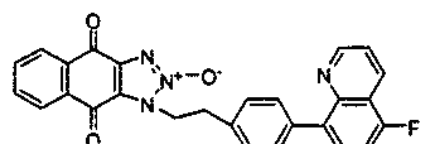
77



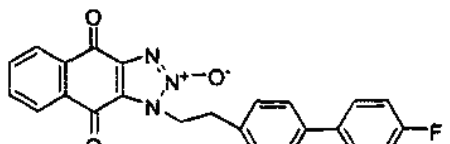
79



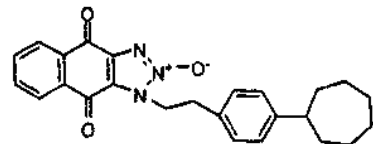
81



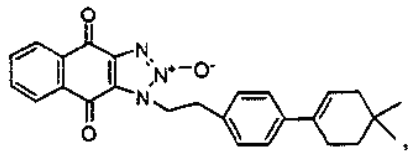
83



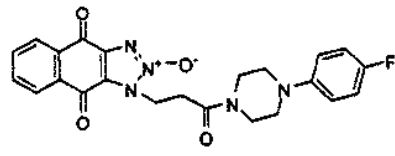
85



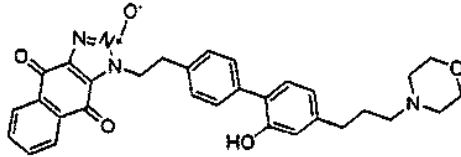
87



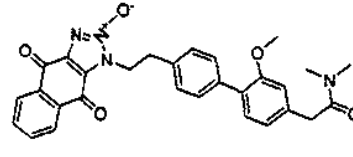
89



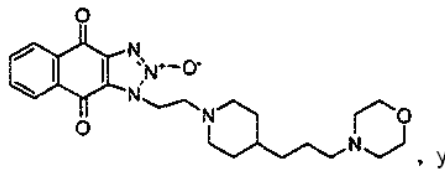
91



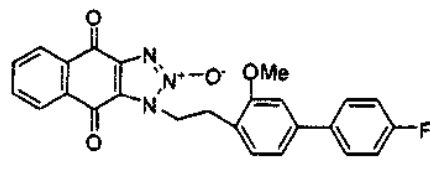
93



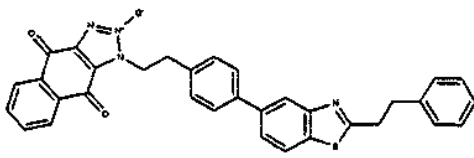
94



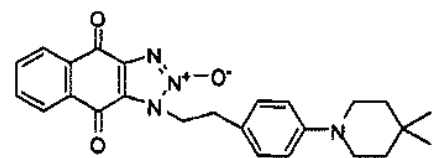
95



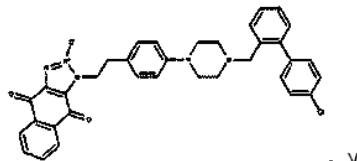
96



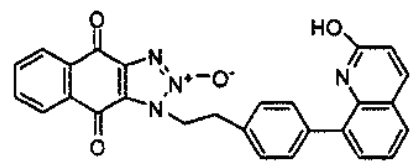
97



98



99



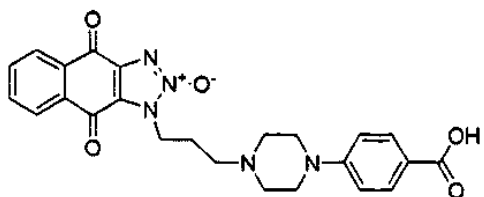
100

En la Fórmula (III), q puede ser 3 y R²² puede ser amino, amino sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, cicloheteroalquilo o cicloheteroalquilo sustituido.

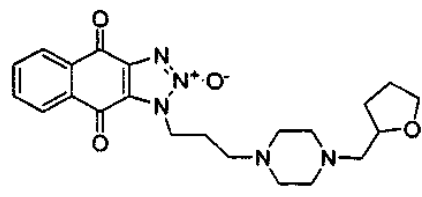
5

En la Fórmula (III) en la que q es 3, R²² puede ser cicloheteroalquilo sustituido que comprende sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en arilo, arilo sustituido, alquilo, alquilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, cicloalquildilo, cicloalquildilo sustituido, cicloheteroalquildilo, cicloheteroalquildilo sustituido, e hidroxilo.

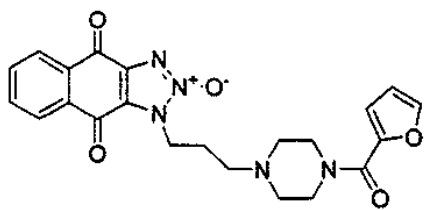
10 En la Fórmula (III) en la que q es 3, el compuesto puede tener una estructura seleccionada entre el grupo que consiste en:



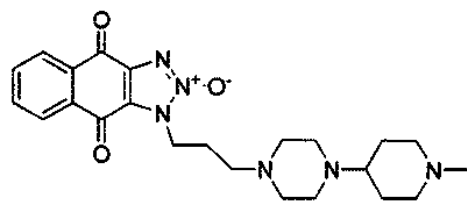
101



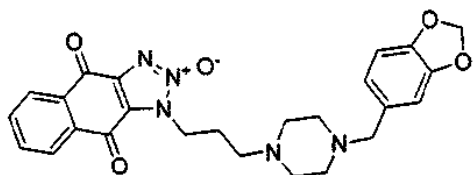
103



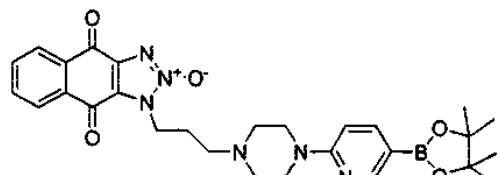
105



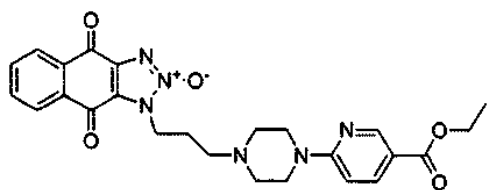
107



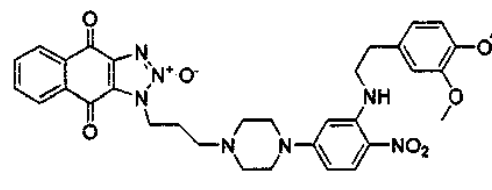
109



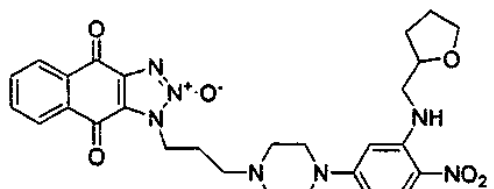
111



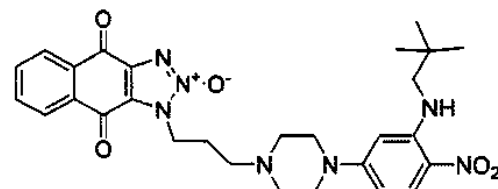
113



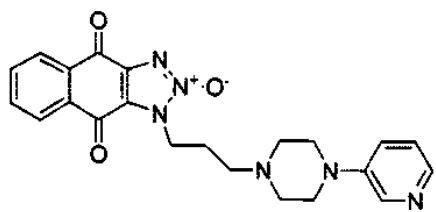
115



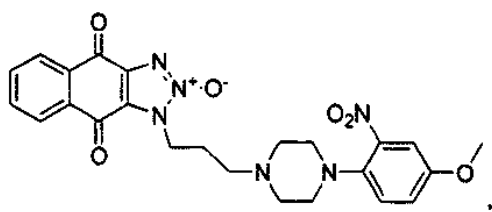
117



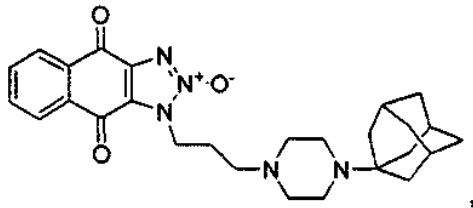
119



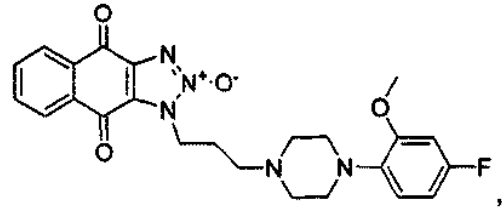
121



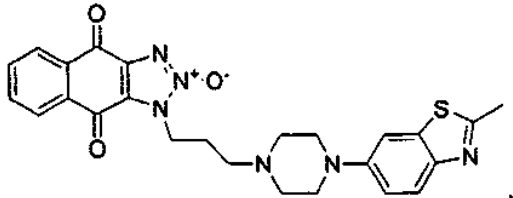
123



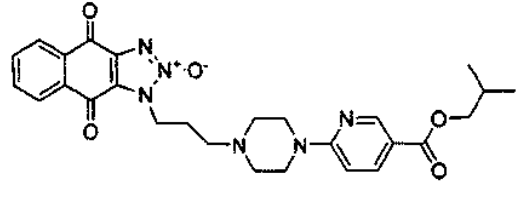
125



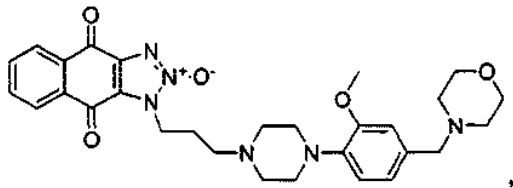
127



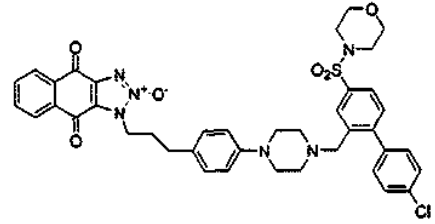
129



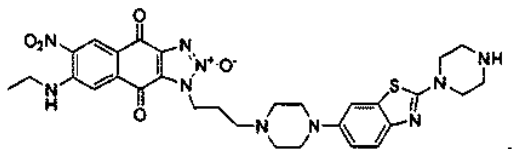
131



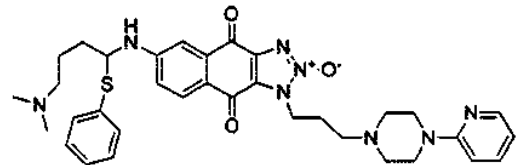
133



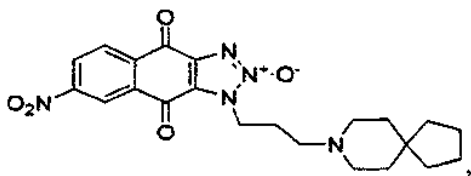
135



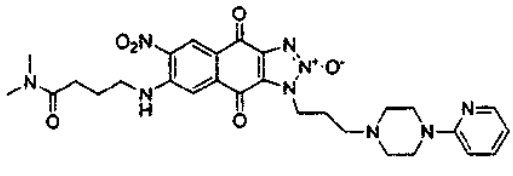
137



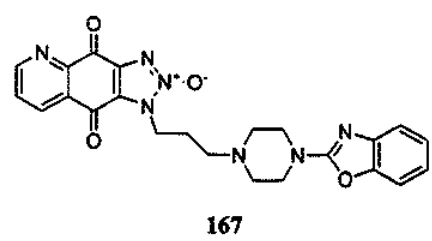
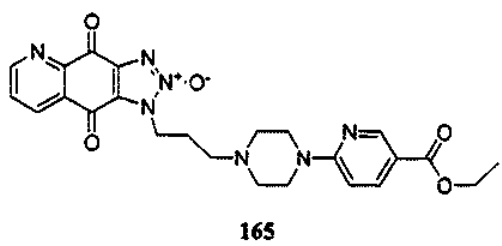
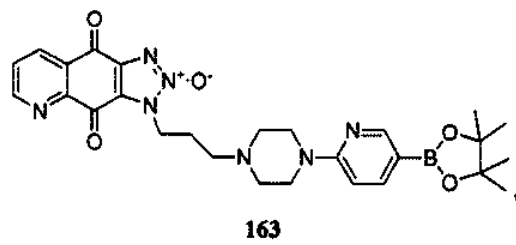
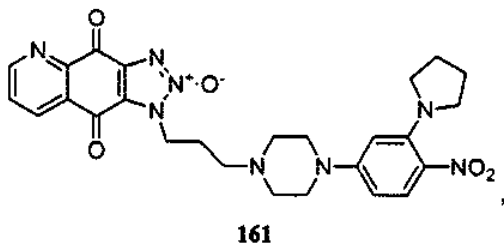
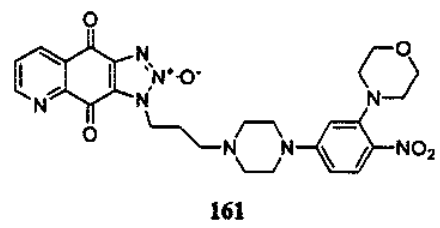
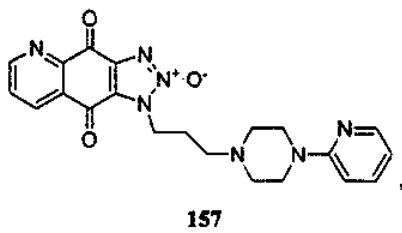
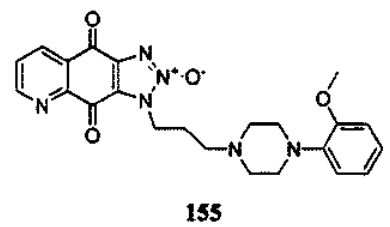
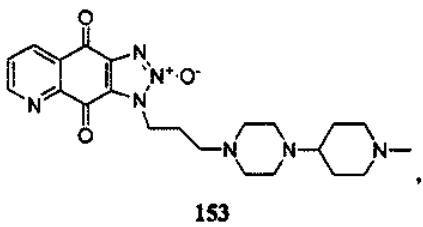
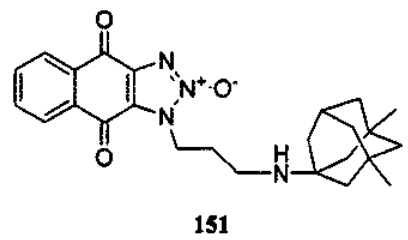
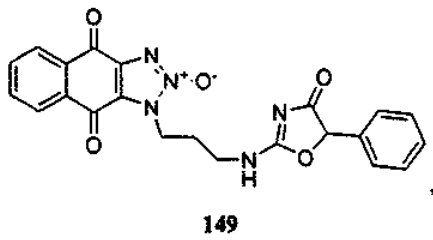
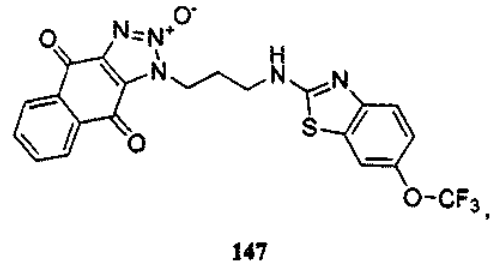
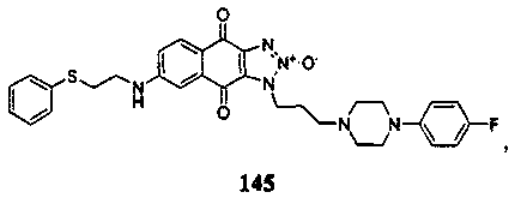
139

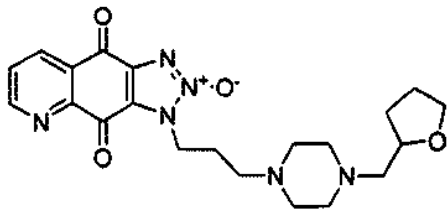


141

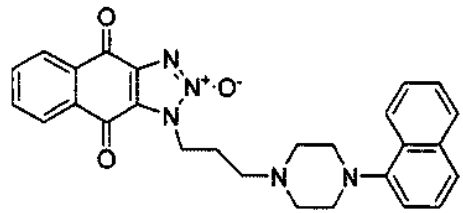


143

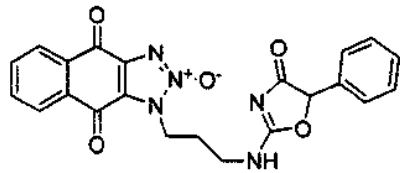




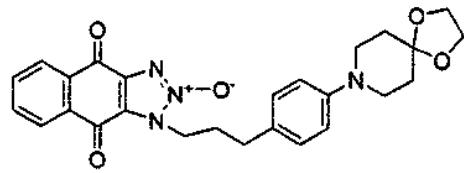
169



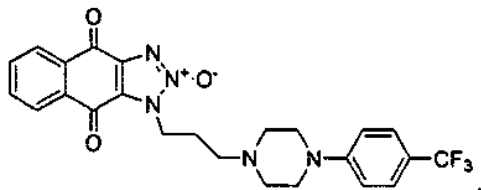
171



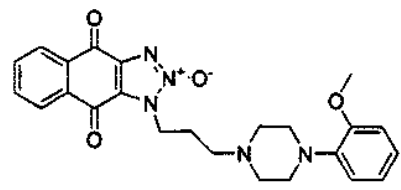
173



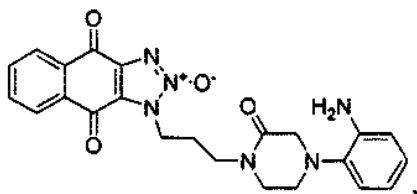
175



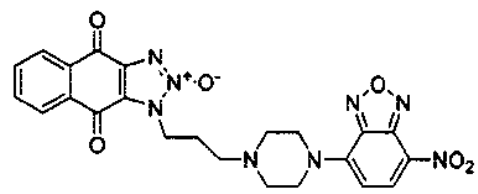
177



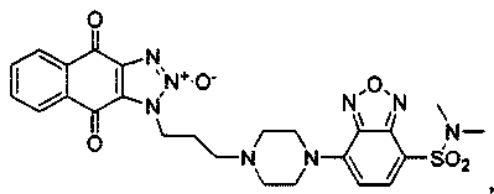
179



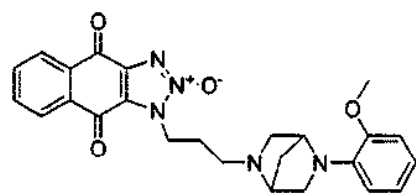
181



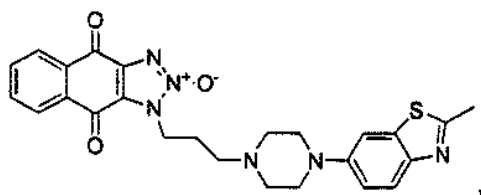
183



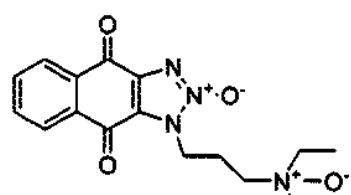
185



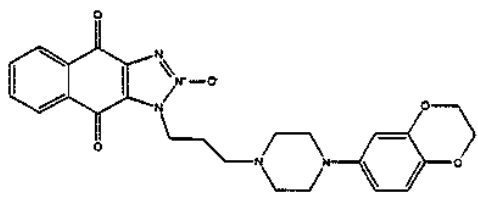
187



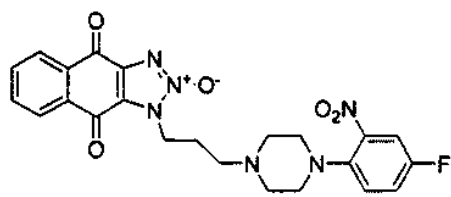
189



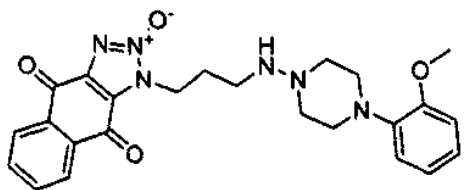
191



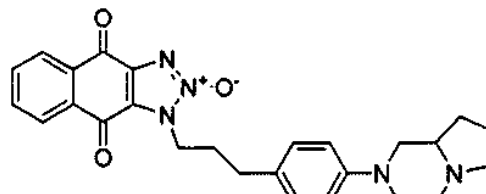
193



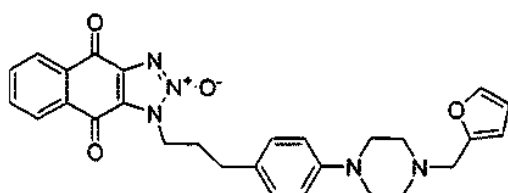
195



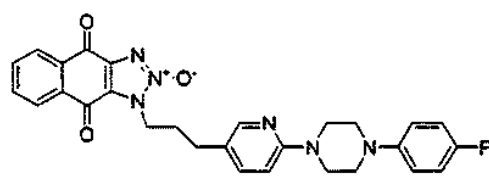
197



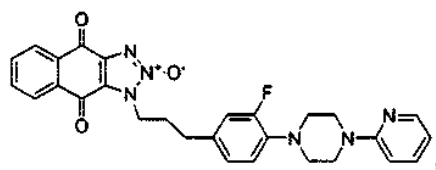
199



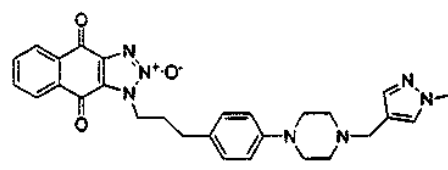
201



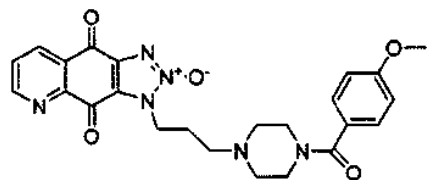
203



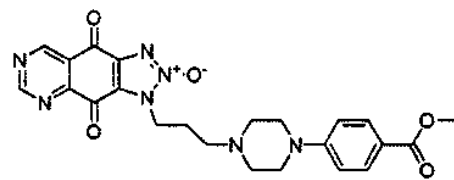
205



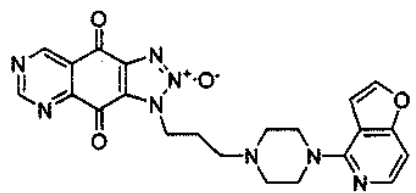
207



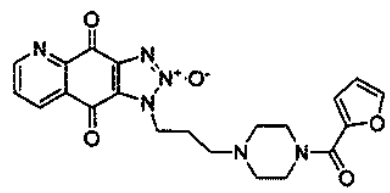
209



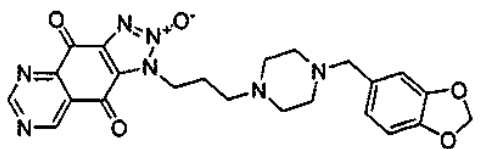
211



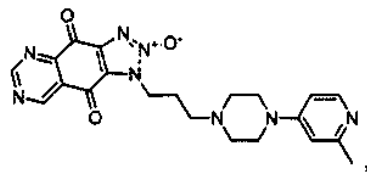
213



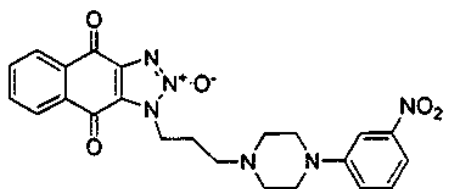
215



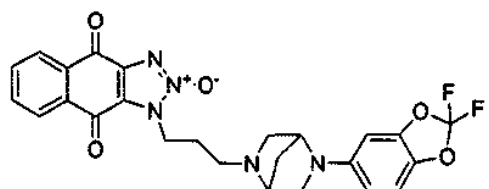
217



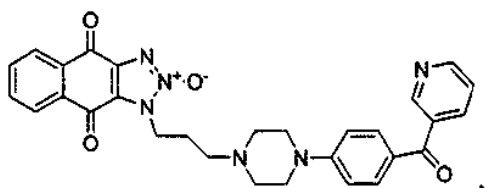
219



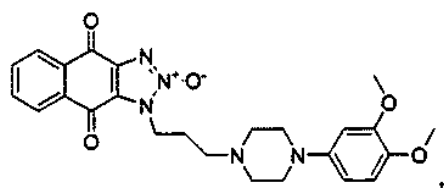
221



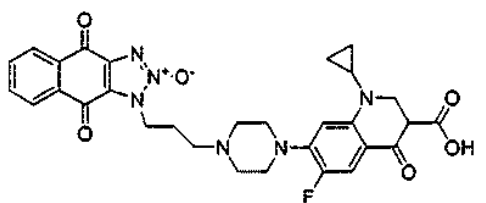
223



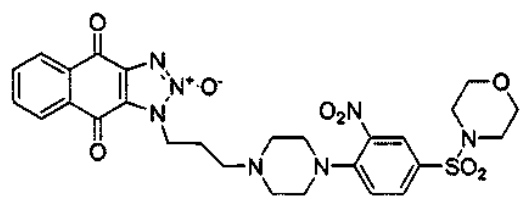
225



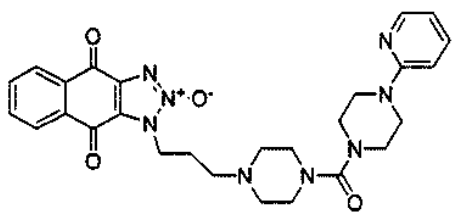
227



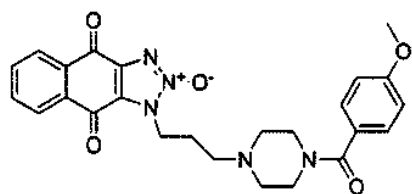
229



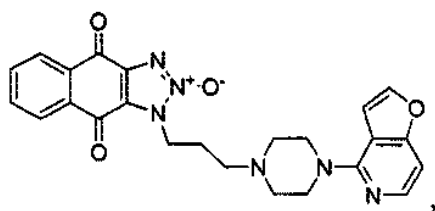
231



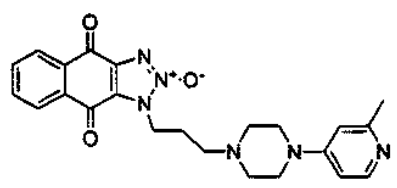
233



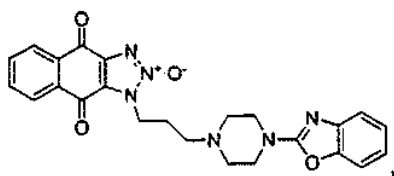
235



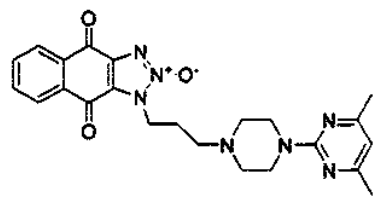
237



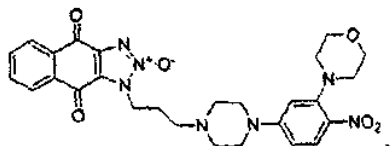
239



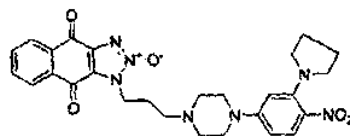
241



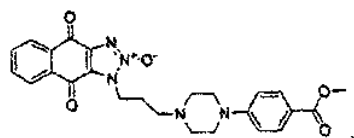
243



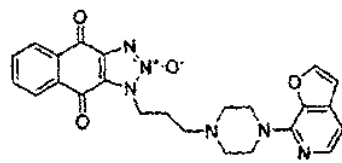
245



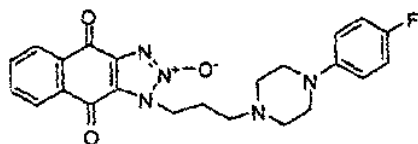
247



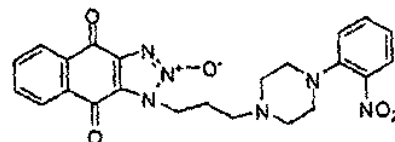
249



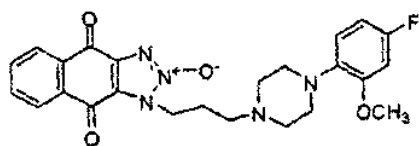
251



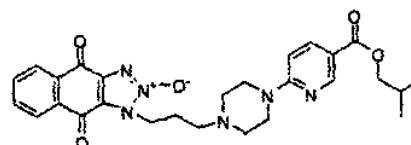
253



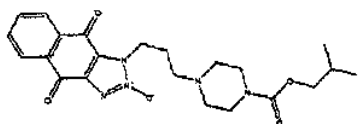
255



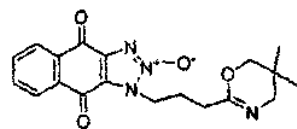
257



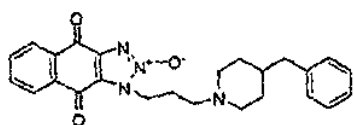
259



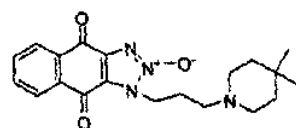
261



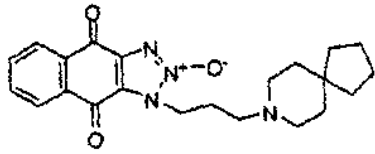
263



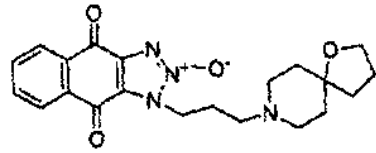
265



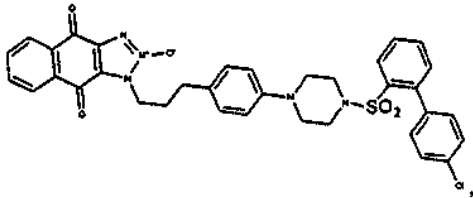
267



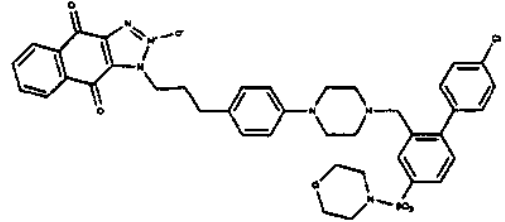
269



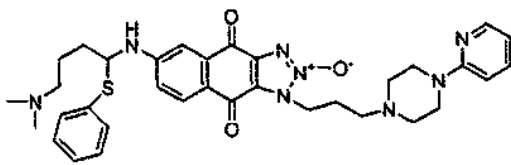
271



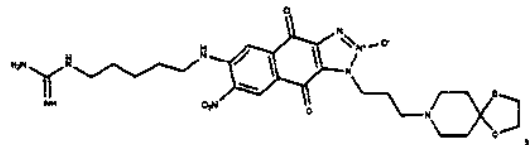
273



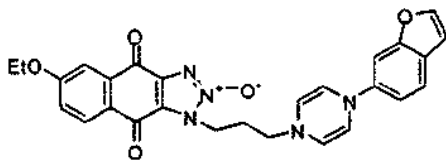
275



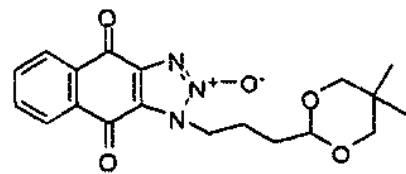
277



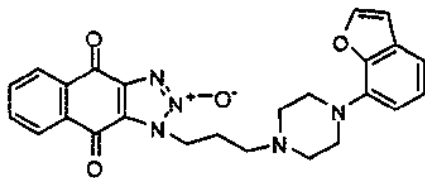
279



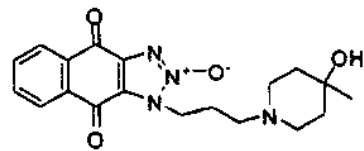
281



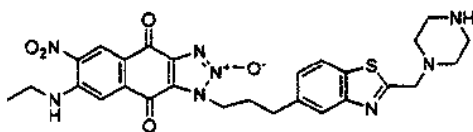
283



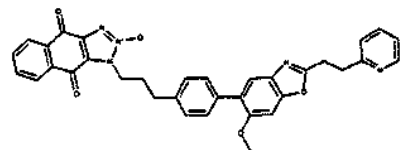
285



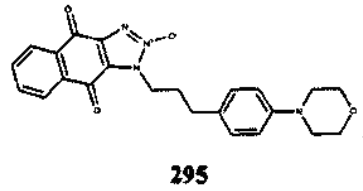
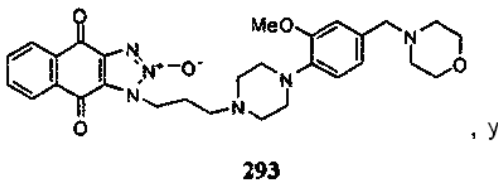
287



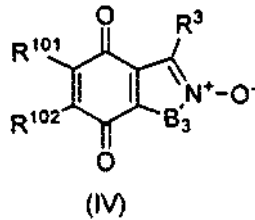
289



291



En la Fórmula (II), los compuestos pueden tener la Fórmula estructural (IV):



5

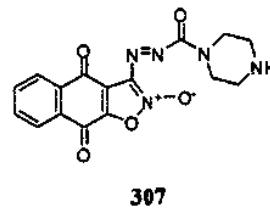
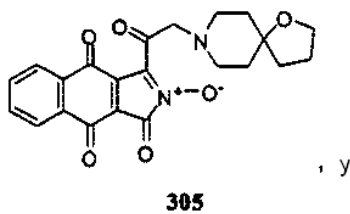
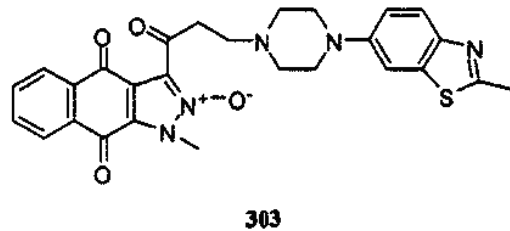
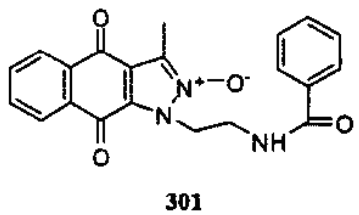
o una sal, solvato, éster, y/o profármaco de los mismos;
en la que:

- 10 B_3 es $N(R^4)$, O, o $C(O)$; y R^{101} y R^{102} junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de arilo, arilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido.

En la Fórmula (IV), R^{101} y R^{102} junto con los átomos a los que están unidos pueden formar un anillo de fenilo o fenilo sustituido.

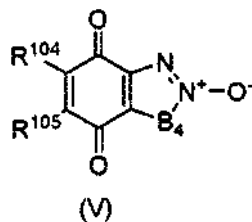
15

En la Fórmula (IV), el compuesto puede tener una estructura seleccionada entre el grupo que consiste en:



20

En la Fórmula (II), los compuestos pueden tener la Fórmula estructural (V):



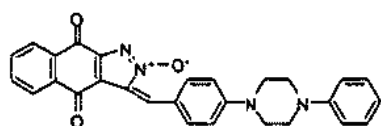
o una sal, solvato, éster, y/o profármaco de los mismos;
en la que:

- 5 B_4 es $C(R^5R^6)$ o $C(R^7)$; y
 R^{104} y R^{105} junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de arilo, arilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido.

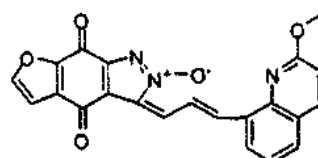
En la Fórmula (V), R^{104} y R^{105} junto con los átomos a los que están unidos pueden formar un anillo de arilo, heteroarilo o furanilo.

- 10 En la Fórmula (V), R^7 puede ser alquildilo sustituido, o heteroalquildilo sustituido.

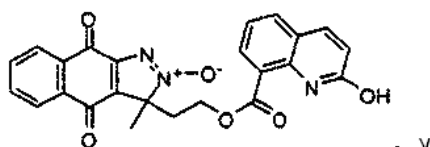
En la Fórmula (V), el compuesto puede tener una estructura seleccionada entre el grupo que consiste en:



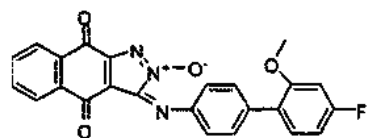
309



311



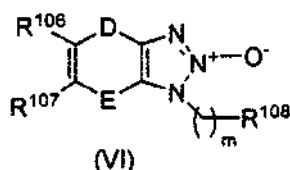
313



315

15

En la Fórmula (II), los compuestos pueden tener la Fórmula estructural (VI):



20

o una sal, solvato, éster, y/o profármaco de los mismos;
en la que:

- 25 R^{106} y R^{107} junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido;
 m es 1, 2, 3, 4 o 5;

R^{108} es arilo, arilo sustituido, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilo sustituido o $-CONR^{109}R^{110}$; y

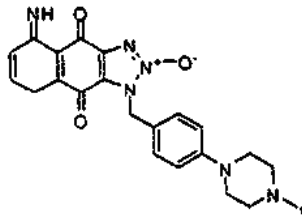
- 30 R^{109} y R^{110} son independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, heteroalquilo o heteroalquilo sustituido o como alternativa, R^{109} y R^{110} tomados junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de cicloheteroalquilo o cicloheteroalquilo sustituido.

En la Fórmula (VI), R^{106} y R^{107} junto con los átomos a los que están unidos, pueden formar un anillo de arilo, heteroarilo, heteroarilo sustituido, tienilo o furanilo.

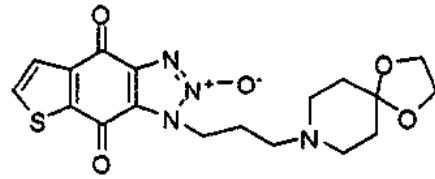
35

En la Fórmula (VI), D y E pueden ser $C(=O)$.

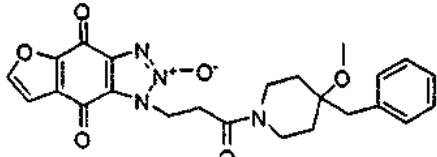
En la Fórmula (VI), el compuesto puede tener una estructura seleccionada entre el grupo que consiste en:



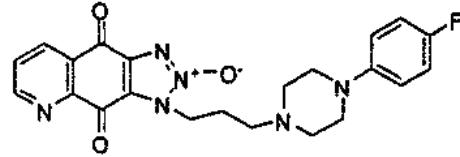
317



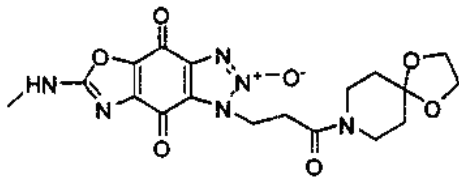
319



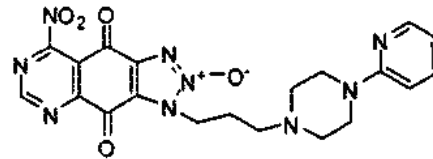
321



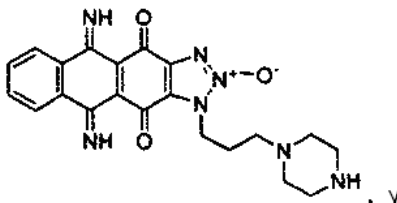
323



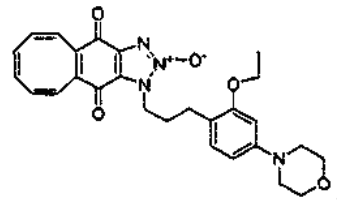
325



327

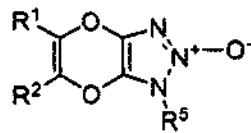


329



331

En la Fórmula (I), los compuestos pueden tener la Fórmula estructural (VII):



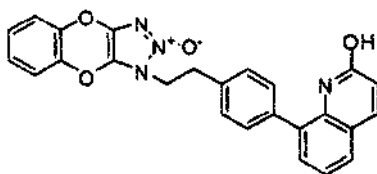
(VII)

5

o una sal, solvato, éster, y/o profármaco de los mismos;

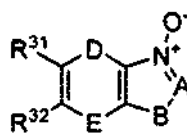
En la Fórmula (VII), el compuesto puede tener la estructura:

10



335

La presente descripción desvela un compuesto que tiene la Fórmula estructural (VIII):



(VIII)

5

o una sal, solvato, éster, y/o profármaco del mismo;
en la que:

- 10 R^{31} y R^{32} son independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, heteroalquilo o heteroalquilo sustituido; o como alternativa, R^{31} y R^{32} , tomados junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido;
- 15 D y E son independientemente O, C(=O), C(=S), C(=NR⁴⁵) o S(O)₂;
A es N, N⁺-O⁻, o C(R³³);
B es N(R³⁴), C(R³⁵R³⁶), C(R³⁷), C(=NR⁴⁴), O, S, o C(O);
R³³ es halo, hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, acilo, acilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, -N=NR³⁸, -C(O)NR³⁸R³⁹ o -S(O)₂NR³⁸R³⁹;
- 20 R³⁴ es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, acilo, acilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, ariloxi, ariloxi sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, o -C(O)NR⁴⁰R⁴¹ o -S(O)₂NR⁴⁰R⁴¹;
- 25 R³⁵, R³⁶ y R⁴⁴ son independientemente halo, hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, acilo, acilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, -C(O)NR⁴²R⁴³ o -S(O)₂NR⁴²R⁴³;
- R³⁷ es alquildilo, alquildilo sustituido, heteroalquildilo o heteroalquildilo sustituido;
- 30 R³⁸, R³⁹, R⁴⁰, R⁴¹, R⁴² y R⁴³ son independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, heteroalquilo o heteroalquilo sustituido o como alternativa, R³⁸ y R³⁹, tomados junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de cicloheteroalquilo o cicloheteroalquilo sustituido; y
R⁴⁵ es hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido.

En la Fórmula (VIII), R^{31} y R^{32} , junto con los átomos a los que están unidos, pueden formar un anillo de arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido.

En la Fórmula (VIII), R^{31} y R^{32} junto con los átomos a los que están unidos pueden formar un anillo de tienilo, tienilo sustituido, furanilo, furanilo sustituido, piridinilo, piridinilo sustituido, pirimidinilo, pirimidinilo sustituido, oxazolilo, oxazolilo sustituido, fenilo o fenilo sustituido.

40

En la Fórmula (VIII), R^{31} y R^{32} , tomados junto con los átomos a los que están unidos, pueden formar un anillo de fenilo o fenilo sustituido.

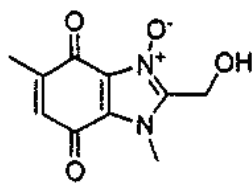
En la Fórmula (VIII), D y E pueden ser C(=O).

45

En la Fórmula (VIII), A puede ser CR³³ y B puede ser NR³⁴.

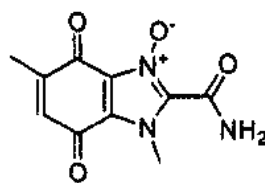
En la Fórmula (VIII), D y E pueden ser C(=O), A puede ser CR³³ y B puede ser NR³⁴.

En la Fórmula (VIII), el compuesto puede tener una estructura seleccionada entre el grupo que consiste en:



351

, y



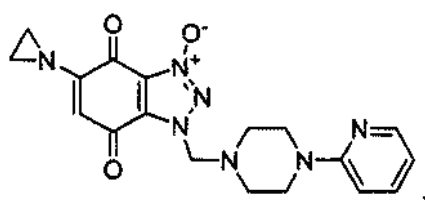
353

5 En la Fórmula (VIII), A puede ser N y B puede ser NR³⁴.

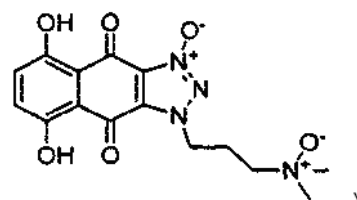
En la Fórmula (VIII), D y E pueden ser C(=O), A puede ser N y B puede ser NR³⁴.

En la Fórmula (VIII), el compuesto puede tener una estructura seleccionada entre el grupo que consiste en:

10

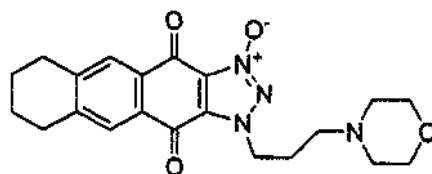


355



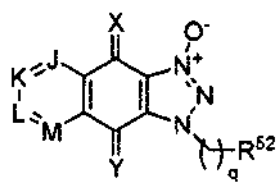
357

, y



359

En la Fórmula (VIII), el compuesto puede tener una Fórmula estructural (IX):



(IX)

15

o una sal, solvato, éster, y/o profármaco del mismo;
en la que

20

q es 0, 1, 2, 3, 4 o 5;
X e Y son independientemente O, S o NR⁵¹;
J, K, L y M son independientemente CR⁵⁵ o N.
R⁵¹ es hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido;

25

R⁵² es halo, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilo sustituido, -OC(O)R⁵⁴, -NR⁵³R⁵⁴, -N(R⁵³)C(O)R⁵⁴, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, -C(O)NR⁵³R⁵⁴, heteroariloxi o heteroariloxi sustituido;
R⁵³ es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, heteroalquilo o heteroalquilo sustituido o como alternativa, R⁵³ y R⁵⁴, tomados junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de cicloheteroalquilo

o cicloheteroalquilo sustituido;

R⁵⁴ es hidrógeno, amino, amino sustituido, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, heteroalquilo o heteroalquilo sustituido o como alternativa, R⁵³ y R⁵⁴, tomados junto con los átomos a los que están unidos,

5 forman un anillo de cicloheteroalquilo o cicloheteroalquilo sustituido;

R⁵⁵ es halo, ciano, nitro, hidrógeno, OR⁵⁶, S(O)_tR⁵⁶, CO₂R⁵⁶, C(O)NR⁵⁶R⁵⁷ o NR⁵⁶R⁵⁷;

t es 0, 1 o 2; y

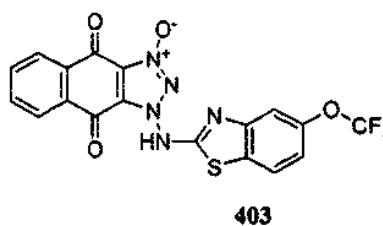
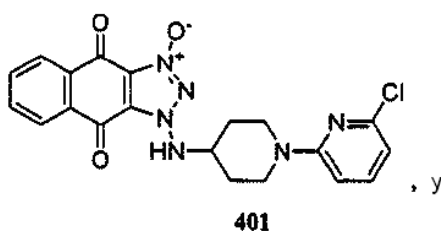
R⁵⁶ y R⁵⁷ son independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, heteroalquilo o heteroalquilo sustituido o como alternativa, R⁵⁶ y R⁵⁷, tomados junto con los átomos a los que están unidos,

10 forman un anillo de cicloheteroalquilo o cicloheteroalquilo sustituido.

En la Fórmula (IX), X e Y pueden ser O.

15 En la Fórmula (IX), q puede ser 0 y R⁵² puede ser -NR⁵³R⁵⁴.

En la Fórmula (IX) en la que q es 0, el compuesto puede tener una estructura seleccionada entre el grupo que consiste en:



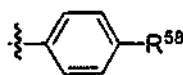
20

En la Fórmula (IX), q puede ser 1 y R⁵² puede ser heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, cicloheteroalquilo o cicloheteroalquilo sustituido.

25 En la Fórmula (IX) en la que q es 1, R⁵² puede ser fenilo sustituido. En ejemplos específicos, el fenilo sustituido comprende uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, fenilo, y fenilo sustituido.

En la Fórmula (IX) en la que q es 1, R⁵² puede ser

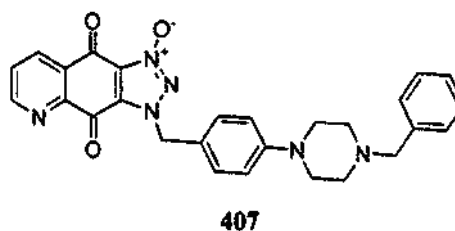
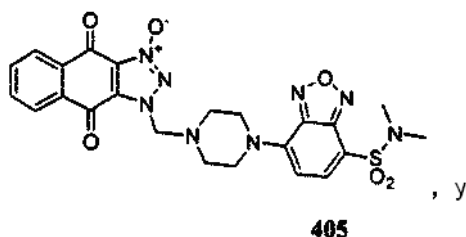
30



y R⁵⁸ puede ser cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, fenilo o fenilo sustituido.

35

En la Fórmula (IX) en la que q es 1, el compuesto puede tener una estructura seleccionada entre el grupo que consiste en:



40

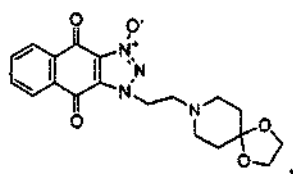
En la Fórmula (IX), q puede ser 2 y R⁵² puede ser alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, cicloheteroalquilo o cicloheteroalquilo sustituido, -OC(O)R⁵⁴ o NR⁵³R⁵⁴.

En la Fórmula (IX) en la que q es 2, R⁵² puede ser fenilo sustituido. En ejemplos específicos, el fenilo sustituido comprende uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en fenilo, fenilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloheteroalquilo o cicloheteroalquilo sustituido.

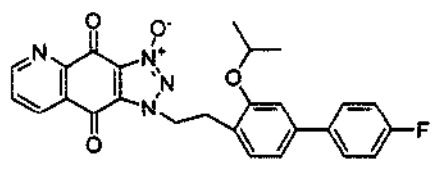
5 En la Fórmula (IX) en la que q es 2, R⁵² puede ser OC(O)R⁵⁴.

En la Fórmula (IX) en la que q es 2, R⁵² puede ser NR⁵³R⁵⁴ y R⁵³ y R⁵⁴, tomados junto con los átomos a los que están unidos, pueden formar un anillo de cicloheteroalquilo o cicloheteroalquilo sustituido.

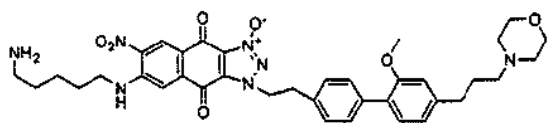
10 En la Fórmula (IX) en la que q es 2, el compuesto puede tener una estructura seleccionada entre el grupo que consiste en:



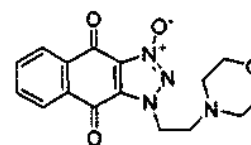
411



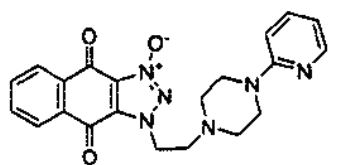
413



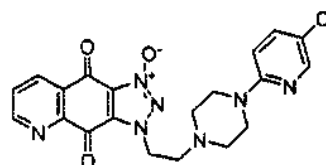
415



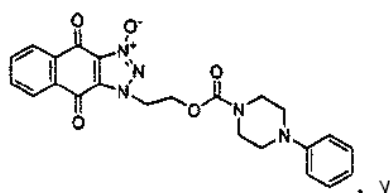
417



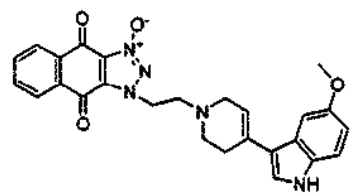
419



421



423



425

15

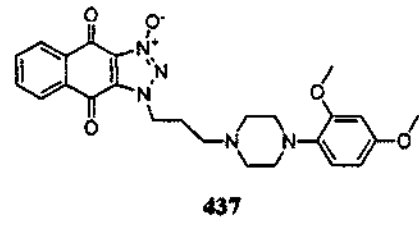
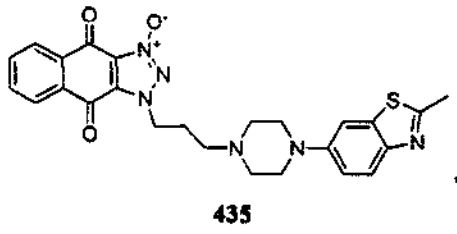
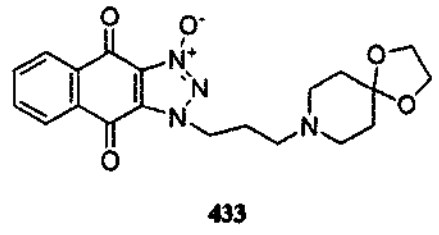
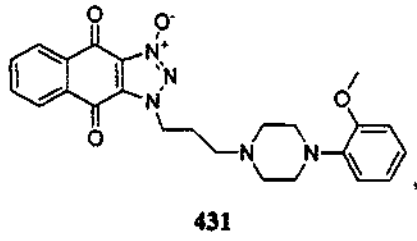
En la Fórmula (IX), q puede ser 3 y R⁵² puede ser arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilo sustituido o NR⁵³R⁵⁴.

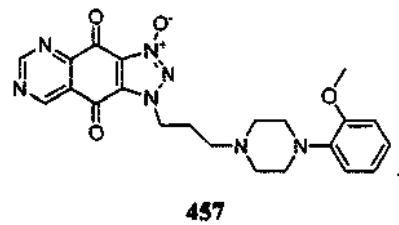
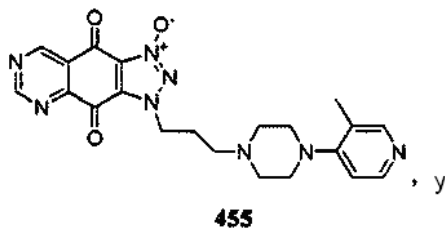
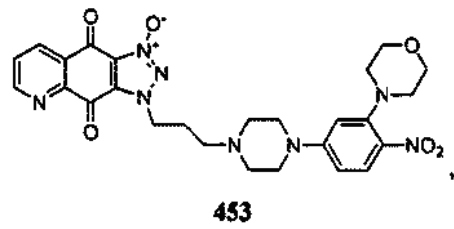
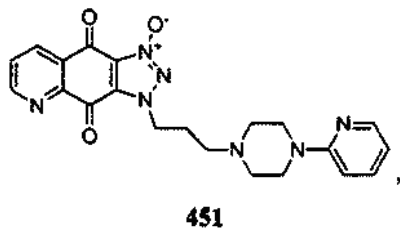
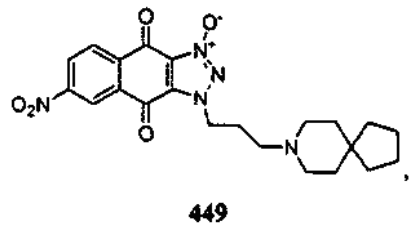
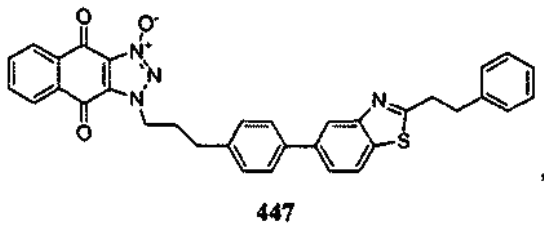
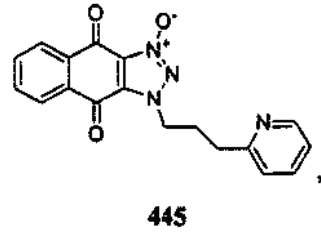
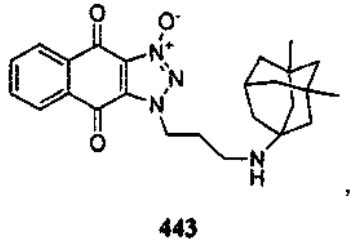
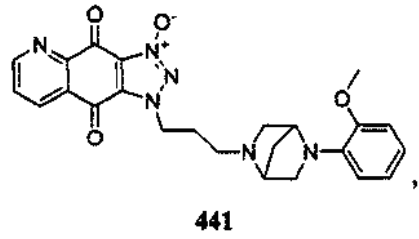
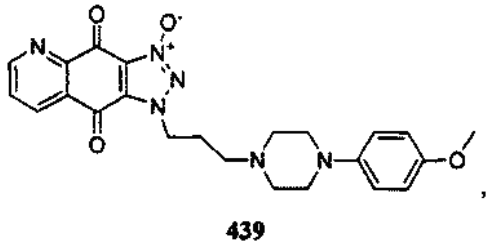
En la Fórmula (IX) en la que q es 3, R⁵² puede ser cicloheteroalquilo sustituido que comprende sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en arilo, arilo sustituido, alquilo, alquilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, cicloalquildilo, cicloalquildilo sustituido, cicloheteroalquildilo, cicloheteroalquildilo sustituido, e hidroxilo.

En la Fórmula (IX) en la que q es 3, R⁵² puede ser NR⁵³R⁵⁴ en la que R⁵³ y R⁵⁴ pueden ser independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, heteroalquilo o heteroalquilo sustituido o como alternativa, R⁵³ y R⁵⁴, tomados junto con los átomos a los que están unidos, pueden formar un anillo de cicloheteroalquilo o cicloheteroalquilo sustituido.

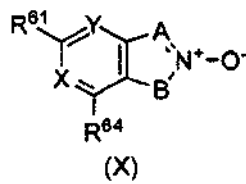
En la Fórmula (IX) en la que q es 3, el compuesto puede tener una estructura seleccionada entre el grupo que

consiste en:





La presente descripción desvela un compuesto que tiene la Fórmula estructural (X):



5

o una sal, solvato, éster, y/o profármaco del mismo;
en la que:

X es N o CR⁶²;

Y es N o CR⁶³;

R⁶¹ y R⁶² son independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, heteroalquilo o heteroalquilo sustituido; o como alternativa, R⁶¹ y R⁶², tomados junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido;

R⁶³ y R⁶⁴ son independientemente halo, ciano, nitro, hidrógeno, OR⁶⁶, S(O)_tR⁶⁶, CO₂R⁶⁶, CONR⁶⁶R⁶⁷, NR⁶⁶R⁶⁷, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, heteroalquilo o heteroalquilo sustituido; t es 0, 1 o 2;

A es N, o C(R⁶⁵);

B es N(R⁶⁸), C(R⁶⁹R⁷⁰), C(R⁷¹), C(=NR⁷²), O, S, o C(=O);

R⁶⁵ es halo, hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, acilo, acilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, -N=NR⁷³, -C(O)NR⁷³R⁷⁴ o -S(O)₂NR⁷³R⁷⁴;

R⁶⁸ es halo, hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, acilo, acilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, ariloxi, ariloxi sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, o -C(O)NR⁷⁵R⁷⁶ o -S(O)₂NR⁷⁵R⁷⁶;

R⁶⁹, R⁷⁰ y R⁷² son independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, acilo, acilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, -C(O)NR⁷⁷R⁷⁸ o -S(O)₂NR⁷⁷R⁷⁸;

R⁷¹ es alquildiilo, alquildiilo sustituido, heteroalquildiilo o heteroalquildiilo sustituido; y

R⁶⁶, R⁶⁷, R⁷³, R⁷⁴, R⁷⁵, R⁷⁶, R⁷⁷ y R⁷⁸ son independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, heteroalquilo o heteroalquilo sustituido.

En la Fórmula (X), R⁶¹ y R⁶², tomados junto con los átomos a los que están unidos, pueden formar un anillo de arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido.

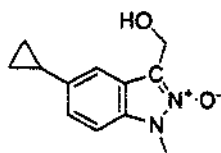
En la Fórmula (X), R⁶¹ y R⁶², tomados junto con los átomos a los que están unidos, pueden formar un anillo de tienilo, tienilo sustituido, furanilo, furanilo sustituido, piridinilo, piridinilo sustituido, pirimidinilo, pirimidinilo sustituido, oxazolilo, oxazolilo sustituido, fenilo o fenilo sustituido.

En la Fórmula (X), R⁶³ y R⁶⁴ pueden ser hidrógeno.

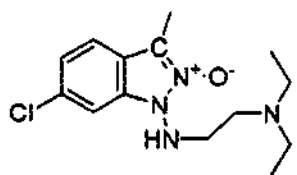
En la Fórmula (X), A puede ser CR⁶⁵ y B puede ser NR⁶⁸.

En la Fórmula (X), R⁶³ y R⁶⁴ pueden ser hidrógeno, A puede ser CR⁶⁵ y B puede ser NR⁶⁸.

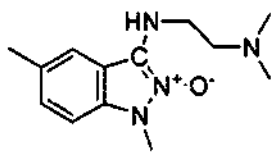
En la Fórmula (X), el compuesto puede tener una estructura seleccionada entre el grupo que consiste en:



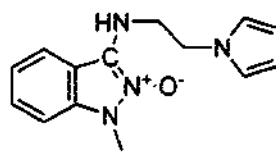
501



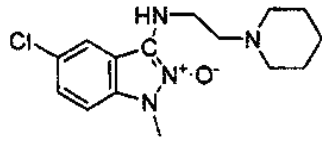
503



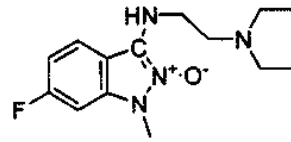
505



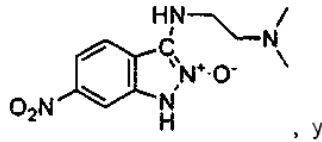
507



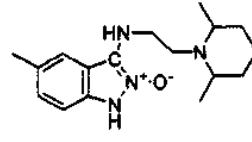
509



511



513



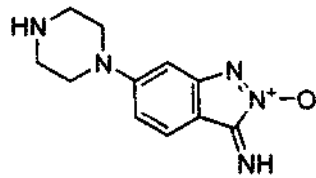
515

En la Fórmula (X), A puede ser N y B puede ser C(NR⁷²).

En la Fórmula (X), R⁶³ y R⁶⁴ pueden ser hidrógeno, A puede ser N y B puede ser C(=NR⁷²).

5

En la Fórmula (X), el compuesto puede contener la siguiente estructura:



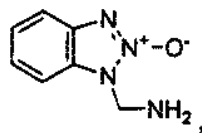
517

En la Fórmula (X), A puede ser N y B puede ser NR⁶⁸.

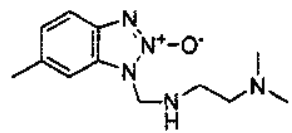
10

En la Fórmula (V), R⁶³ y R⁶⁴ pueden ser hidrógeno, A puede ser N y B puede ser NR⁶⁸.

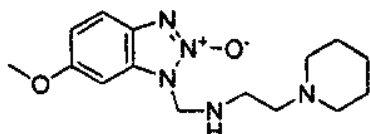
En la Fórmula (X), el compuesto puede tener una estructura seleccionada entre el grupo que consiste en:



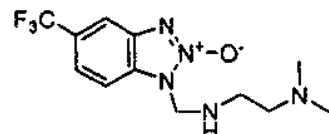
521



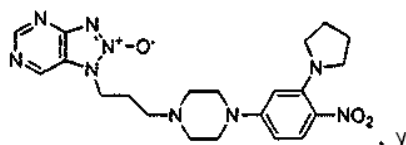
523



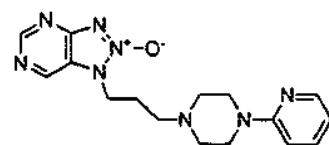
525



527

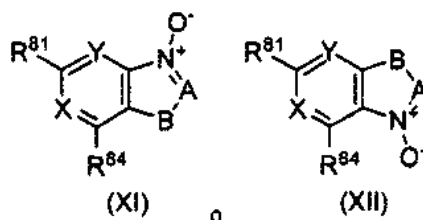


529



531

La presente descripción desvela un compuesto que tiene la Fórmula estructural (XI) o (XII);



5 o una sal, solvato, éster, y/o profármaco del mismo; en la que

X es N o CR⁸²;

Y es N o CR⁸³;

10 R⁸¹ y R⁸² son independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, heteroalquilo o heteroalquilo sustituido; o como alternativa, R⁸¹ y R⁸², junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido;

15 R⁸³ y R⁸⁴ son independientemente halo, ciano, nitro, hidrógeno, OR⁸⁶, S(O)_tR⁸⁶, CO₂R⁸⁶, CONR⁸⁶R⁸⁷, NR⁸⁶R⁸⁷, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, heteroalquilo o heteroalquilo sustituido; t es 0, 1 o 2;

A es N, N⁺-O⁻, o C(R⁸⁵);

20 B es N(R⁸⁸), C(R⁸⁹R⁹⁰), C(R⁹¹), C(=NR⁹²), O, S, o C(=O);

R⁸⁵ es halo, hidrógeno, amino, amino sustituido, alquilo, alquilo sustituido, acilo, acilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, -N=NR⁹³, -C(O)NR⁹³R⁹⁴ o -S(O)₂NR⁹³R⁹⁴;

25 R⁸⁸ es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, acilo, acilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, ariloxi, ariloxi sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, o -C(O)NR⁹⁵R⁹⁶ o -S(O)₂NR⁹⁵R⁹⁶;

R⁸⁹, R⁹⁰ y R⁹² son independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, acilo, acilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, -C(O)NR⁹⁷R⁹⁸ o -S(O)₂NR⁹⁷R⁹⁸;

30 R⁹¹ es alquildilo, alquildilo sustituido, halo, heteroalquildilo o heteroalquildilo sustituido; y

R⁸⁶, R⁸⁷, R⁸³, R⁸⁴, R⁸⁵, R⁸⁶, R⁸⁷ y R⁸⁸ son independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, heteroalquilo o heteroalquilo sustituido.

35 En la Fórmula (XI) o (XII), X puede ser CR⁸² e Y puede ser CR⁸³.

En la Fórmula (XI) o (XII), R⁸¹ y R⁸², junto con los átomos a los que están unidos, pueden formar un anillo de arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido.

40 En la Fórmula (XI) o (XII), R⁸¹ y R⁸² junto con los átomos a los que están unidos pueden formar un anillo de tienilo, tienilo sustituido, furanilo, furanilo sustituido, piridinilo, piridinilo sustituido, pirimidinilo, pirimidinilo sustituido, oxazolilo, oxazolilo sustituido, fenilo o fenilo sustituido.

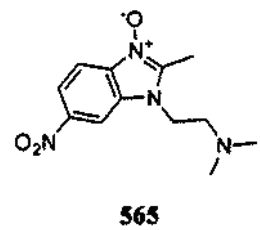
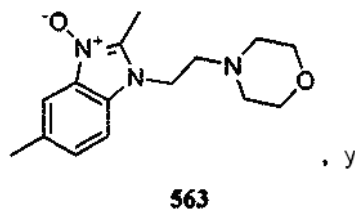
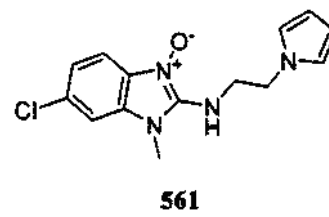
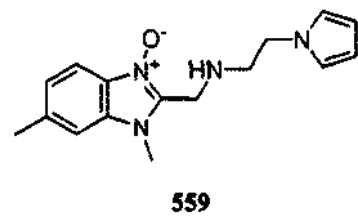
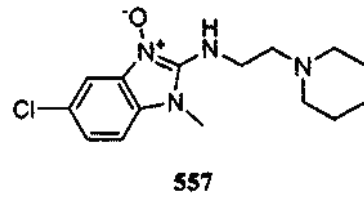
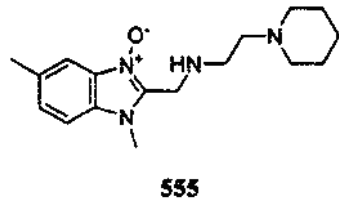
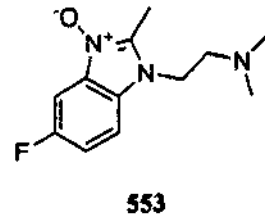
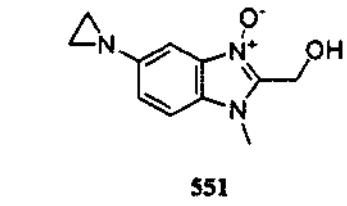
45 En la Fórmula (XI) o (XII), R⁸¹ y R⁸², tomados junto con los átomos a los que están unidos, pueden formar un anillo de fenilo o fenilo sustituido.

En la Fórmula (XI) o (XII), R⁸³ y R⁸⁴ pueden ser hidrógeno.

En la Fórmula (XI) o (XII), A puede ser CR⁸⁵ y B puede ser NR⁸⁸.

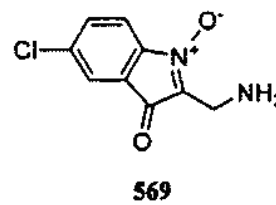
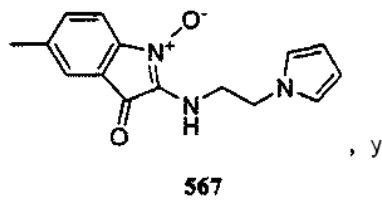
50

En la Fórmula (XI) o (XII), el compuesto puede tener una estructura seleccionada entre el grupo que consiste en:



En la Fórmula (XI) o (XII), A puede ser CR⁸⁵ y B puede ser C(=O).

5 En la Fórmula (XI) o (XII), el compuesto puede tener una estructura seleccionada entre el grupo que consiste en:



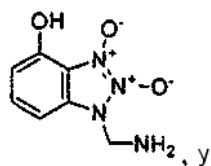
En la Fórmula (XI) o (XII), R⁸³ y R⁸⁴ pueden ser hidrógeno o hidroxilo.

10

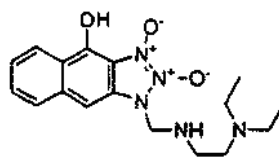
En la Fórmula (XI) o (XII), A puede ser N⁺-O⁻ y B puede ser NR⁸⁸.

En la Fórmula (XI) o (XII), R⁸³ y R⁸⁴ pueden ser hidrógeno o hidroxilo, A puede ser N⁺-O⁻ y B puede ser NR⁸⁸.

15 En la Fórmula (XI) o (XII), el compuesto puede tener una estructura seleccionada entre el grupo que consiste en:



571



573

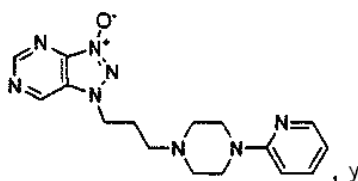
En la Fórmula (XI) o (XII), X e Y pueden ser nitrógeno.

5 En la Fórmula (XI) o (XII), A puede ser N y B puede ser NR⁸⁸.

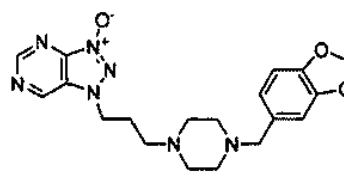
En la Fórmula (XI) o (XII), X e Y pueden ser nitrógeno, A puede ser N y B puede ser NR⁸⁸.

En la Fórmula (XI) o (XII), el compuesto puede tener una estructura seleccionada entre el grupo que consiste en:

10

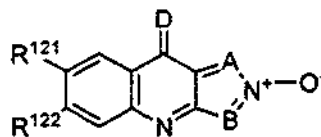


575



577

La presente descripción desvela un compuesto que tiene la Fórmula estructural (XIII):



(XIII)

15

o una sal, solvato, éster, y/o profármaco del mismo;
en la que:

20 R¹²¹ y R¹²² son independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, heteroalquilo o heteroalquilo sustituido;

A y B son independientemente N o C(R¹²³);

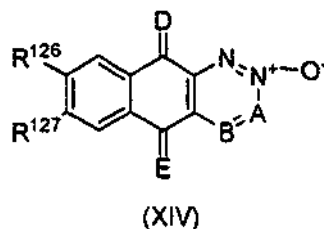
D es O, S o NH;

25 R¹²³ es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, acilo, acilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, -N=NR¹²⁴, -C(O)NR¹²⁴R¹²⁵ o -S(O)₂NR¹²⁴R¹²⁵; y

R¹²⁴ y R¹²⁵ son independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo,

30 arilalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, heteroalquilo o heteroalquilo sustituido o como alternativa, R¹²⁴ y R¹²⁵ tomados junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de cicloheteroalquilo o cicloheteroalquilo sustituido.

La presente descripción desvela un compuesto que tiene la Fórmula estructural (XIV):



o una sal, solvato, éster, y/o profármaco del mismo;
en la que:

5

R¹²⁶ y R¹²⁷ son independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, heteroalquilo o heteroalquilo sustituido;

A y B son independientemente N o C(R¹²⁸);

10

D y E son independientemente O, S o NH;

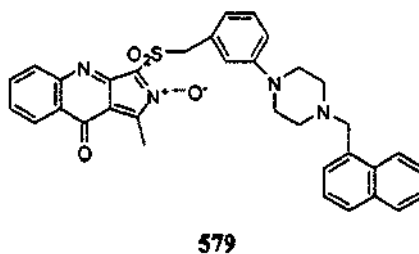
R¹²⁸ hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, acilo, acilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, -N=NR¹²⁹, -C(O)NR¹²⁹R¹³⁰ o -S(O)₂NR¹²⁹R¹³⁰; y

15

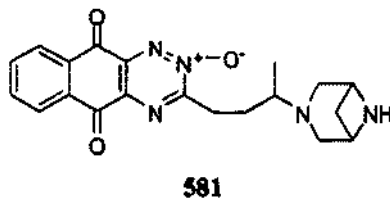
R¹²⁹ y R¹³⁰ son independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, heteroalquilo o heteroalquilo sustituido o como alternativa, R¹²⁹ y R¹³⁰ tomados junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de cicloheteroalquilo o cicloheteroalquilo sustituido.

En la Fórmula (XIII), el compuesto puede tener la siguiente estructura:

20

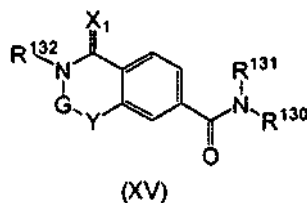


En la Fórmula (XIV), el compuesto puede tener la siguiente estructura:



25

La presente descripción desvela un compuesto que tiene la Fórmula estructural (XV):



30

o una sal, solvato, éster, y/o profármaco del mismo;

en la que:

- G es $-C(=X_2)$ o $-SO_2-$;
 X_1 y X_2 son independientemente O, S o NH;
 5 Y es $-NR^{134}$, O, S, $-CH_2-$;
 R^{130} es alquilo, alquilo sustituido, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, $-S(O)_tR^{135}$, o como alternativa, R^{130} y R^{131} junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de cicloheteroalquilo o cicloheteroalquilo sustituido;
 10 R^{131} es hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido;
 R^{132} es alquilo, alquilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, $-S(O)_vR^{136}$;
 R^{134} es hidrógeno, arilo, arilo sustituido, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilo sustituido, $-CH_2C(O)XR^{137}$, arilalquilo, arilalquilo sustituido, heteroarilalquilo o heteroarilalquilo sustituido;
 15 R^{135} es alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, heteroalquilo o heteroalquilo sustituido;
 R^{136} es alquilo, alquilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, heteroalquilo o heteroalquilo sustituido,
 20 R^{137} es alquilo, alquilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, heteroalquilo o heteroalquilo sustituido,
 X es NR^{138} u O;
 25 R^{138} es hidrógeno, alquilo; y
 t y u son independientemente 0, 1 o 2.

El compuesto de Fórmula (XV) no es [4-(2-dietilamino-etilcarbamoil)-fenil]-amida del ácido 3-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-4-oxo-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-7-carboxílico.

- 30 En la Fórmula (XV), G puede ser $-C(=X_2)$, Y puede ser $-NR^{134}$ y R^{131} puede ser hidrógeno.

En la Fórmula (XV), $-C(=X_2)$, Y puede ser $-NR^{134}$, R^{131} puede ser hidrógeno y X_1 y X_2 pueden ser O.

- 35 En la Fórmula (XV), $-C(=X_2)$, Y puede ser $-NR^{134}$, R^{131} puede ser hidrógeno y X_1 y X_2 pueden ser O.

En la Fórmula (XV), $-C(=X_2)$, Y puede ser $-NR^{134}$, R^{131} puede ser hidrógeno, X_1 puede ser O y X_2 puede ser S.

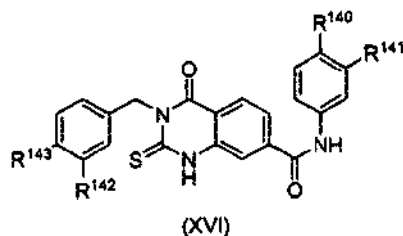
En la Fórmula (XV), $-C(=X_2)$, Y puede ser $-NR^{134}$, R^{131} puede ser hidrógeno, X_1 puede ser NH y X_2 puede ser S.

- 40 En la Fórmula (XV), G puede ser $-C(=X_2)$, Y puede ser $-NR^{134}$, R^{131} puede ser hidrógeno, X_1 puede ser O, X_2 puede ser S, R^{132} puede ser arilalquilo o arilalquilo sustituido y R^{130} puede ser arilo o arilo sustituido.

En la Fórmula (XV), los compuestos pueden tener la Fórmula estructural (XVI):

#: puede ser

45



o una sal, solvato, éster, y/o profármaco de los mismos;

en la que:

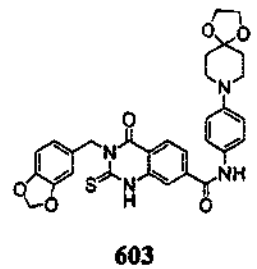
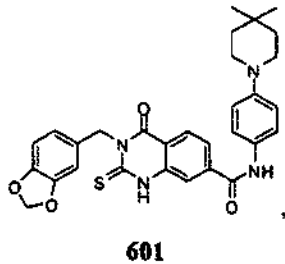
- 50 R^{140} y R^{141} son independientemente, hidrógeno, halo, ciano, nitro, hidroxilo, OR^{144} , $S(O)_vR^{144}$, CO_2H , CO_2R^{144} , $CONR^{144}R^{145}$, $NR^{144}R^{145}$, alquilo, alquilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, heteroalquilo o heteroalquilo sustituido o R^{140} y R^{141} junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloheteroalquilo o cicloheteroalquilo sustituido;
- 55

v es 0, 1 o 2;

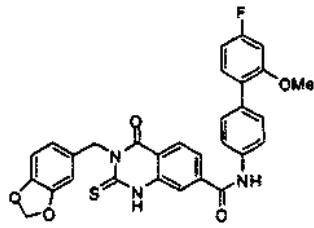
R^{142} y R^{143} son independientemente, hidrógeno, halo, ciano, nitro, hidroxilo, OR^{146} , $S(O)_vR^{146}$, CO_2H , CO_2R^{146} , $CONR^{146}R^{147}$, $NR^{146}R^{147}$, alquilo, alquilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, heteroalquilo o heteroalquilo sustituido o R^{142} y R^{143} junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloheteroalquilo o cicloheteroalquilo sustituido; y

R^{144} , R^{145} , R^{146} y R^{147} son independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, heteroalquilo o heteroalquilo sustituido o como alternativa, R^{144} y R^{145} o R^{146} y R^{147} tomados junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de cicloheteroalquilo o cicloheteroalquilo sustituido.

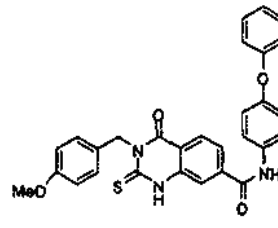
En la Fórmula (XVI), el compuesto puede tener una estructura seleccionada entre el grupo que consiste en:



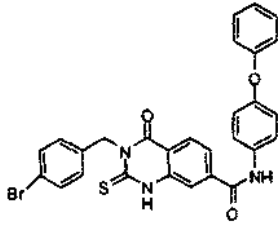
15



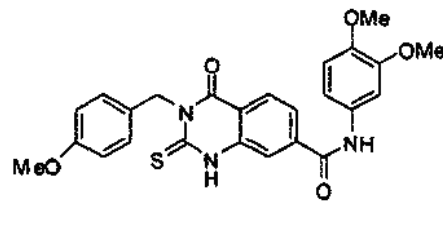
605



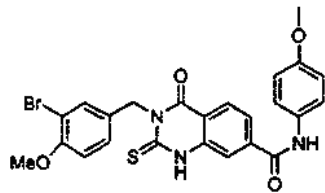
607



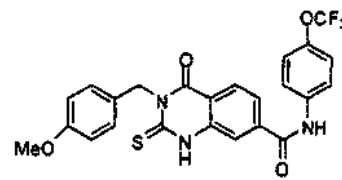
609



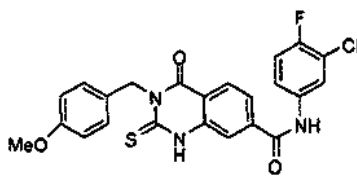
611



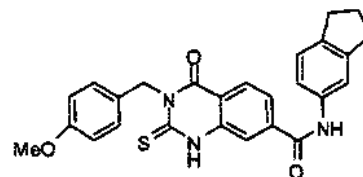
613



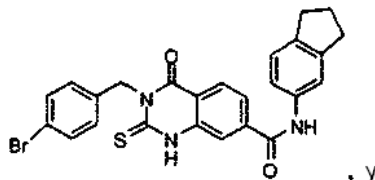
615



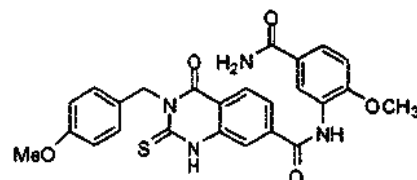
617



619

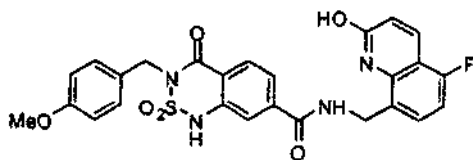


621

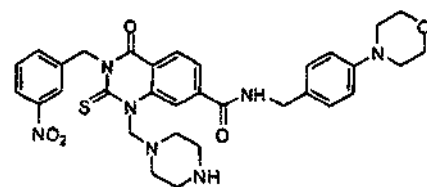


623

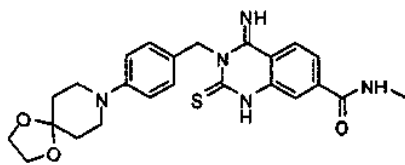
En la Fórmula (XV), el compuesto puede tener una estructura seleccionada entre el grupo que consiste en:



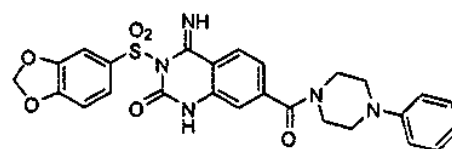
625



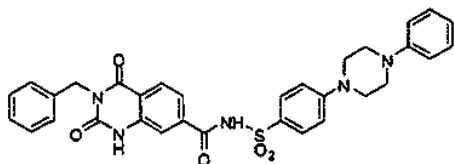
627



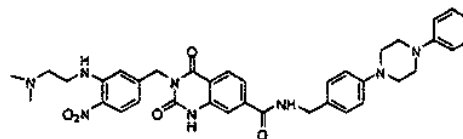
629



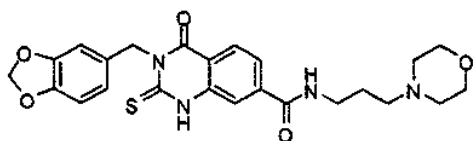
631



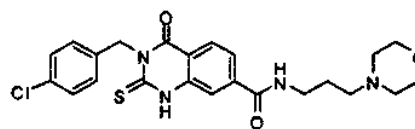
633



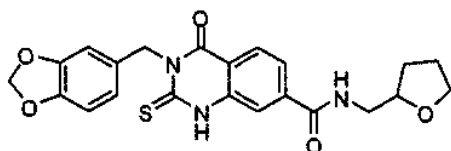
635



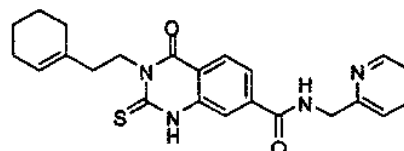
637



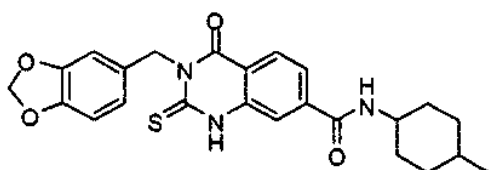
639



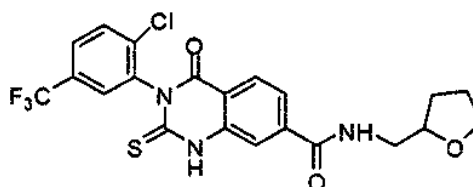
641



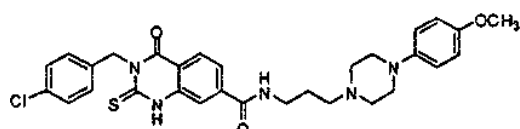
643



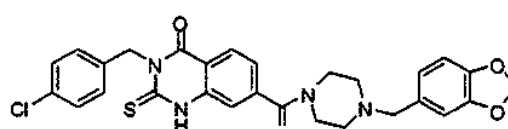
645



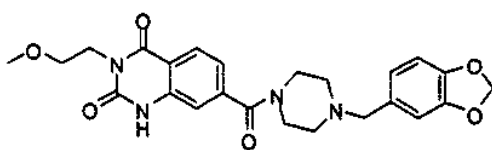
647



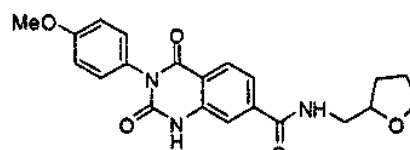
649



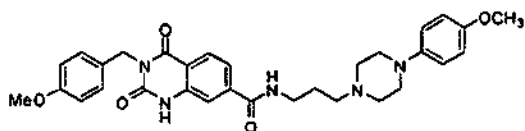
651



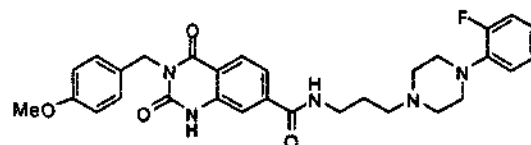
653



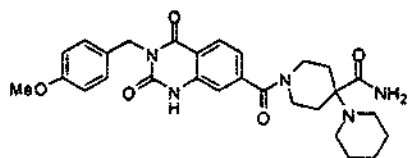
655



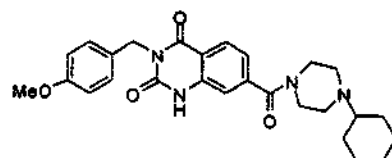
657



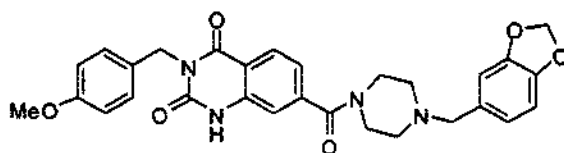
659



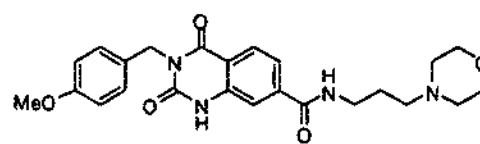
661



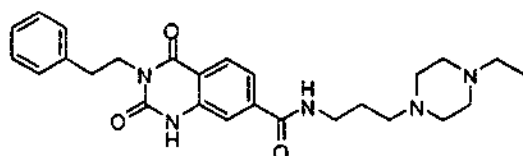
663



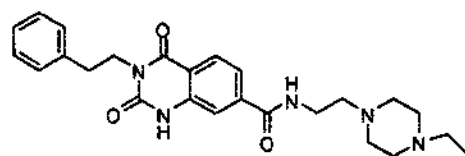
667



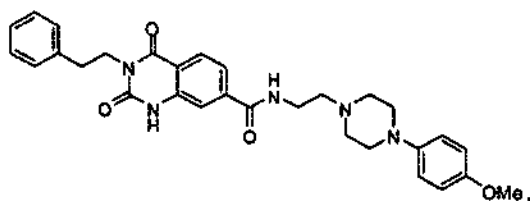
669



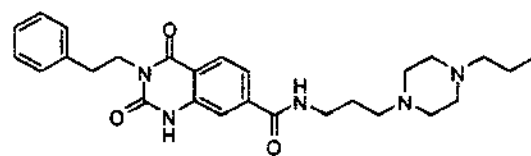
671



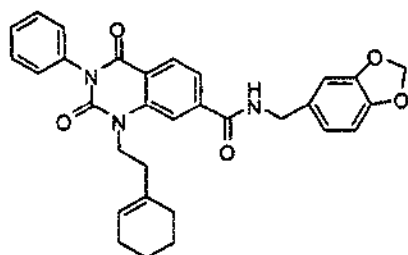
673



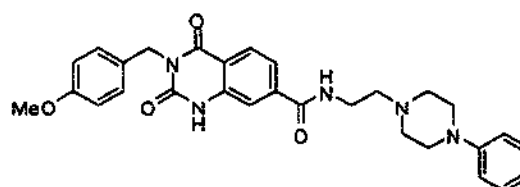
675



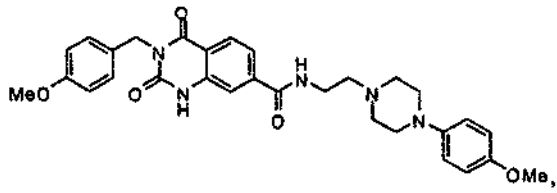
677



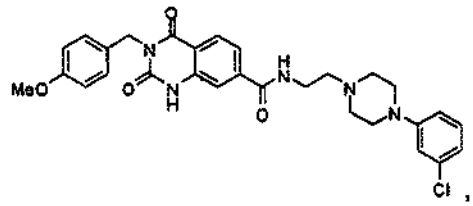
679



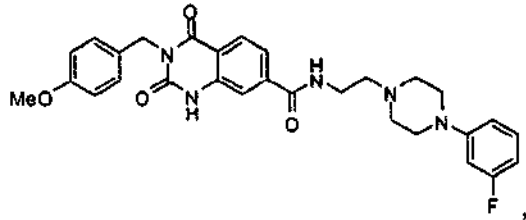
681



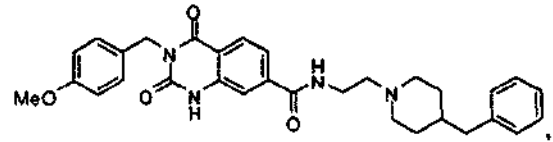
683



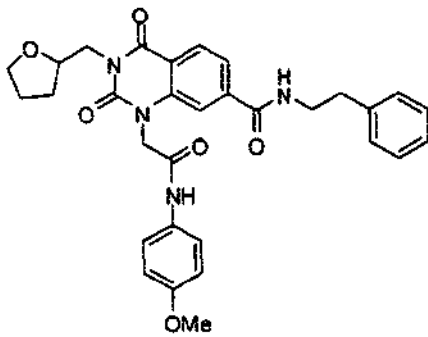
685



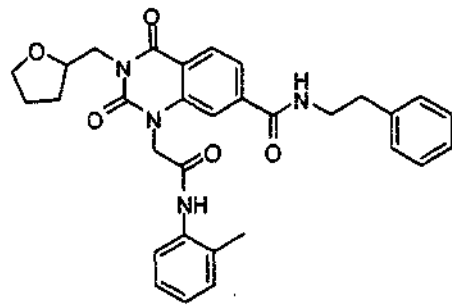
687



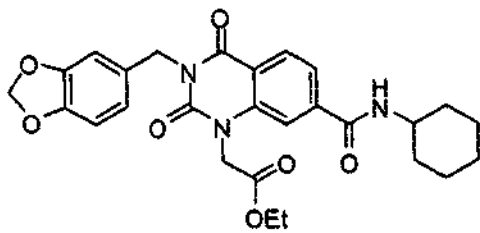
689



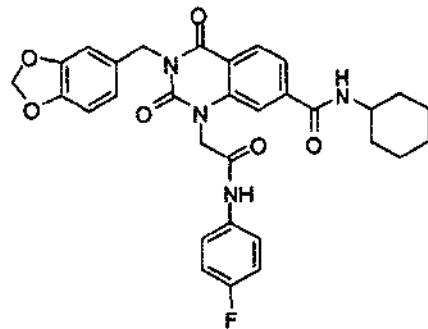
691



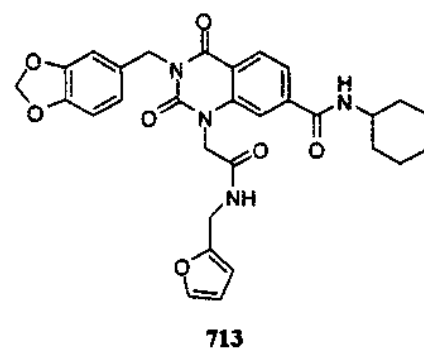
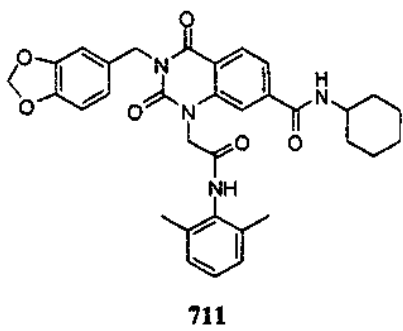
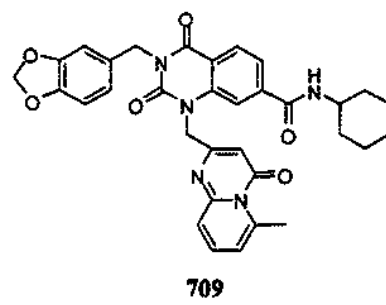
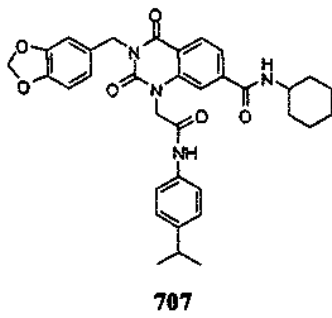
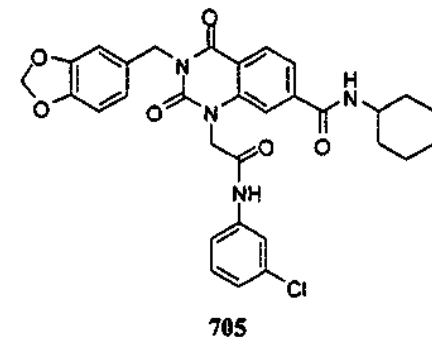
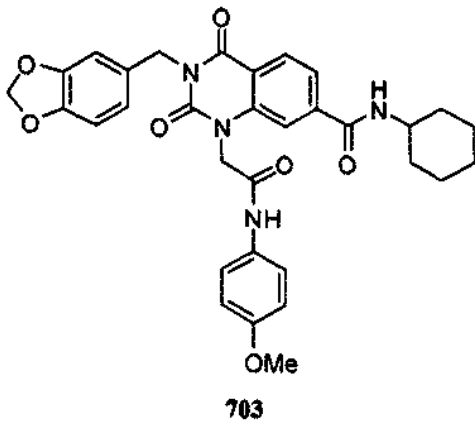
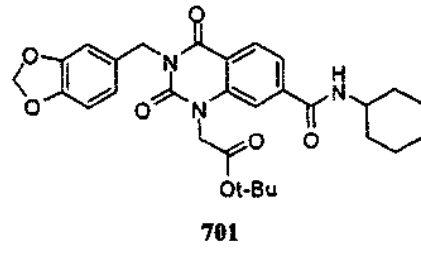
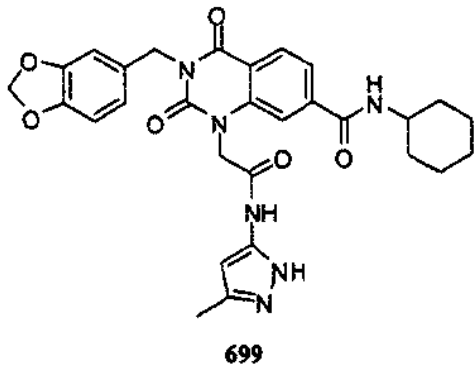
693

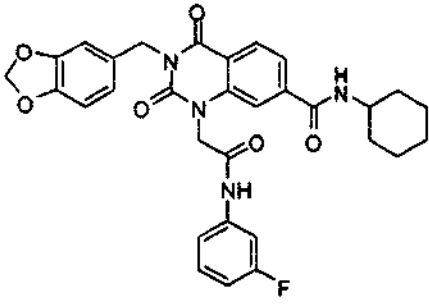


695

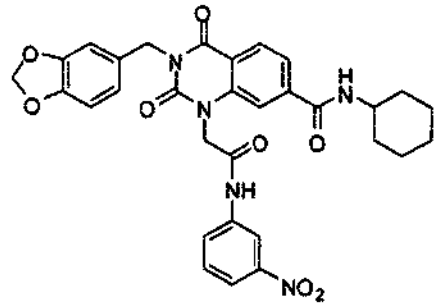


697

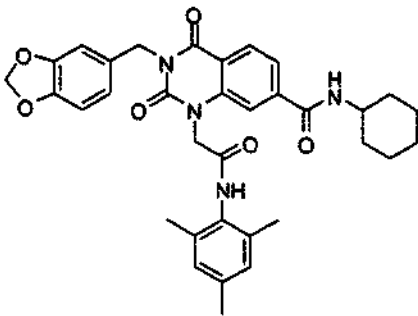




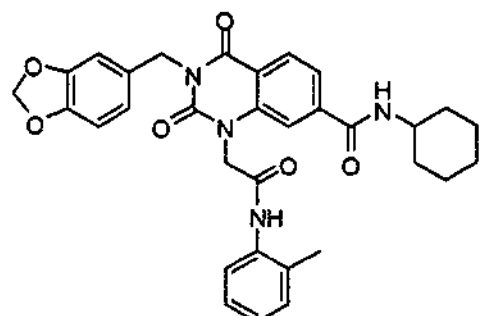
715



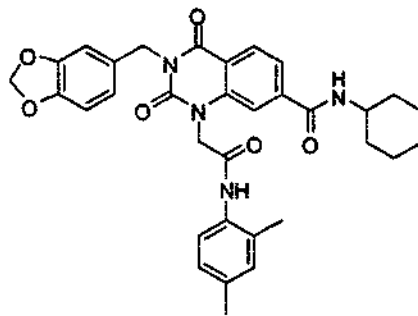
717



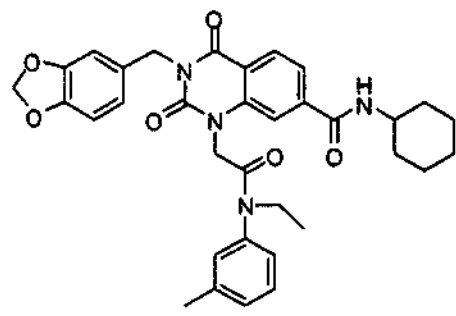
719



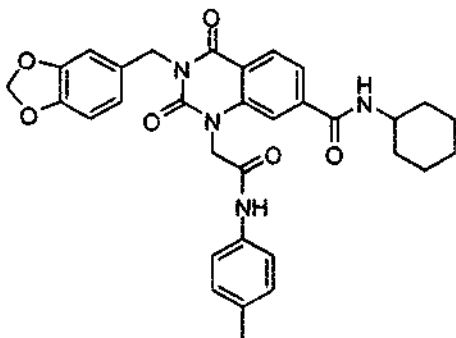
721



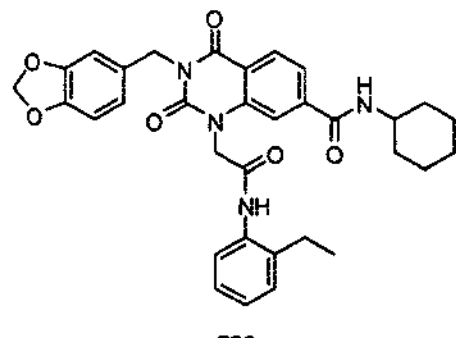
723



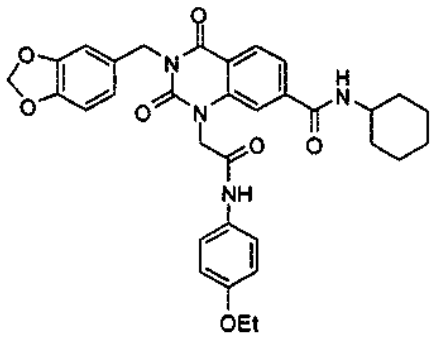
725



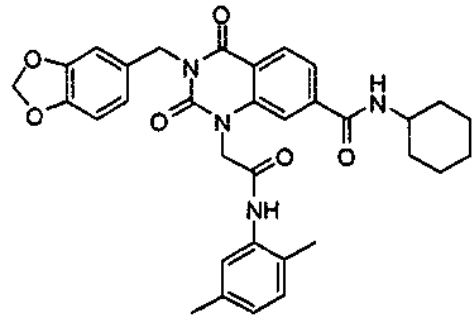
727



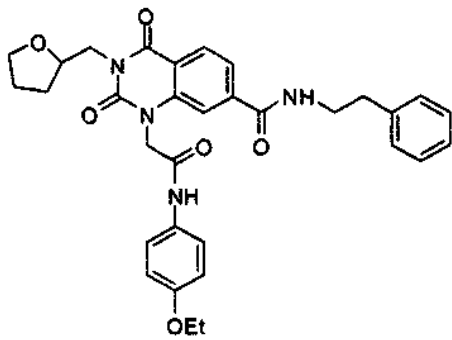
729



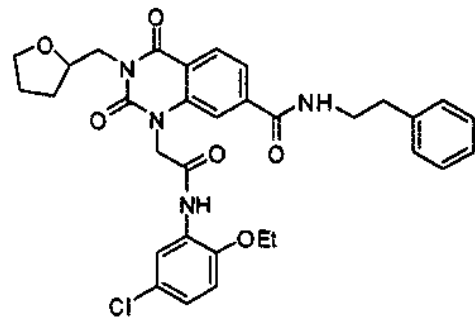
731



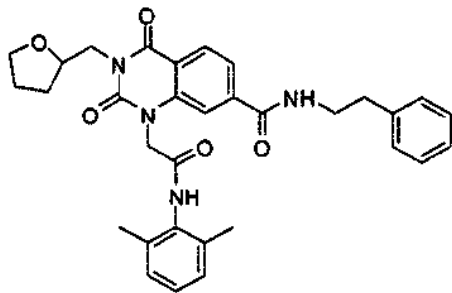
733



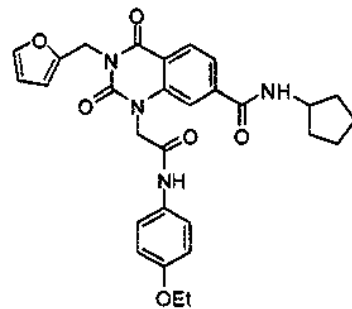
735



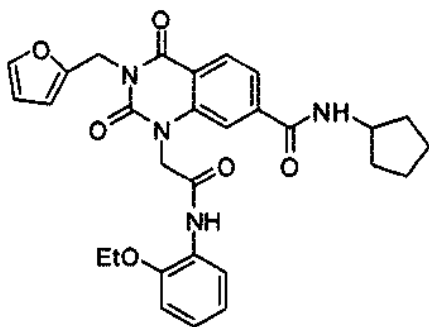
737



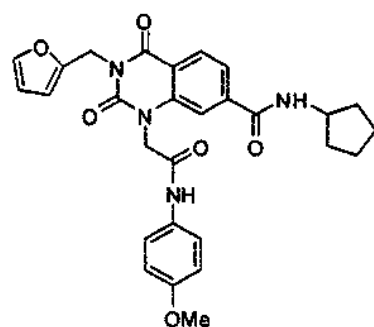
739



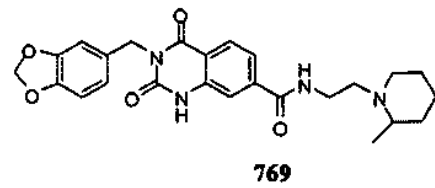
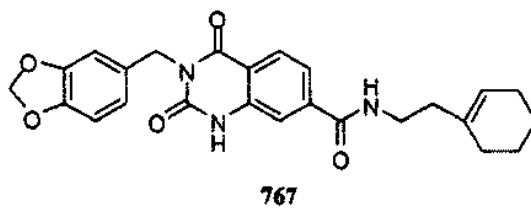
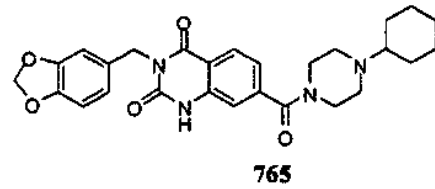
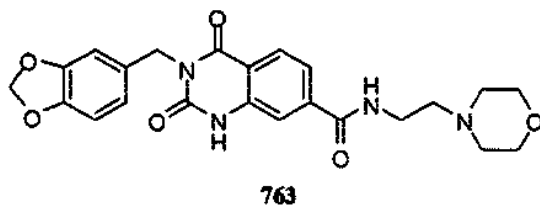
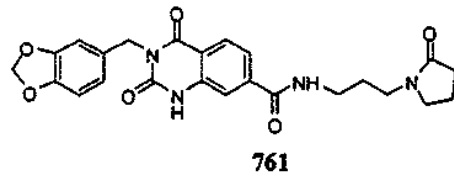
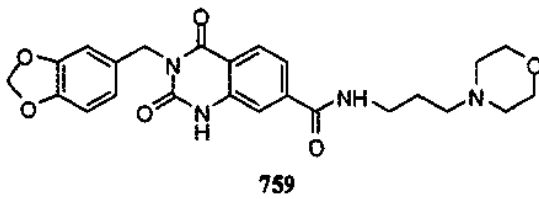
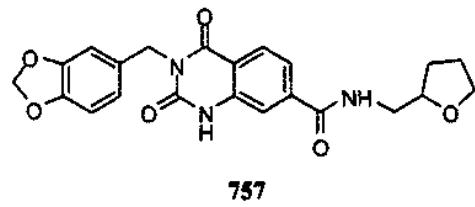
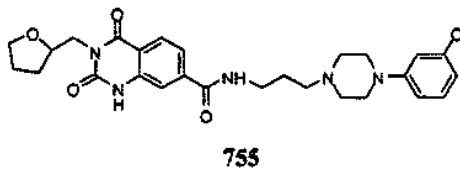
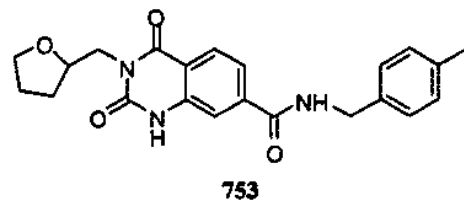
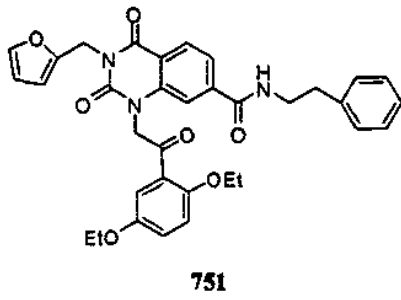
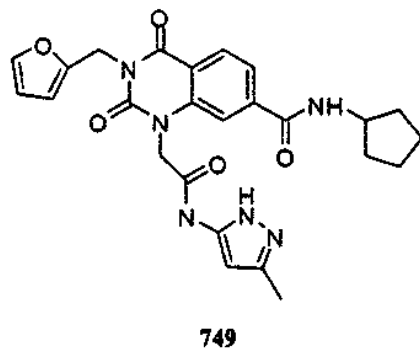
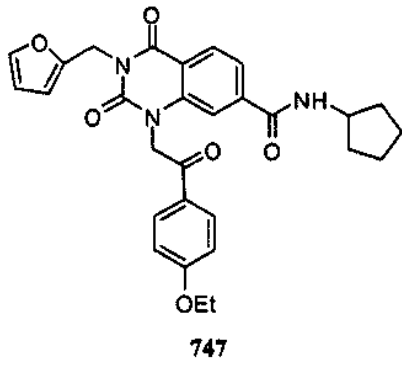
741

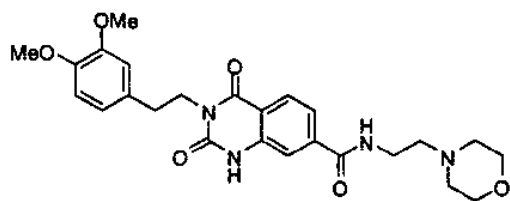


743

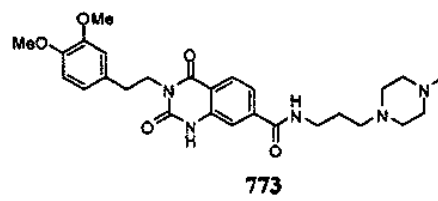


745

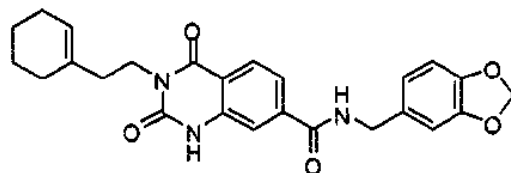




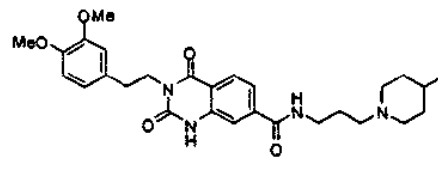
771



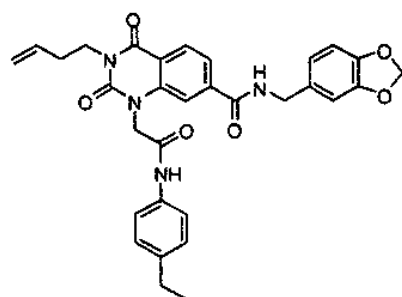
773



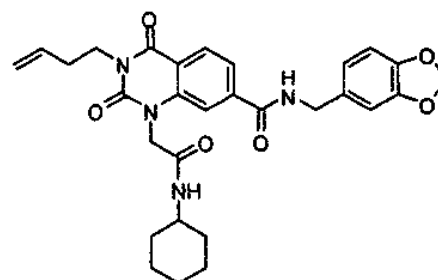
775



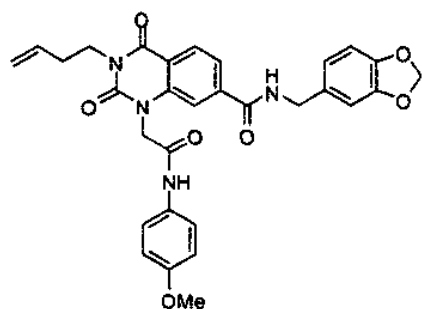
777



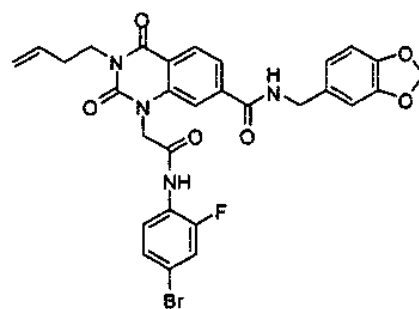
779



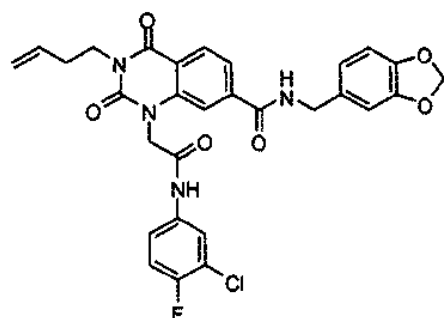
781



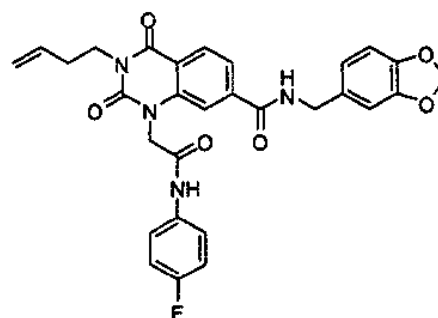
783



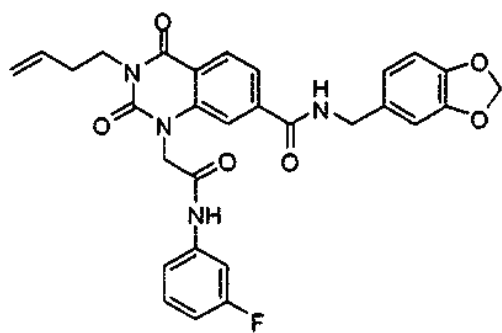
785



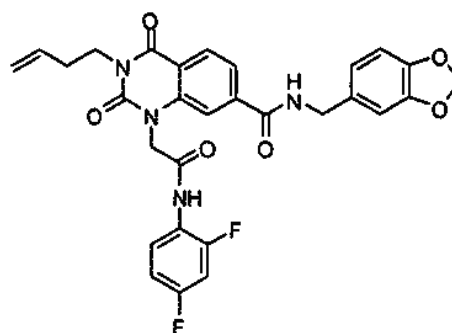
787



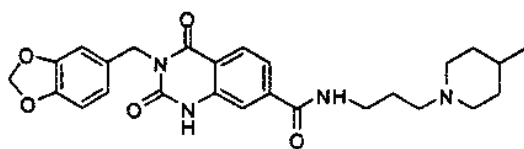
789



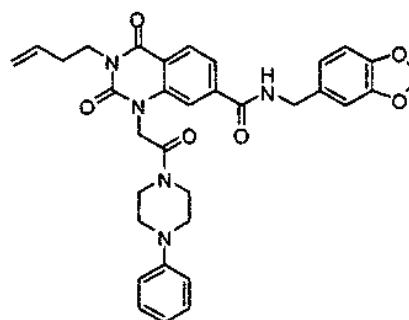
791



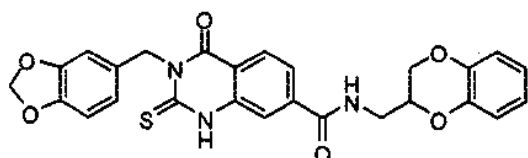
793



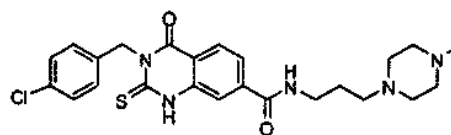
795



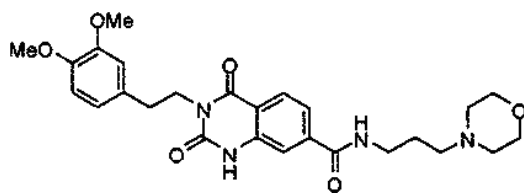
797



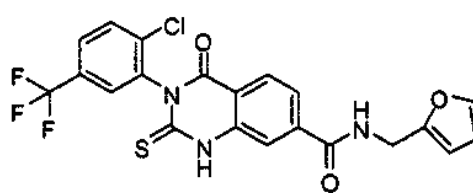
799



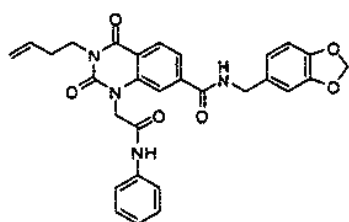
801



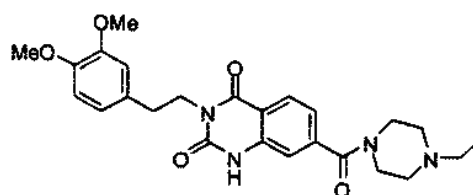
803



805

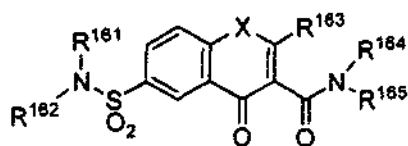


807



809

La presente descripción desvela un compuesto que tiene la Fórmula estructural (XVII):

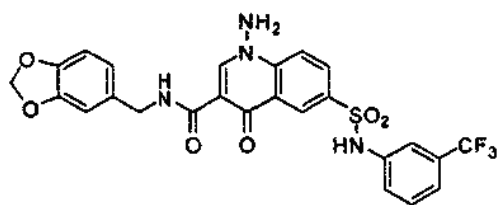


(XVII)

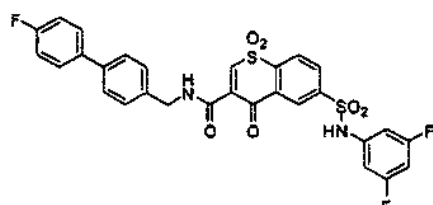
5 o una sal, solvato, éster, y/o profármaco del mismo;
en la que:

- 10 R^{161} y R^{162} son independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, cicloheteroalquilo o cicloheteroalquilo sustituido;
 R^{163} es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, o $NR^{167}R^{168}$;
 R^{164} y R^{165} son independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, o como alternativa, junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de cicloheteroalquilo o cicloheteroalquilo sustituido;
 X es SO_2 , $C(=O)$ o NR^{166} ;
 R^{166} es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido o amino; y
 R^{167} y R^{168} son independientemente hidrógeno, alquilo, o alquilo sustituido.

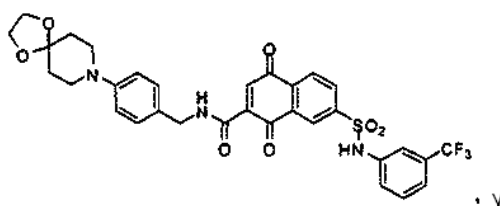
En la Fórmula (XVII), el compuesto puede tener una estructura seleccionada entre el grupo que consiste en:



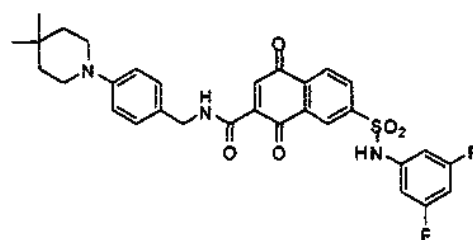
811



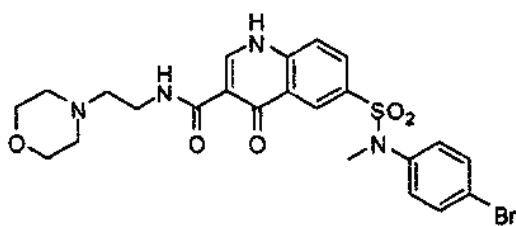
813



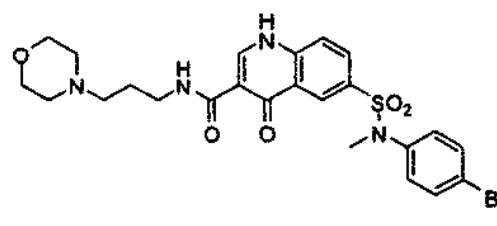
815



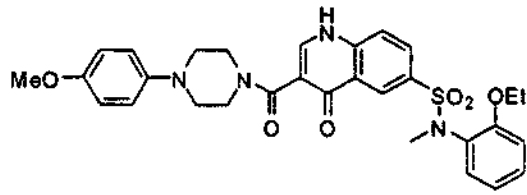
817



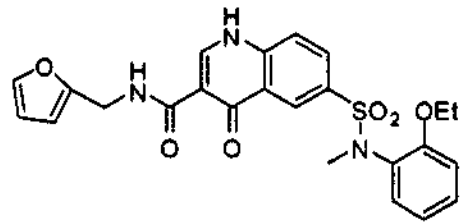
819



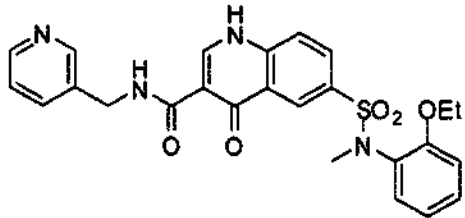
821



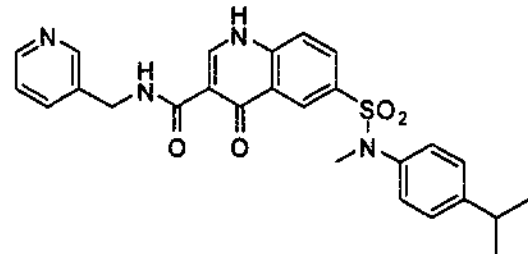
823



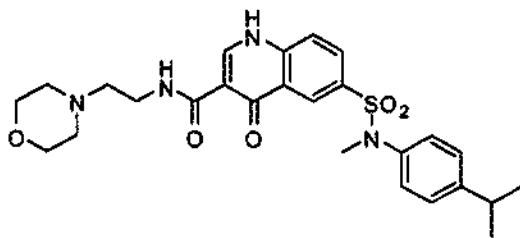
825



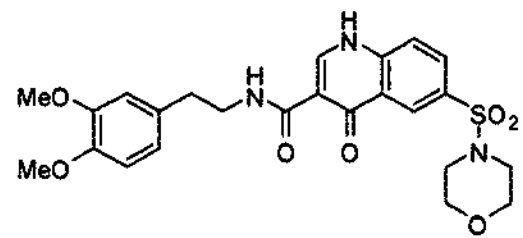
827



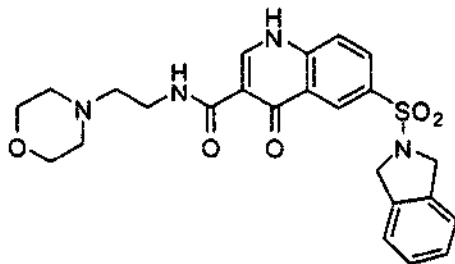
829



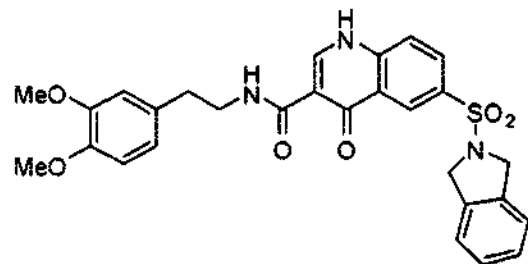
831



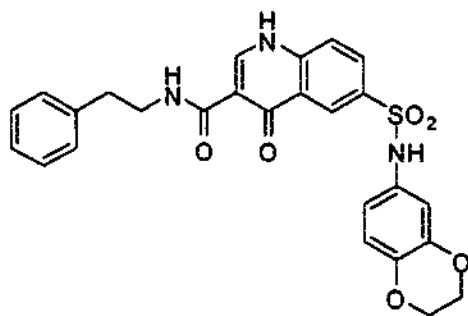
835



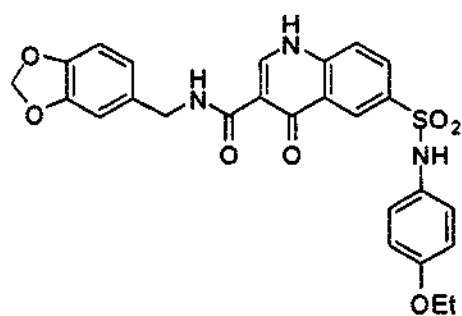
837



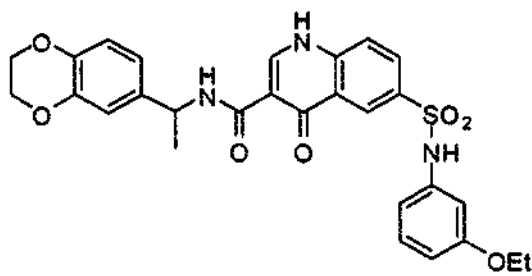
839



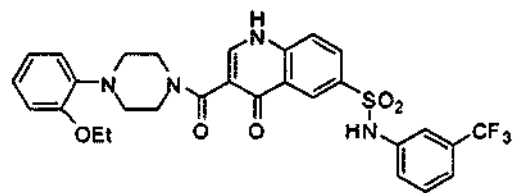
841



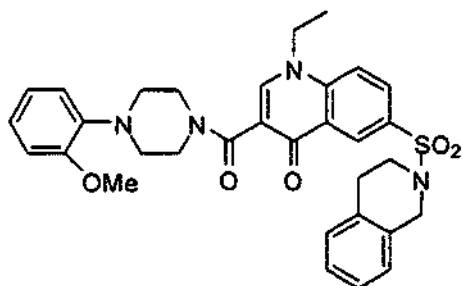
843



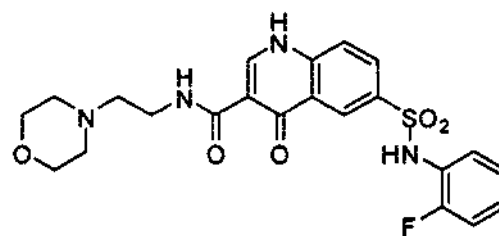
845



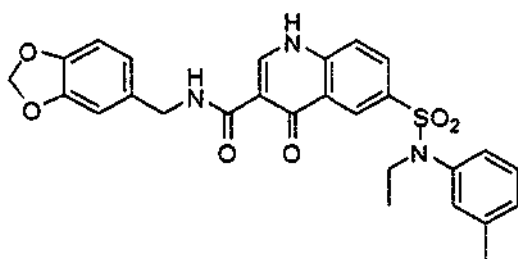
847



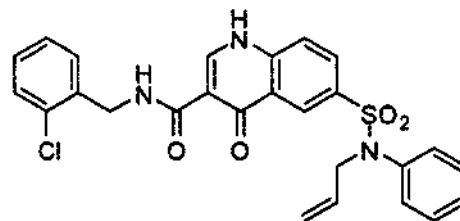
849



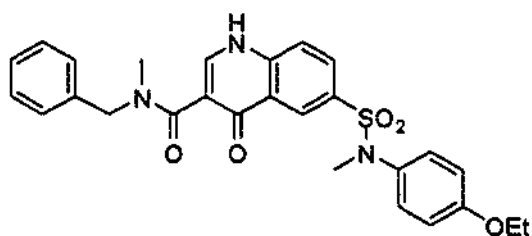
851



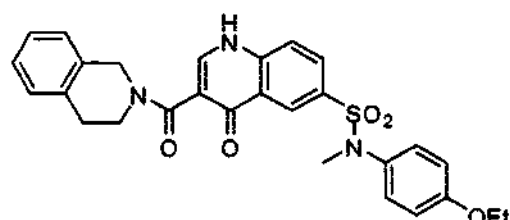
853



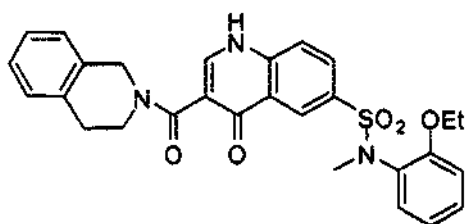
855



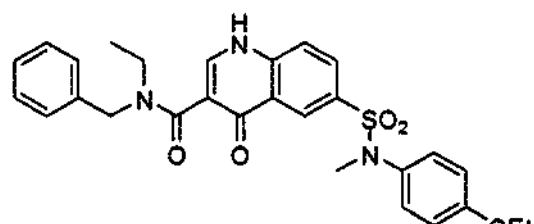
857



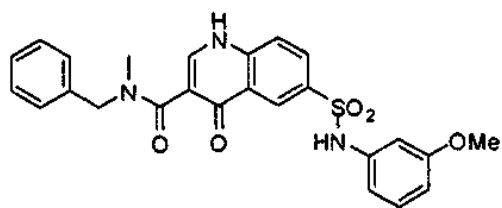
859



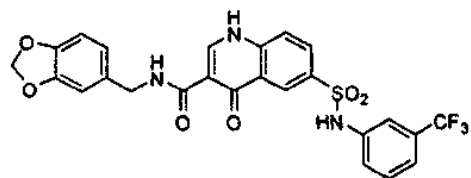
861



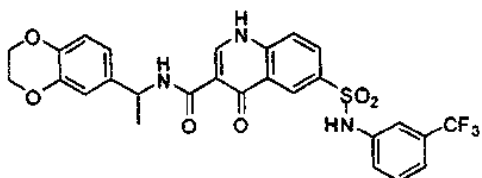
863



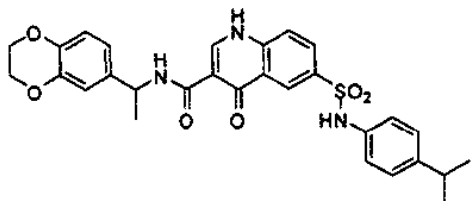
865



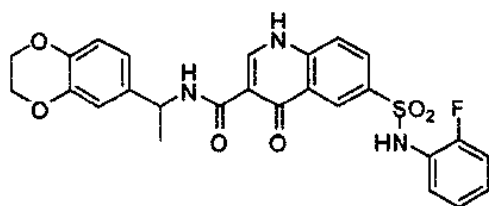
867



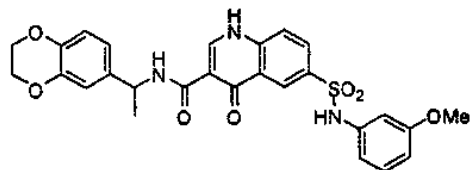
869



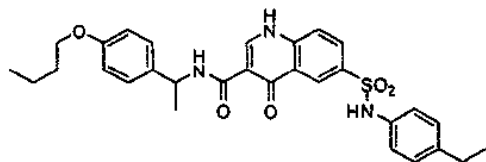
871



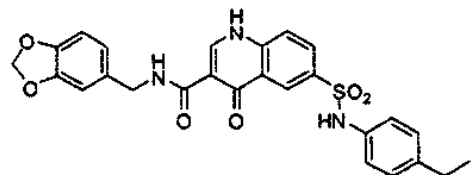
873



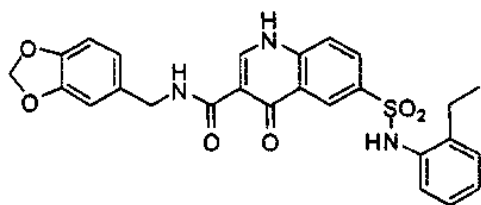
875



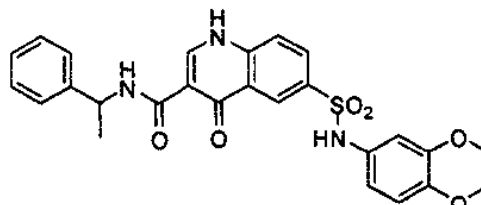
877



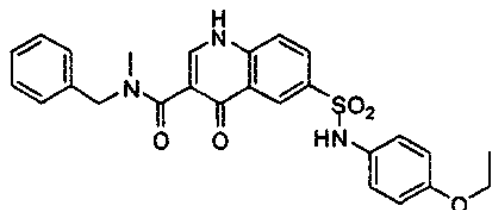
879



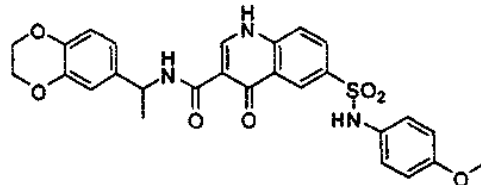
881



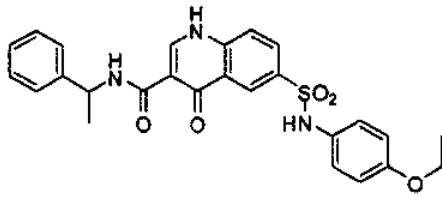
883



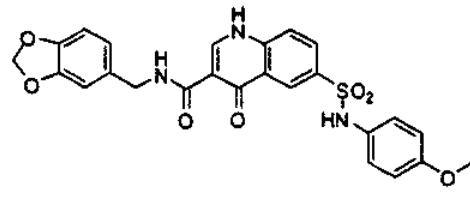
885



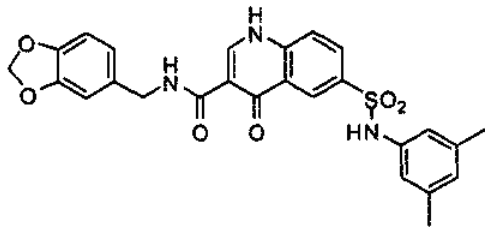
887



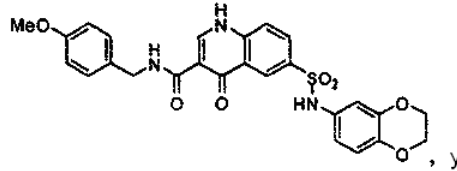
889



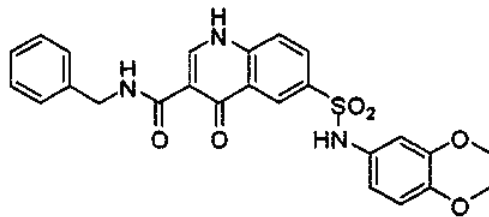
891



893

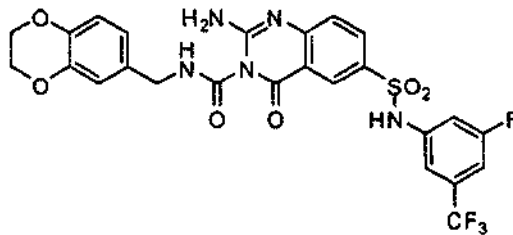


895



897

La presente descripción desvela un compuesto que tiene la estructura:



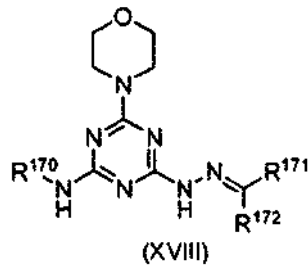
899

5

o una sal, solvato, éster, y/o profármaco del mismo.

La presente descripción desvela un compuesto que tiene de Fórmula estructural (XVIII):

10



o una sal, solvato, éster, y/o profármaco del mismo;

en la que:

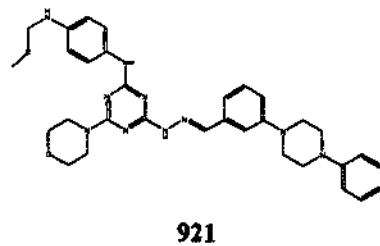
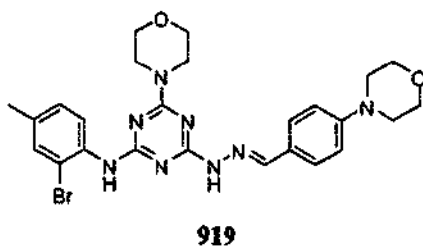
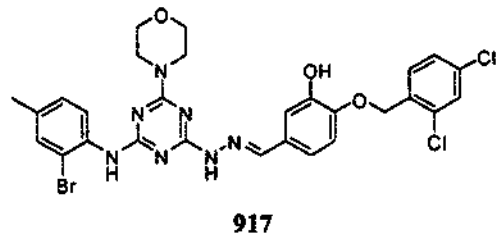
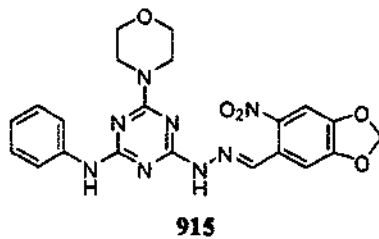
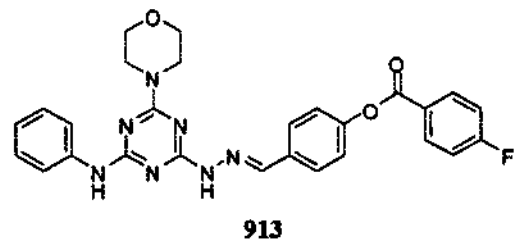
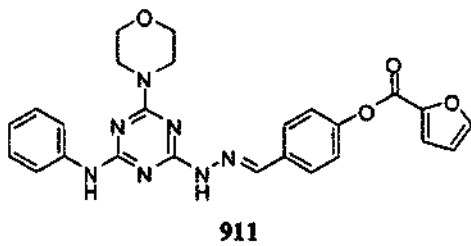
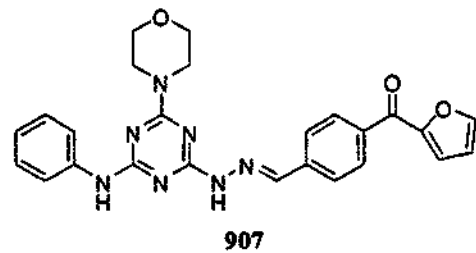
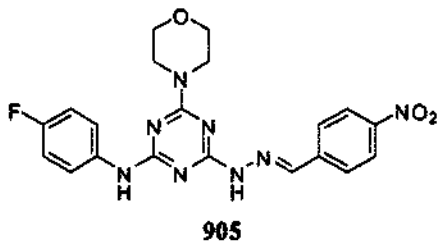
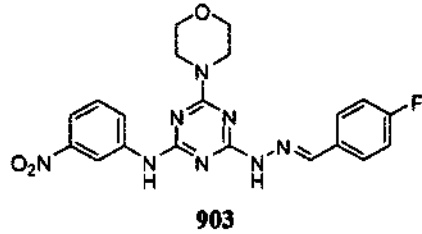
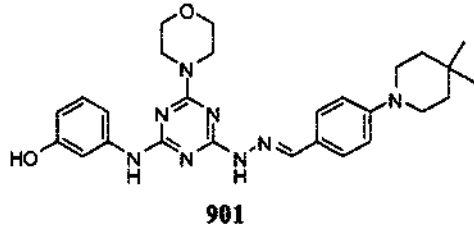
R^{170} , R^{171} y R^{172} son independientemente hidrógeno, arilo, arilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido.

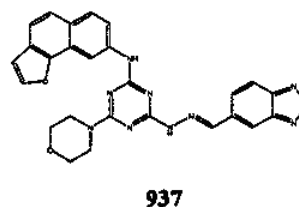
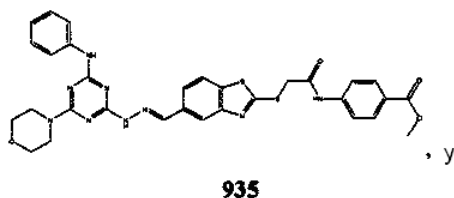
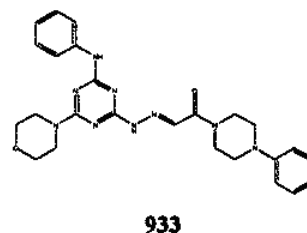
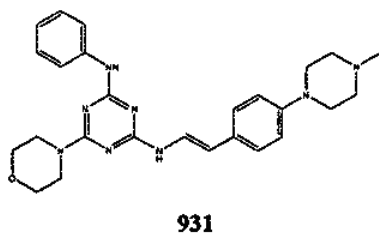
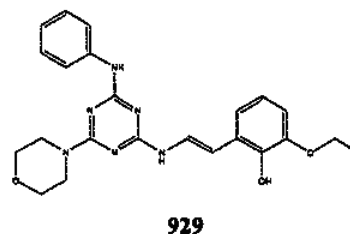
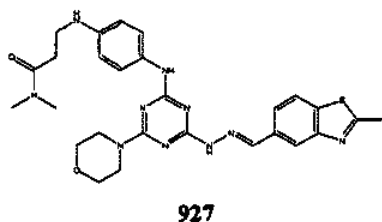
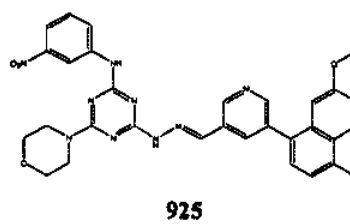
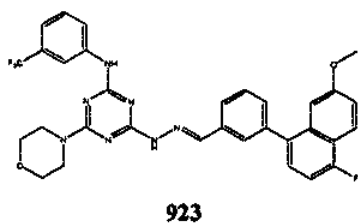
5 En la Fórmula (XVIII), R^{170} y R^{171} pueden ser independientemente fenilo o fenilo sustituido.

El compuesto de Fórmula (XVIII) no es 3,4-dibromo-6-etoxi-2-[(4-morfolin-4-il-6-fenilamino-[1,3,5]triazin-2-il)-hidrazonometil]-fenol o 4-metil-3-{4-morfolin-4-il-6-[N'-(2-nitro-benciliden)-hidrazino]-[1,3,5]triazin-2-ilamino}-fenol o 4-metil-3-{(4-morfolin-4-il-6-[(2E)-2-[(2-nitrofenil)metiliden]hidrazino]-1,3,5-triazin-2-il)amino]fenol.

10

En la Fórmula (XVIII), el compuesto puede tener una estructura seleccionada entre el grupo que consiste en:





6.3 Síntesis de los compuestos

- 5 Varios métodos para preparar los compuestos que se desvelan en el presente documento se ilustran en los siguientes Esquemas y Ejemplos. Los materiales de partida se preparan de acuerdo con procedimientos conocidos en la técnica o como se ilustran el presente documento. Las siguientes abreviaturas se usan en el presente documento: Me: metilo; Et: etilo; t-Bu: terc-butilo; Ar: arilo; Ph: fenilo; Bn: bencilo; BuLi: butil litio; Piv: pivaloilo; Ac: acetilo; THF: tetrahidrofurano; DMSO: dimetilsulfóxido; EDC: N-(3-Dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida; Boc: terc-butiloxi carbonilo; Et₃N: trietilamina; DCM: diclorometano; DCE: dicloroetano; DME: dimetoxietano; DBA: dietilamina; DAST: trifluoruro de dietilaminoazufre; EtMgBr: bromuro de etilamnesio; BSA: albúmina de suero bovino; TFA: ácido trifluoroacético; DMF: N,N-dimetilformamida; SOCl₂: cloruro de tionilo; CDI: carbonil diimidazol; ta: temperatura ambiente; HPLC: cromatografía líquida de alto rendimiento; TLC: cromatografía en capa fina. Los compuestos que se describen en el presente documento se pueden preparar mediante una diversidad de formas conocidas por los expertos en la materia.

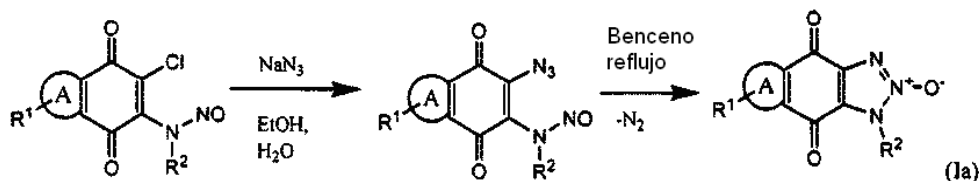
- Algunos de los compuestos que se describen en el presente documento se pueden obtener a partir de fuentes comerciales, tales como Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wis.), Sigma Chemical Co. (St. Louis, Mo.), Maybridge (Cornwall, England), Asinex (Winston-Salem, NC), ChemBridge (San Diego, CA), ChemDiv (San Diego, CA), SPECS (Delft, Países Bajos), Timtec (Newark, DE) o se pueden sintetizar. Los compuestos que se describen en el presente documento y otros compuestos relacionados que tienen diferentes sustituyentes identificados mediante cualquiera de los métodos descritos anteriormente se pueden sintetizar usando técnicas y materiales conocidos por los expertos en la materia, tal como se describe, por ejemplo, en March, ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY 4^a Ed., (Wiley 1992); Carey y Sundberg, ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY 3^a Ed., Vols. A y B (Plenum 1992), y Green y Wuts, PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS 2^a Ed. (Wiley 1991). Los materiales de partida útiles para preparar los compuestos que se describen en el presente documento o los compuestos intermedios de los mismos están disponibles en el mercado o se pueden preparar mediante métodos sintéticos bien conocidos (véanse, por ejemplo, Harrison *et al.*, "Compendium of Synthetic Organic Methods", Vols. 1-8 (John Wiley & Sons, 1971-1996);

"Beilstein Handbook of Organic Chemistry", Beilstein Institute of Organic Chemistry, Frankfurt, Alemania; Feiser *et al.*, "Reagents for Organic Synthesis", volúmenes 1-21, Wiley Interscience; Trost *et al.*, "Comprehensive Organic Synthesis", Pergamon Press, 1991; "Theilheimer's Synthetic Methods de Organic Chemistry", volúmenes 1-45, Karger, 1991; March, "Advanced Organic Chemistry", Wiley Interscience, 1991; Larock "Comprehensive Organic Transformations", VCH Publishers, 1989; Paquette, "Enciclopedia of Reagents for Organic Synthesis", 3ª edición, John Wiley & Sons, 1995). Otros métodos para la síntesis de los compuestos que se describen en el presente documento y/o los materiales de partida se describen en la técnica o serán fácilmente evidentes para el experto en la materia. Se pueden encontrar alternativas a los reactivos y/o grupos protectores en las referencias proporcionadas anteriormente y en otros compendios bien conocidos por el experto en la materia. Las directrices para seleccionar grupos protectores adecuados se pueden encontrar, por ejemplo, en Greene & Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley Interscience, 1999. Por lo tanto, los métodos sintéticos y la estrategia que se presentan en el presente documento son ilustrativos en lugar de exhaustivos.

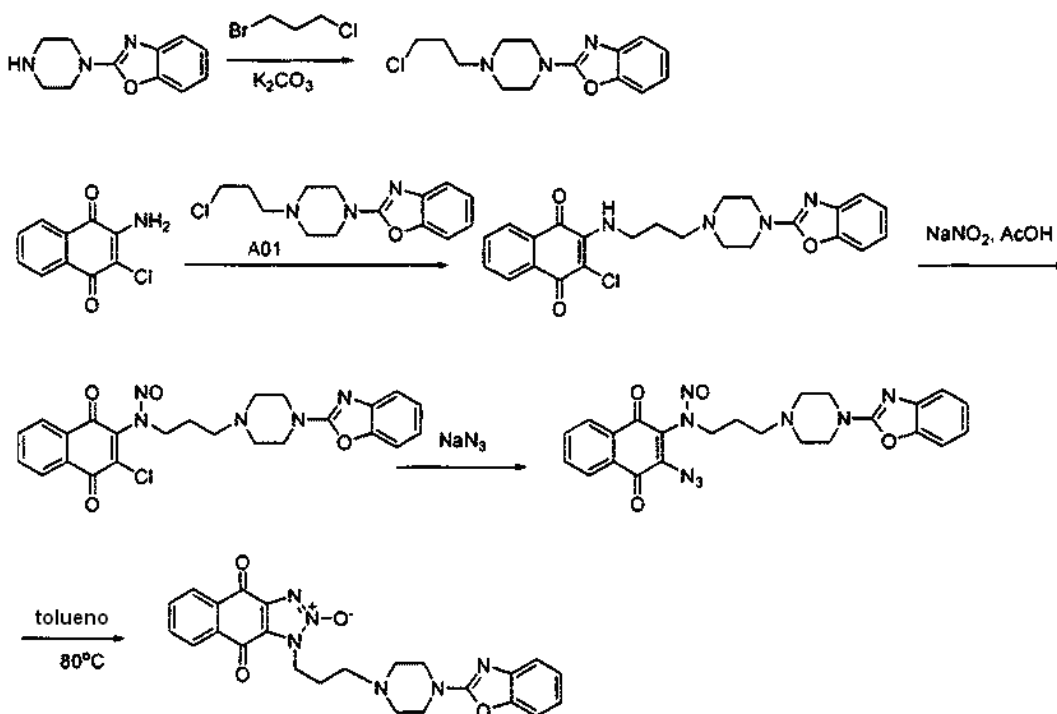
Los procedimientos que se describen en el presente documento para sintetizar los presentes compuestos pueden incluir una o más etapas de protección y desprotección (por ejemplo, la formación y retirada de grupos acetal). Además, los procedimientos sintéticos que se desvelan posteriormente pueden incluir diversas purificaciones, tales como cromatografía en columna, cromatografía ultrarrápida, cromatografía en capa fina (TLC), recristalización y, destilación, cromatografía líquida de alta presión (HPLC) y similares. Además, también se pueden usar diversas técnicas bien conocidas en la técnica química para la identificación y cuantificación de los productos químicos de reacción, tales como resonancia magnética nuclear de protón y carbono-13 (RMN ^1H y ^{13}C), espectroscopia infrarroja y ultravioleta (IR y UV), cristalografía de rayos X, análisis elemental (EA), HPLC y espectroscopia de masas (MS). Los métodos de protección y desprotección, purificación e identificación y cuantificación son bien conocidos en la técnica química.

Los compuestos representados por la Fórmula I se pueden sintetizar en términos generales, por ejemplo, de acuerdo con los Esquemas la y lb (el Esquema la se basa en Radeva *et al.*, Russ. J. Org. Chem. 41 (2005) 6, 907-909).

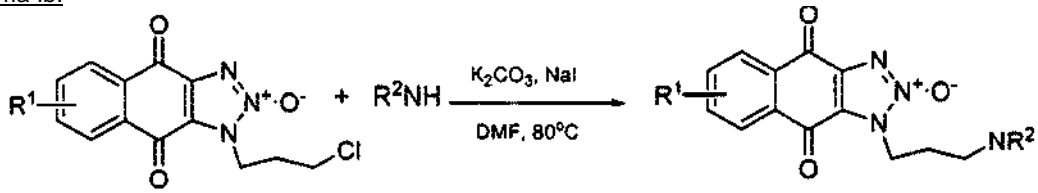
Esquema la:



30 Ejemplo para el Esquema la:

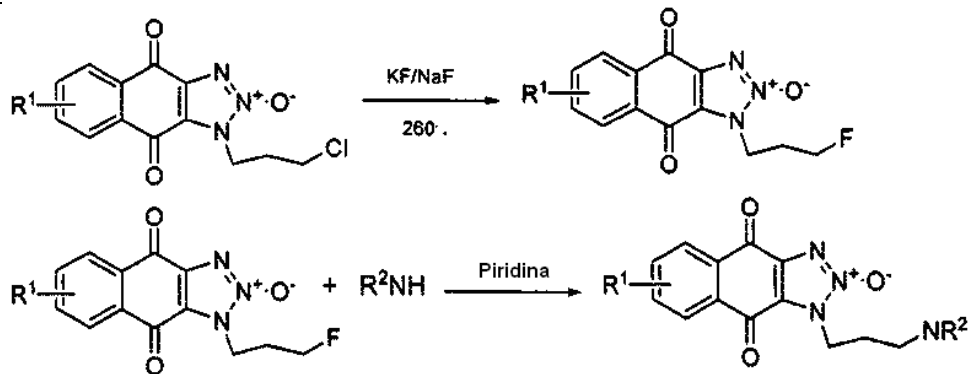


Esquema Ib:



5 Los compuestos representados por la Fórmula I se pueden sintetizar en términos generales, por ejemplo, de acuerdo con el Esquema Ic (basado en el documento de Patente WO00/05194).

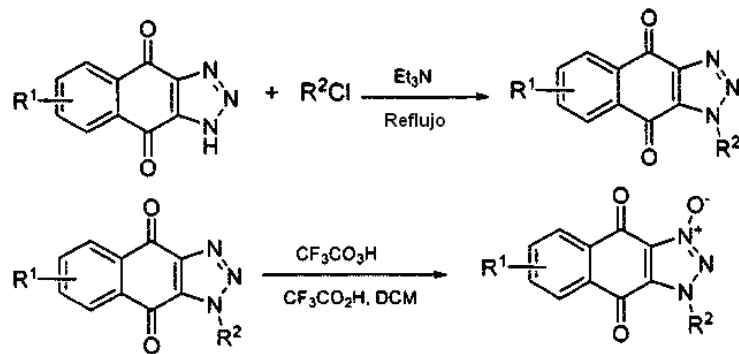
Esquema Ic:



10

Los compuestos representados por la Fórmula III se pueden sintetizar en términos generales, en otro ejemplo, de acuerdo con el Esquema IIa (modificado de Hay *et al.*, J. Med Chem. (2007) 50, 6292-6404).

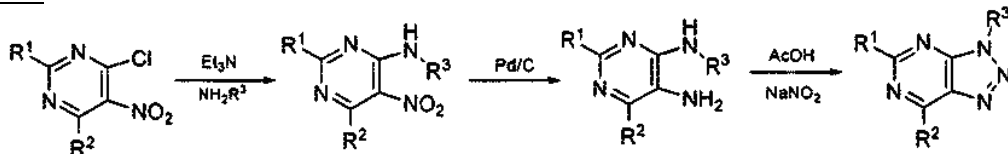
Esquema IIa:



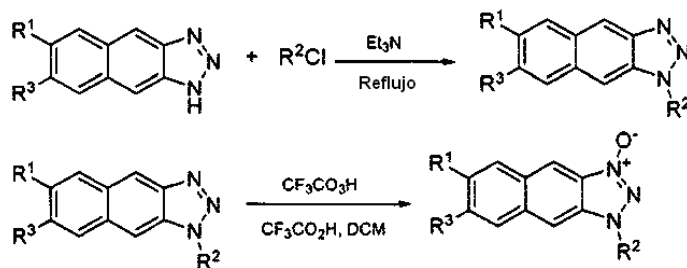
15

Los compuestos representados por la Fórmula VI se pueden sintetizar en términos generales de acuerdo con los Esquemas IIIa y IIIb (basados en Yang *et al.*, CN20051005351).

20 Esquema IIIa:

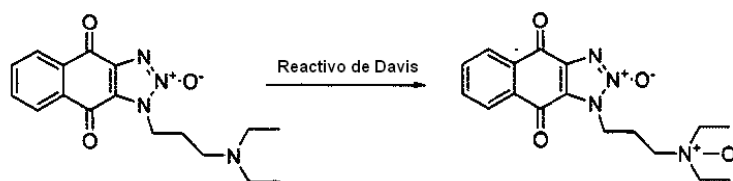


Esquema IIIb:



5 En el esquema IVa, el segundo grupo N⁺-O⁻ en un ejemplo de los presentes compuestos se generó a través del reactivo de Davis.

Esquema IVa:



10

6.4 Usos terapéuticos

De acuerdo con la presente invención, un compuesto de la presente invención, como se define en las reivindicaciones o una sal, solvato, éster, y/o profármaco del mismo, o una composición farmacéutica que contiene el compuesto, o una sal, solvato, éster, y/o profármaco del mismo, se puede administrar un paciente, preferentemente un ser humano, que parece una enfermedad asociada a la apoptosis con fines de tratamiento médico. Los presentes compuestos también pueden ser para su uso en el tratamiento de células en las que la señal de muerte celular está regulada negativamente y la célula afectada tiene una propensión disminuida de forma inapropiada a la muerte celular.

20

En algunas realizaciones, la enfermedad asociada a la apoptosis es cáncer. Por ejemplo, el cáncer puede ser de piel, mama, cerebro, carcinomas de cuello uterino, carcinomas testiculares, y similar. Más particularmente, los cánceres que se pueden tratar usando los presentes compuestos incluyen, pero no se limitan a, cánceres de los siguientes órganos y sistemas: piel, mama, cerebro, cuello uterino, testículos, cardíaco, pulmón, gastrointestinal, genitourinario, hígado, hueso, sistema nervioso, ginecológico, hematológico, y glándulas adrenales.

En algunas realizaciones, el cáncer está caracterizado por la sobreexpresión de un miembro de la familia de Bcl-2. En algunas realizaciones, el cáncer está caracterizado por hipoxia. En algunas realizaciones, el cáncer incluye tumores sólidos y leucemias. En algunas realizaciones, el cáncer incluye gliomas (Schwannoma, glioblastoma, astrocitoma), neuroblastoma, feocromocitoma, paraganglioma, meningioma, carcinoma cortical adrenal, cáncer de riñón, cáncer vascular de diversos tipos, osteosarcoma osteoblástico, cáncer de próstata, cáncer de ovario, leiomiomas uterinos, cáncer de las glándulas salivales, carcinoma del plexo coroideo, cáncer de mama, cáncer pancreático, cáncer de colon, linfomas de linfocitos B y T, leucemias mieloides o linfoides agudas y crónicas, y mieloma múltiple.

35

Además, los presentes compuestos o sales, solvatos, ésteres, y/o profármacos se pueden usar para el tratamiento de afecciones premalignas asociadas a cualquiera de los cánceres mencionados anteriormente (por ejemplo, adenomas de colon, síndrome mielodisplásico).

Los presentes compuestos se pueden usar para tratar una enfermedad neurodegenerativa caracterizada por la sobreexpresión de un miembro de la familia de Bcl-2. Las enfermedades neurodegenerativas incluyen, pero no se limitan a, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis múltiple y otras enfermedades relacionadas con la degeneración del cerebro, tales como enfermedad de Creutzfeldt-Jakob y enfermedades repetidas por poliglutamina expandida tales como, por ejemplo, enfermedad de Huntington, atrofia dentato-rubro-pálido-luisiana, atrofia muscular progresiva espinobulbar, y ataxia espinocerebelosa de los tipos 1, 2, 3, 6 y 7 (Burke *et al.*, documento de Patente de Estados Unidos n.º 6.632.616).

En otras realizaciones más, los presentes compuestos o sales, solvatos, ésteres, y/o profármacos se pueden usar para tratar artritis, inflamación, enfermedades autoinmunes, síndrome de inmunodeficiencia por virus de

inmunodeficiencia humana (VIH), síndromes mielodisplásicos (tal como anemia aplásica), síndromes isquémicos (tales como, por ejemplo, infarto de miocardio), enfermedades hepáticas que están inducidas por toxinas (tales como, por ejemplo, alcohol), alopecia, daño a la piel debido a la luz UV, liquen plano, atrofia de la piel, cataratas, etc.

- 5 Los compuestos que modulan la apoptosis y son básicamente no tóxicos para las células que no sobreexpresan un miembro de la familia de Bcl-2 se pueden identificar poniendo en contacto un compuesto candidato con una célula que sobreexpresa una proteína miembro de la familia de Bcl-2; poniendo en contacto el compuesto con otra célula que no sobreexpresa la proteína miembro de la familia de Bcl-2; y determinando si el compuesto modula la actividad de la proteína miembro de la familia de Bcl-2 para producir un cambio fisiológico en la célula que sobreexpresa la
- 10 proteína miembro de la familia de Bcl-2, pero no produce ningún cambio fisiológico sustancial en la célula que no sobreexpresa esa proteína. Los cambios fisiológicos que son indicativos de unión del compuesto candidato a la proteína miembro de la familia de Bcl-2 incluyen un efecto en la muerte celular, encogimiento celular, condensación y migración de cromosomas, hinchamiento de las mitocondrias, y/o alteración del potencial transmembrana mitocondrial (es decir, el gradiente de protones mitocondrial), y/o muerte celular (por ejemplo, según se mide por
- 15 exclusión de colorante de tripano).

Se pueden encontrar métodos específicos para identificar compuestos moduladores de la apoptosis en los documentos de Solicitud de Patente de Estados Unidos con números US006165732 y US 007217534 o el documento de Solicitud PCT n.º PCT/US00/22891. Los compuestos activos también se pueden identificar evaluando

20 la capacidad de los agentes para modular la captación de glucosa y/o la producción de lactato en las células que expresan una proteína miembro de la familia de Bcl-2 antiapoptótica. Los compuestos moduladores de la apoptosis aumentan la captación de glucosa celular y la producción de lactato en proporción al nivel de expresión de una proteína diana miembro de la familia de Bcl-2. Los métodos para someter a ensayo la producción de glucosa o la producción de lactato se conocen bien en la técnica.

25

6.5 Administración terapéutica/profiláctica

Los presentes compuestos, o las sales, solvatos, ésteres, y/o profármacos de los mismos, o las composiciones farmacéuticas que contienen los presentes compuestos, o las sales, solvatos, ésteres, y/o profármacos de los

30 mismos, se pueden usar ventajosamente en medicina humana. Como se ha descrito anteriormente en la Sección 6.4 anterior, los presentes compuestos son útiles para el tratamiento o la prevención de diversas enfermedades caracterizadas por regulación negativa de la apoptosis.

Cuando se usan para tratar o prevenir las enfermedades o trastornos mencionados anteriormente, los presentes

35 compuestos se pueden administrar o aplicar solos, o en combinación con otros agentes activos (por ejemplo, otros agentes anticancerígenos, otros agentes antivirales, etc.).

La presente invención proporciona compuestos para su uso en métodos de tratamiento y profilaxis mediante la administración a un paciente con necesidad de tal tratamiento de una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o

40 más compuestos de la presente invención, o las sales, solvatos, ésteres, y/o profármacos de los mismos. El paciente puede ser un animal, más preferentemente, un mamífero y lo más preferentemente, un ser humano.

Los presentes compuestos, o las sales, solvatos, ésteres, y/o profármacos de los mismos, se pueden administrar por vía oral. Los presentes compuestos, o las sales, solvatos, ésteres, y/o profármacos de los mismos, también se

45 pueden administrar mediante cualquier otra ruta conveniente, por ejemplo, mediante infusión o inyección en bolo, por absorción a través de los revestimientos epitelial y mucocutáneo (por ejemplo, mucosa oral, mucosa rectal e intestinal, etc.). La administración puede ser sistémica o local. Se conocen diversos sistemas de suministro (por ejemplo, encapsulación en liposomas, micropartículas, microcápsulas, cápsulas, etc.) que se pueden usar para administrar un compuesto y/o una composición farmacéutica del mismo. Los métodos de administración incluyen,

50 pero no se limitan a, intradérmico, intramuscular, intraperitoneal, intravenoso, subcutáneo, intranasal, epidural, oral, sublingual, intranasal, intracerebral, intravaginal, transdérmico, por vía rectal, mediante inhalación, o por vía tópica, particularmente a los oídos, nariz, ojos, o piel. El modo preferente de administración se deja a juicio del médico practicante y dependerá en parte del sitio de la afección médica. En la mayoría de los casos, la administración dará como resultado la liberación de los presentes compuestos, o las sales, solvatos, ésteres, y/o profármacos de los

55 mismos, en el torrente sanguíneo de un paciente.

Puede ser deseable administrar uno o más de los presentes compuestos, o las sales, solvatos, ésteres, y/o profármacos de los mismos, localmente en el área con necesidad de tratamiento. Esto se puede conseguir, por ejemplo, y no a modo de limitación, mediante infusión local durante cirugía, aplicación tópica, por ejemplo, junto con

60 un vendaje de herida después de cirugía, mediante inyección, por medio de un catéter, por medio de un supositorio, o por medio de un implante, siendo dicho implante de un material poroso, no poroso, o gelatinoso, incluyendo membranas, tales como membranas sialásticas, o fibras. En algunas realizaciones, la administración se puede llevar a cabo mediante inyección directa en el sitio (o el sitio previo) del cáncer o la artritis.

65 Puede ser necesario introducir uno o más de los presentes compuestos, o las sales, solvatos, ésteres, y/o

profármacos de los mismos, en el sistema nervioso central de un paciente mediante cualquier ruta adecuada, incluyendo inyección intraventricular, intratecal, y epidural. La inyección intraventricular se puede facilitar mediante un catéter intraventricular, por ejemplo, unido a un depósito, tal como un depósito de Ommaya.

- 5 Los presentes compuestos, o las sales, solvatos, ésteres, y/o profármacos de los mismos, también se pueden administrar directamente al pulmón mediante inhalación. Para la administración mediante inhalación, los presentes compuestos, o las sales, solvatos, ésteres, y/o profármacos de los mismos, se pueden suministrar convenientemente al pulmón mediante una diversidad de dispositivos diferentes. Por ejemplo, se puede usar un inhalador de dosis medida ("MDI"), que utiliza depósitos que contienen un propelente de punto de ebullición adecuado (por ejemplo, 10 diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono o cualquier otro gas adecuado), para suministrar los compuestos de la invención directamente al pulmón.

- Como alternativa, se puede usar un dispositivo inhalador de polvo seco ("DPI") para administrar los presentes compuestos, o las sales, solvatos, ésteres, y/o profármacos de los mismos, al pulmón. Los dispositivos DPI usan por 15 lo general un mecanismo tal como una ráfaga de gas para crear una nube de polvo seco en el interior de un recipiente, que a continuación se puede inhalar por el paciente. Los dispositivos DPI también se conocen bien en la técnica. Una variación popular es el sistema DPI de múltiples dosis ("MDDPI"), que permite el suministro de más de una dosis terapéutica. Por ejemplo, se pueden formular cápsulas y cartuchos de gelatina para su uso en un inhalador o insuflador que contienen una mezcla en polvo de un compuesto de la invención y una base de polvo 20 adecuada tal como lactosa o almidón para estos sistemas.

- Otro tipo de dispositivo que se puede usar para suministrar los presentes compuestos, o las sales, solvatos, ésteres, y/o profármacos de los mismos, al pulmón es un dispositivo de pulverización de líquido suministrado, por ejemplo, por Aradigm Corporation, Hayward, CA. Los sistemas de pulverización de líquido usan orificios de boquilla 25 extremadamente pequeños para convertir en aerosol las formulaciones de fármaco líquidas que a continuación se pueden inhalar directamente en el pulmón.

- Se puede usar un nebulizador para suministrar los presentes compuestos, o las sales, solvatos, ésteres, y/o profármacos de los mismos, al pulmón. Los nebulizadores crean aerosoles a partir de las formulaciones de fármaco 30 líquidas usando, por ejemplo, energía ultrasónica para formar partículas finas que se pueden inhalar fácilmente (véase, por ejemplo, Verschoyle *et al.*, British J. Cancer, 1999, 80, Suppl. 2, 96). Los nebulizadores están disponibles en una diversidad de fuentes comerciales tales como Sheffield/Systemic Pulmonary Delivery Ltd. Aventis y Batelle Pulmonary Therapeutics.

- 35 Se puede usar un dispositivo de aerosol electrohidrodinámico ("EHD") para suministrar los presentes compuestos, o las sales, solvatos, ésteres, y/o profármacos de los mismos, al pulmón. Los dispositivos de aerosol EHD usan energía eléctrica para convertir en aerosol soluciones o suspensiones de fármaco líquidas (véase, por ejemplo, Noakes *et al.*, documento de Patente de Estados Unidos n.º 4.765.539). Las propiedades electroquímicas de la formulación pueden ser parámetros importantes a optimizar cuando se suministran los presentes compuestos, o las 40 sales, solvatos, ésteres, y/o profármacos de los mismos, al pulmón con un dispositivo de aerosol EHD y tal optimización se lleva a cabo de forma rutinaria por parte del experto en la materia. Los dispositivos de aerosol EHD pueden suministrar fármacos de forma más eficaz al pulmón que las tecnologías de suministro pulmonar existentes.

- Los presentes compuestos, o las sales, solvatos, ésteres, y/o profármacos de los mismos, se pueden suministrar en 45 una vesícula, en particular un liposoma (véanse Langer, 1990, Science, 249:1527-1533; Treat *et al.*, en "Liposomes in the Therapy of Infectious Disease and Cancer", Lopez-Berestein y Fidler (eds.), Liss, Nueva York, pp.353-365 (1989); véase en términos generales "Liposomes in the Therapy of Infectious Disease and Cancer", Lopez-Berestein y Fidler (eds.), Liss, Nueva York, pp.353-365 (1989)).

- 50 Los presentes compuestos, o las sales, solvatos, ésteres, y/o profármacos de los mismos, se pueden suministrar a través de sistemas de liberación sostenida. Los sistemas de liberación sostenida pueden ser sistemas de liberación sostenida orales. Se puede usar una bomba (véase Langer, citado anteriormente; Sefton, 1987, CRC Crit Ref Biomed Eng. 14:201; Saudek *et al.*, 1989, N. Engl. J Med. 321:574).

- 55 Se pueden usar materiales poliméricos en las composiciones farmacéuticas que contienen los presentes compuestos, o las sales, solvatos, ésteres, y/o profármacos de los mismos (para materiales poliméricos a modo de ejemplo, véanse "Medical Applications of Controlled Release", Langer y Wise (eds.), CRC Pres., Boca Raton, Florida (1974); "Controlled Drug Bioavailability", Drug Product Design and Performance, Smolen y Ball (eds.), Wiley, Nueva York (1984); Ranger y Peppas, 1983, J Macromol. Sci. Rev. Macromol Chem. 23:61; véase también Levy *et al.*, 60 1985, Science 228: 190; During *et al.*, 1989, Ann. Neurol. 25:351; Howard *et al.*, 1989, J. Neurosurg. 71:105). En aún otras realizaciones, se usan materiales poliméricos para el suministro de liberación sostenida de composiciones farmacéuticas orales. Algunos polímeros a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, carboximetilcelulosa sódica, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa e hidroxietilcelulosa (la más preferente, hidroxipropil metilcelulosa). Se han descrito otros éteres de celulosa (Alderman, Int. J. Pharm. Tech. & Prod. Mfr., 1984, 5(3) 1-9).

- 65 Los expertos en la materia conocen bien los factores que afectan a la liberación de fármacos y se han descrito una

técnica (Bamba *et al.*, Int. J. Pharm., 1979, 2, 307).

- Se pueden usar preparaciones de revestimiento entérico para la administración de liberación sostenida oral. Los materiales de revestimiento incluyen, pero no se limitan a, polímeros con una solubilidad dependiente del pH (es decir, liberación controlada por pH), polímeros con una tasa de hinchamiento, disolución o erosión lenta o dependiente del pH (es decir, liberación controlada por tiempo), polímeros que se degradan mediante enzimas (es decir, liberación controlada por enzimas) y polímeros que forman capas de película que se destruyen mediante un aumento de presión (es decir, liberación controlada por presión).
- 10 Se pueden usar sistemas de suministro osmótico para la administración de liberación sostenida oral (Verma *et al.*, Drug Dev. Ind. Pharm., 2000, 26:695-708). Se pueden usar dispositivos osmóticos OROS™ para dispositivos de suministro de liberación sostenida oral (Theeuwes *et al.*, documento de Patente de Estados Unidos n.º 3.845.770; Theeuwes *et al.*, documento de Patente de Estados Unidos n.º 3.916.899).
- 15 Un sistema de liberación controlada se puede situar en la proximidad de la diana de los presentes compuestos, o las sales, solvatos, ésteres, y/o profármacos de los mismos, requiriendo de ese modo solo una fracción de la dosis sistémica (véase, por ejemplo, Goodson, en "Medical Applications of Controlled Release", citado anteriormente, vol. 2, pp. 115-138 (1984)). También se pueden usar otros sistemas de liberación controlada que se discuten en Langer, 1990, Science 249:1527-1533.

20

6.6 Composiciones farmacéuticas de la invención

- Las presentes composiciones farmacéuticas contienen una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos de la presente invención, como se definen en las reivindicaciones o sales, solvatos, ésteres, y/o profármacos de los mismos, preferentemente en forma purificada, junto con una cantidad adecuada de un vehículo farmacéuticamente aceptable, de un modo tal que se proporcione una forma para la administración apropiada a un paciente. Cuando se administran a un paciente, los presentes compuestos y los vehículos farmacéuticamente aceptables son preferentemente estériles. El agua es un vehículo preferente cuando un compuesto se administra por vía intravenosa. También se pueden emplear soluciones salinas y soluciones acuosas de dextrosa y glicerol como vehículos líquidos, particularmente para soluciones inyectables. Algunos vehículos farmacéuticos adecuados también incluyen excipientes tales como almidón, glucosa, lactosa, sacarosa, gelatina, malta, arroz, harina, creta, gel de sílice, estearato sódico, monoestearato de glicerol, talco, cloruro sódico, leche desnatada en polvo, propileno, glicol, agua, etanol y similares. Si se desea, las presentes composiciones farmacéuticas también pueden contener cantidades minoritarias de agentes humectantes o emulgentes, o agentes reguladores de pH. Además, se pueden usar agentes auxiliares, estabilizantes, espesantes, lubricantes y colorantes.

- Las composiciones farmacéuticas se pueden fabricar por medio de procesos convencionales de mezcla, disolución, granulación, preparación de grageas, conversión en polvo fino, emulsión, encapsulación, atrapado o liofilización. Las composiciones farmacéuticas se pueden formular de forma convencional usando uno o más vehículos, diluyentes, excipientes o sustancias auxiliares fisiológicamente aceptables, que faciliten el procesamiento de los compuestos de la invención en preparaciones que se puedan usar farmacéuticamente. La formulación apropiada depende de la ruta de administración seleccionada.

- Las presentes composiciones farmacéuticas pueden tomar la forma de soluciones, suspensiones, emulsiones, comprimidos, píldoras, microgránulos, cápsulas, cápsulas que contienen líquidos, polvos, formulaciones de liberación sostenida, supositorios, emulsiones, aerosoles, pulverizaciones, suspensiones, o cualquier otra forma adecuada para uso. En algunas realizaciones, el vehículo farmacéuticamente aceptable es una cápsula (véase, por ejemplo, Grosswald *et al.*, documento de Patente de Estados Unidos n.º 5.698.155). Otros ejemplos de vehículos farmacéuticos adecuados se han descrito en la técnica (véase Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Philadelphia College of Pharmacy and Science, 20ª edición, 2000).

Para administración tópica, un compuesto se puede formular en forma de soluciones, geles, pomadas, cremas, suspensiones, etc. como se conoce bien en la técnica.

- 55 Las formulaciones sistémicas incluyen las que se diseñan para administración mediante inyección, por ejemplo, inyección subcutánea, intravenosa, intramuscular, intratecal o intraperitoneal, así como las que se diseñan para administración transdérmica, transmucosa, oral o pulmonar. Las formulaciones sistémicas se pueden preparar en combinación con un agente activo adicional tal como otro agente anticancerígeno.
- 60 Los presentes compuestos, o las sales, solvatos, ésteres, y/o profármacos de los mismos, se pueden formular de acuerdo con procedimientos de rutina en forma de una composición farmacéutica adaptada para administración intravenosa a seres humanos. Por lo general, los compuestos para administración intravenosa son soluciones en tampón acuoso isotónico estéril. Para inyección, los presentes compuestos, o las sales, solvatos, ésteres, y/o profármacos de los mismos, se pueden formular en soluciones acuosas, preferentemente, en tampones fisiológicamente compatibles tales como solución de Hank, solución de Ringer, o solución salina fisiológica. La

solución puede contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilización y/o dispersión. Cuando sea necesario, las composiciones farmacéuticas también pueden incluir un agente solubilizante. Las composiciones farmacéuticas para administración intravenosa pueden incluir opcionalmente un anestésico local tal como lidocaína para aliviar el dolor en el sitio de la inyección. Generalmente, los ingredientes se suministran por separado o mezclados conjuntamente en una forma de dosificación unitaria, por ejemplo, en forma de un polvo liofilizado o un concentrador exento de agua en un contenedor cerrado herméticamente tal como una ampolla o sobrecito que indica la cantidad de agente activo. Cuando los presentes compuestos, o las sales, solvatos, ésteres, y/o profármacos de los mismos, se administran mediante infusión, se pueden dispensar, por ejemplo, con una botella de infusión que contiene agua o solución salina de calidad farmacéutica estéril. Cuando los presentes compuestos, o las sales, solvatos, ésteres, y/o profármacos de los mismos, se administran mediante inyección, se puede proporcionar una ampolla de agua estéril para inyección o solución salina de un modo tal que los ingredientes se puedan mezclar antes de la administración.

Para administración transmucosa, se usan en la formulación penetrantes apropiados para la barrera que se va a permear. Tales penetrantes se conocen generalmente en la técnica.

Las composiciones farmacéuticas para suministro oral pueden estar en forma de comprimidos, pastillas para chupar, suspensiones acuosas o aceitosas, gránulos, polvos, emulsiones, cápsulas, jarabes, o elixires, por ejemplo, las composiciones farmacéuticas administradas por vía oral pueden contener uno o más agentes opcionales, por ejemplo, agentes edulcorantes tales como fructosa, aspartamo o sacarina; agentes aromatizantes tales como menta, aceite de gaulteria, o cereza, agentes colorantes y agentes conservantes, para proporcionar una preparación farmacéuticamente sabrosa. Además, en la forma de comprimido o píldora, las composiciones se pueden revestir para retrasar la disgregación y absorción en el tracto gastrointestinal, proporcionando de ese modo una acción sostenida durante un periodo prolongado de tiempo. Las membranas selectivamente permeables que rodean un compuesto impulsor osmóticamente activo también son adecuadas para los compuestos de la invención administrados por vía oral. En estas últimas plataformas, el fluido del entorno que rodea a la cápsula está embebido por el compuesto impulsor, que se hincha para desplazar el agente o la composición de agente a través de una abertura. Estas plataformas de suministro pueden proporcionar un perfil de suministro de orden básicamente cero a diferencia de los perfiles con picos de las formulaciones de liberación inmediata. También se puede usar un material de retraso temporal tal como monoestearato de glicerol o estearato de glicerol. Las composiciones orales pueden incluir vehículos convencionales tales como manitol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, sacarina sódica, celulosa, carbonato de magnesio, etc. Tales vehículos son preferentemente de calidad farmacéutica.

Para las preparaciones líquidas orales tales como, por ejemplo, suspensiones, elixires y soluciones, algunos vehículos, excipientes o diluyentes adecuados incluyen agua, solución salina, alquilenglicoles (por ejemplo, propilenglicol), polialquilenglicoles (por ejemplo, polietilenglicol), aceites, alcoholes, tampones ligeramente ácidos entre pH 4 y pH 6 (por ejemplo, acetato, citrato, ascorbato entre aproximadamente 5,0 mM y aproximadamente 50,0 mM), etc. Además, se pueden añadir agentes aromatizantes, conservantes, agentes colorantes, sales biliares, acilcarnitinas y similares.

Para administración bucal, las composiciones farmacéuticas pueden tomar la forma de comprimidos, pastillas para chupar, etc. formuladas de una forma convencional.

Las formulaciones de fármaco líquidas adecuadas para su uso con nebulizadores y dispositivos de pulverización de líquido y dispositivos de aerosol EHD incluirán por lo general un compuesto de la invención con un vehículo farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, el vehículo farmacéuticamente aceptable es un líquido tal como alcohol, agua, polietilenglicol o un perfluorocarbono. Opcionalmente, se puede añadir otro material para alterar las propiedades de aerosol de la solución o suspensión de los compuestos que se desvelan en el presente documento. Preferentemente, este material es un líquido tal como un alcohol, glicol, poliglicol o un ácido graso. Los expertos en la materia conocen otros métodos para formular soluciones o suspensiones de fármaco líquidas adecuadas para su uso en dispositivos de aerosol (véase, por ejemplo, Biesalski, documento de Patente de Estados Unidos n.º 5.112.598; Biesalski, documento de Patente de Estados Unidos n.º 5.556.611).

Los presentes compuestos, o las sales, solvatos, ésteres, y/o profármacos de los mismos, también se pueden formular en composiciones farmacéuticas rectales o vaginales tales como supositorios o enemas de retención, por ejemplo, que contienen bases de supositorio convencionales tales como manteca de cacao y otros glicéridos.

Además de las formulaciones descritas anteriormente, los presentes compuestos, o las sales, solvatos, ésteres, y/o profármacos de los mismos, también se pueden formular en una preparación de depósito. Tales formulaciones de acción prolongada se pueden administrar mediante implante (por ejemplo, subcutáneamente o intramuscularmente) o mediante inyección intramuscular. De ese modo, por ejemplo, los presentes compuestos, o las sales, solvatos, ésteres, y/o profármacos de los mismos, se pueden formular con materiales poliméricos o hidrófobos adecuados (por ejemplo, en forma de una emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico, o en forma de derivados escasamente solubles, por ejemplo, en forma de una sal escasamente soluble.

65

6.7 Dosis terapéuticas

Los presentes compuestos, o las sales, solvatos, ésteres, y/o profármacos de los mismos, se usarán generalmente en una cantidad eficaz para conseguir el fin pretendido. Para el uso de tratar o prevenir enfermedades o trastornos caracterizados por apoptosis regulada negativamente, los compuestos y/o las composiciones farmacéuticas de los mismos se administran o se aplican en una cantidad terapéuticamente eficaz.

La cantidad de los presentes compuestos, o las sales, solvatos, ésteres, y/o profármacos de los mismos, que será eficaz para el tratamiento de un trastorno o afección particular desvelado en el presente documento dependerá de la naturaleza del trastorno o afección, y se puede determinar mediante técnicas clínicas convencionales conocidas en la técnica. Además, se pueden emplear opcionalmente ensayos *in vitro* o *in vivo* para ayudar a identificar los intervalos de dosificación óptimos. La cantidad de los presentes compuestos, o las sales, solvatos, ésteres, y/o profármacos de los mismos, administrada dependerá, por supuesto, entre otros factores, del sujeto que se va a tratar, del peso del sujeto, de la gravedad de la afección, la forma de administración y el juicio del médico prescriptor.

Por ejemplo, la dosificación se puede suministrar en una composición farmacéutica mediante una administración individual, mediante aplicaciones múltiples o liberación controlada. En algunas realizaciones, los presentes compuestos, o las sales, solvatos, ésteres, y/o profármacos de los mismos, se suministran mediante administración de liberación sostenida. La dosificación se puede repetir intermitentemente, se puede proporcionar sola o en combinación con otros fármacos y puede continuar siempre que se requiera para el tratamiento eficaz de la patología o trastorno.

Los intervalos de dosificación adecuados para administración oral dependerán de la concentración de los presentes compuestos, pero están generalmente entre aproximadamente 0,001 mg y aproximadamente 200 mg de un compuesto de la invención por kilogramo de peso corporal. Los intervalos de dosificación se pueden determinar fácilmente mediante métodos conocidos para el experto habitual en la materia.

Los intervalos de dosificación adecuados para administración intravenosa (*i.v.*) son de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 100 mg por kilogramo de peso corporal. Los intervalos de dosificación adecuados para administración intranasal son generalmente de aproximadamente 0,01 mg/kg de peso corporal a aproximadamente 1 mg/kg de peso corporal. Los supositorios contienen generalmente de aproximadamente 0,01 miligramos a aproximadamente 50 miligramos de un compuesto de la invención por kilogramo de peso corporal y comprenden el ingrediente activo en el intervalo de aproximadamente un 0,5 % a aproximadamente un 10 % en peso. Las dosificaciones recomendadas para administración intradérmica, intramuscular, intraperitoneal, subcutánea, epidural, sublingual o intracerebral están en el intervalo de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 200 mg por kilogramo de peso corporal. Las dosis eficaces se pueden extrapolar a partir de curvas de dosis-respuesta obtenidas a partir de sistemas de ensayo *in vitro* o de modelos de animales.

Los presentes compuestos, o las sales, solvatos, ésteres, y/o profármacos de los mismos, se someten a ensayo preferentemente *in vitro* e *in vivo*, para la actividad terapéutica profiláctica deseada, antes de su uso en seres humanos. Por ejemplo, se pueden usar ensayos *in vitro* para determinar si la administración de un compuesto específico de la invención o una combinación de compuestos es preferente para inducir la apoptosis en células que sobreexpresan proteínas Bcl-2. También se puede demostrar que los presentes compuestos, o las sales, solvatos, ésteres, y/o profármacos de los mismos, son eficaces y seguros usando sistemas de modelos de animales.

Preferentemente, una dosis terapéuticamente eficaz de los presentes compuestos, o las sales, solvatos, ésteres, y/o profármacos de los mismos, proporcionará un beneficio terapéutico sin causar una toxicidad considerable. La toxicidad de los presentes compuestos, o las sales, solvatos, ésteres, y/o profármacos de los mismos, se puede determinar usando procedimientos farmacéuticos convencionales y la puede discernir fácilmente el experto en la materia. La relación de dosis entre el efecto tóxico y terapéutico es el índice terapéutico. Los presentes compuestos, o las sales, solvatos, ésteres, y/o profármacos de los mismos, exhiben generalmente índices terapéuticos particularmente elevados en el tratamiento de enfermedades y trastornos asociados a la apoptosis. La dosificación de los presentes compuestos, o las sales, solvatos, ésteres, y/o profármacos de los mismos, estará preferentemente dentro de un intervalo de concentraciones en circulación que incluye una dosis eficaz con poca o ninguna toxicidad.

6.8 Terapia de combinación

En ciertas realizaciones de la presente invención, los presentes compuestos, o las sales, solvatos, ésteres, y/o profármacos de los mismos, se pueden usar en terapia de combinación con al menos un agente activo o terapéutico adicional. Los presentes compuestos, o las sales, solvatos, ésteres, y/o profármacos de los mismos, y el al menos un agente activo o terapéutico adicional pueden actuar de forma aditiva o, más preferentemente, de forma sinérgica. En algunas realizaciones, los presentes compuestos, o las sales, solvatos, ésteres, y/o profármacos de los mismos se administran concurrentemente, secuencialmente, o separadamente con la administración de otro agente terapéutico. Algunos agentes activos o quimioterapéuticos a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, aceglatona, aclarrubicina, altretamina, aminoglutetimida; ácido 5-aminogleavulínico, amsacrina, anastrozol,

clorhidrato de ancitabina, anticuerpo 17-1a, inmunoglobulinas antilinfocitos, antineoplastón a10, asparaginasa, pegaspargasa, azacitidina, azatioprina, batimastat, derivados de benzoporfirina, bicalutamida, clorhidrato de bisantrena, sulfato de bleomicina, brequinar sódico, broxuridina, busulfán, campath-ih, caracemida, carbetimer, carboplatino, carbocuoona, carmofur, carmustina, clorambucilo, clorozotocina, cromomicina, cisplatino, cladribina, *Corynebacterium parvum*, ciclofosfamida, ciclosporina, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, clorhidrato de daunorrubicina, decitabina, diazicuona, diclorodietil-sulfida, didemnin b., docetaxel, doxilfluridina, clorhidrato de doxorubicina, droloxifena, equinomicina, edatrexato, eliptinio, elmustina, enloplatino, enocitabina, clorhidrato de epirubicina, estramustina fosfato sódico, etanidazol, etogluclid, etopósido, clorhidrato de fadrozol, fazarabina, fenretinida, floxuridina, fosfato de fludarabina, fluorouracilo, flutamida, formestano, fotemustina, nitrato de galio, gencitabina, guserimus, homoharringtonina, hidroxurea, clorhidrato de idarrubicina, ifosfamida, ilmofosina, tosilato de improsulfán, inolimomab, interleuquina-2; irinotecán, jm-216, letrozol, gamolenato de litio, lobaplatino, lomustina, lonidamina, mafosfamida, meifalán, menogaril, mercaptopurina, metotrexato, metotrexato sódico, miboplatino, miltefosina, misonidazol, mitobronitol, diclorhidrato de mitoguzona, mitolactol, mitomicina, mitotano, clorhidrato de mitozanetrona, mizoribina, mopidamol, muiltlaichilpéptido, muromonab-cd3, clorhidrato de mustina, ácido micofenólico, micofenolato mofetil, nedaplatino, nilutamida, clorhidrato de nimustina, oxaliplatino, paclitaxel, pcnu, penostatina, sulfato de peplomicina, pipobromano, pirarrubicina, isetionato de piritrexim, clorhidrato de piroxantrona, plicamicina, porfimer sódico, prednimustina, clorhidrato de procarbazona, raltitrexed, ranimustina, razoxana, rogletimida, roquinimex, sebriplatino, semustina, sirólimus, sizofirán, sobuzoxana, bromebrato sódico, ácido esparfósico, esparfosato sódico, estreptozocina, sulofenur, tacrólimus, tamoxifeno, tegafur, clorhidrato de teloxantrona, temozolomida, tenipósido, testolactona, mesotetrafenilporfina-sulfonato tetrasódico, tioguanina, tiinosina, tiotepa, topotacán, toremifeno, treosulfán, trimetrexato, trofosfamida, factor de necrosis tumoral, ubenimex, uramustina, sulfato de vinblastina, sulfato de vincristina, sulfato de vindesina, tartrato de vinorelbina, vorozol, zinostatina, zolimomab aritox, y clorhidrato de zorrubicina, y similares, ya sea individualmente o en cualquier combinación.

25

6.9 Experimentos biológicos

Se obtuvieron líneas celulares de tumores humanos de la Colección Americana de Cultivos Tipo, el Instituto Nacional del Cáncer o del autor como regalo en especie. Todas las células se cultivaron en medio RPMI 1640 (Invitrogen) que contenía un 10 % de suero bovino fetal y L-glutamina 2 mM.

30

Ensayo de proliferación de MTT:

Las células en crecimiento logarítmico cultivadas en frascos T75 (Falcon) se cosecharon y se inocularon en placas de microtitulación de 96 pocillos en 100 µl con densidades de siembra en placa que variaron de 2000 a 5000 células/pocillos dependiendo del tiempo de duplicación de las líneas celulares individuales. Después de la inoculación de las células, las placas de microtitulación se incubaron a 37 °C, CO₂ al 5 %, aire al 95 % y un 100 % de humedad relativa durante 24 h antes de la adición del fármaco.

Después de 24 h, una placa de cada línea celular se reveló con MTT (bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolio, de color amarillo), que se reduce a formazano de color púrpura en las mitocondrias de las células vivas. Se añade una solución de solubilización de dimetilsulfóxido para disolver el producto de formazano de color púrpura insoluble en una solución coloreada. La absorbancia de esta solución coloreada se puede cuantificar por medición a cierta longitud de onda (habitualmente entre 500 y 600 nm) mediante un espectrofotómetro. El ensayo se lleva a cabo básicamente como se describe por Mosman y Alley *et al.* (Mosman T. *et al.*, J. Immunol. Meth. 65: 55-63, 1983; y Alley MC, *et al.*, Cancer Research 48: 589-601, 1988). Esta denominada medición de Día 0 del cultivo celular representa una medición de la población de células para cada línea celular en el momento de la adición del fármaco. El valor del crecimiento d0 para cada línea celular se deduce posteriormente a partir de cada una de las lecturas en la finalización del experimento. Básicamente las lecturas finales se normalizan para el crecimiento de línea base, lo que permite una deducción directa de los parámetros de inhibición de crecimiento a partir de los datos gráficos.

Los compuestos de la presente invención se disolvieron en DMSO a 20 mM y se almacenaron congelados antes de su uso. En el momento de la adición de fármaco, se descongeló una alícuota de concentrado congelado y se diluyó hasta dos veces la concentración de ensayo máxima final deseada con medio completo. Se realizan direcciones adicionales para proporcionar un total de nueve concentraciones del fármaco más dos controles (uno de medio solo, uno de control de vehículo). Se añadieron alícuotas de 100 µl de estas diluciones de fármaco diferentes y de los controles a los pocillos de microtitulación apropiados que ya contenían 100 µl de medio, dando como resultado las concentraciones del fármaco finales requeridas: 10 pM a 100 µM.

60

Después de la adición de fármaco, las placas se incubaron durante un periodo adicional de 5 días a 37 °C, CO₂ al 5 %, aire al 95 % y un 100 % de humedad relativa. El ensayo se terminó mediante la adición de 50 µl de MTT (5 mg/ml) e incubación durante 4 horas a 37 °C. A continuación se descarta el sobrenadante, y se extrae el formazano insoluble de las células con 150 µl de DMSO como se ha descrito anteriormente. Las placas se leyeron a 550 nm usando un Lector de Microplaca de Detección Múltiple Synergy™ HT y el software KC4 (Bio-Tek, Winooski,

65

VT). La inhibición del crecimiento se evaluó como concentración inhibidora del 50 % (CI₅₀) en comparación con los controles tratados con vehículo.

Se llevaron a cabo dos experimentos independientes y se calcularon las concentraciones CI₅₀ más/menos la desviación típica.

Ensayos de combinación:

Para los estudios de combinación, se calcularon los valores de CI₅₀ (concentración inhibidora del 50 %) a partir de los datos de MTT para los compañeros de combinación individuales y se dividieron dando como resultado la proporción de fármaco A frente a B. A continuación los fármacos se combinaron en esta proporción fija en 9 concentraciones y se sometieron a ensayo como se ha descrito anteriormente. Las placas se incubaron durante 5 días a 37 °C/CO₂ al 5 %, se tiñeron con MTT y se dedujeron los parámetros de crecimiento. Las fracciones de células afectadas se calcularon a partir de las lecturas y se introdujeron en el programa Calcsyn desarrollado por Chou (Chou y Talalay, Adv Enzyme Regul 22 27-55, 1984); los valores de los índices de combinación se extrajeron como dosis eficaces 50 (ED₅₀), dosis eficaces 75 (ED₇₅) y dosis eficaces 90 (ED₉₀). Los valores de los índices de combinación que son menores de 1 se consideraron sinérgicos, 1-1,2 son aditivos y los valores superiores a 1,5 son antagonistas.

20 *Ejemplo de ensayo de xenoinjerto:*

Se suspendieron 10⁷ células H23 de crecimiento exponencial en 0,3 ml de PBS y se inyectaron en el costado de ratones desnudos hembra de 6 semanas de edad. Se inyectaron un total de tres ratones con células H23 y cada ratón recibió una inyección en ambos costados, el izquierdo y el derecho. Cuando los tumores alcanzaron 1,0-1,5 cm de diámetro, se realizó la eutanasia a los ratones y se cortaron fragmentos de aproximadamente 25 mg para trasplante s.c. en serie en 28 ratones desnudos de 6 semanas de edad. Los fragmentos se implantaron s.c. en ambos costados de los animales. Cuando los tumores fueron claramente palpables y habían alcanzado un volumen de 60 - 200 mm³, los animales (12-14 tumores, n = 7 ratones/grupo) se distribuyeron aleatoriamente en grupos de tratamiento. El crecimiento tumoral se siguió dos veces a la semana mediante medición con calibre en serie. Simultáneamente, se registró el peso corporal. Los volúmenes de los tumores se calcularon usando la fórmula $(a \times b^2)/2$, donde la longitud (a) es la mayor dimensión y el ancho (b) es la menor dimensión perpendicular a la longitud.

Actividades antitumorales:

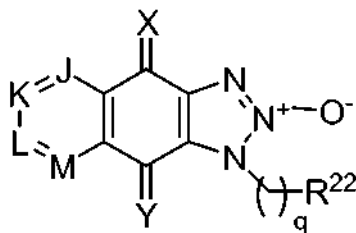
35 La actividad antitumoral de un compuesto que se puede usar en la presente invención se puede determinar mediante los presentes ensayos *in vitro* o *in vivo*. En particular, los compuestos de los ejemplos mencionados anteriormente tuvieron actividad en la inhibición del crecimiento o la proliferación tumoral en los ensayos *in vitro* mencionados anteriormente, generalmente con un valor de CI₅₀ de menos de 20 µM. Los compuestos preferentes dentro de la presente invención tuvieron actividad en la inhibición del crecimiento o la proliferación tumoral en los ensayos *in vitro* mencionados anteriormente con un valor de CI₅₀ de menos de 5 µM. Los compuestos más preferentes dentro de la presente invención tuvieron actividad en la inhibición del crecimiento o la proliferación tumoral en los ensayos *in vitro* mencionados anteriormente con un valor de CI₅₀ de menos de 1 µM.

45 Algunos ejemplos de los compuestos de la presente invención en la inhibición del crecimiento o la proliferación tumoral en los ensayos *in vitro* mencionados anteriormente se ilustran en las FIGURAS 1A, 1B, 1C, y 1D.

Finalmente, se debería observar que existen formas alternativas de implementar la presente invención. Por lo tanto, las presentes realizaciones se han de considerar como ilustrativas y no restrictivas, y la invención no se ha de limitar a los detalles que se dan en el presente documento, sino que se puede modificar dentro del alcance y los equivalentes de las reivindicaciones anexas.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene una Fórmula estructural (III):



(III)

5

o una sal, solvato, o éster del mismo; donde

X e Y son O;

10 J, K, L y M son independientemente CR²⁵ o N;

R²⁵ es hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, OR²⁶, S(O)_tR²⁶, CO₂R²⁶, CONR²⁶R²⁷ o NR²⁶R²⁷, en la que t es 0, 1 o 2; y R²⁶ y R²⁷ son independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, heteroalquilo o heteroalquilo sustituido, o alternativamente, R²⁶ y R²⁷, tomados junto con los átomos a los que están unidos,

15

forman un anillo de cicloheteroalquilo o cicloheteroalquilo sustituido;

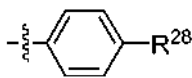
y q es 3; y

R²² es cicloheteroalquilo sustituido, donde los sustituyentes se seleccionan entre el grupo que consiste en arilo, arilo sustituido, alquilo, alquilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, cicloalquildiilo, cicloalquildiilo sustituido, cicloheteroalquildiilo sustituido, e hidroxilo;

20

o q es 1,

y R²² es



25

y R²⁸ es cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilo sustituido, heteroarilo, o heteroarilo sustituido,

eligiéndose las sustituciones para los átomos de carbono saturados entre -R^a, halo, -O⁻, =O, -OR^b, -SR^b, -S⁻, =S, -NR^cR^c, =NR^b, =N-OR^b, trihalometilo, -CF₃, -CN, -OCN, -SCN, -NO, -NO₂, =N₂, -N₃, -S(O)₂R^b, -S(O)₂NR^b, -S(O)₂O⁻, -S(O)₂OR^b, -OS(O)₂R^b, -OS(O)₂O⁻, -OS(O)₂OR^b, -P(O)(O)₂, -P(O)(OR^b)(O⁻), -P(O)(OR^b)(OR^b), -C(O)R^b, -C(S)R^b, -C(NR^b)R^b, -C(O)O⁻, -C(O)OR^b, -C(S)OR^b, -C(O)NR^cR^c, -C(NR^b)NR^cR^c, -OC(O)R^b, -OC(S)R^b, -OC(O)O⁻, -OC(O)OR^b, -OC(S)OR^b, -NR^bC(O)R^b, -NR^bC(S)R^b, -NR^bC(O)O⁻, -NR^bC(O)OR^b, -NR^bC(S)OR^b, -NR^bC(O)NR^cR^c, -NR^bC(NR^b)R^b y -NR^bC(NR^b)NR^cR^c, donde R^a se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo, arilalquilo, alquildiilo, arilo, arilalquilo, heteroalquilo, heteroalquildiilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cada R^b es independientemente hidrógeno o R^a; y cada R^c es independientemente R^b o alternativamente, los dos R^c tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de cicloheteroalquilo que puede incluir opcionalmente de 1 a 4 de los mismos o diferentes heteroátomos adicionales seleccionados entre el grupo que consiste en O, N y S;

35

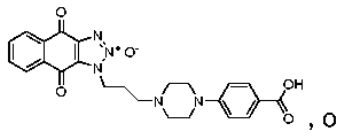
eligiéndose las sustituciones para los átomos de carbono insaturados entre -R^a, halo, -O⁻, -OR^b, -SR^b, -S⁻, -NR^cR^c, trihalometilo, -CF₃, -CN, -OCN, -SCN, -NO, -NO₂, -N₃, -S(O)₂R^b, -S(O)₂O⁻, -S(O)₂OR^b, -OS(O)₂R^b, -OS(O)₂O⁻, -OS(O)₂OR^b, -P(O)(O)₂, -P(O)(OR^b)(O⁻), -P(O)(OR^b)(OR^b), -C(O)R^b, -C(S)R^b, -C(NR^b)R^b, -C(O)O⁻, -C(O)OR^b, -C(S)OR^b, -C(O)NR^cR^c, -C(NR^b)NR^cR^c, -OC(O)R^b, -OC(S)R^b, -OC(O)O⁻, -OC(O)OR^b, -OC(S)OR^b, -NR^bC(O)R^b, -NR^bC(S)R^b, -NR^bC(O)O⁻, -NR^bC(O)OR^b, -NR^bC(S)OR^b, -NR^bC(O)NR^cR^c, -NR^bC(NR^b)R^b y -NR^bC(NR^b)NR^cR^c, donde R^a, R^b y R^c son como se han definido anteriormente;

40

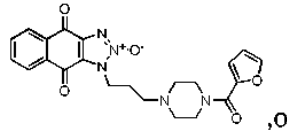
eligiéndose las sustituciones para los átomos de nitrógeno en los grupos heteroalquilo y cicloheteroalquilo entre -R^a, -O⁻, -OR^b, -SR^b, -S⁻, -NR^cR^c, trihalometilo, -CF₃, -CN, -NO, -NO₂, -S(O)₂R^b, -S(O)₂O⁻, -S(O)₂OR^b, -OS(O)₂R^b, -OS(O)₂O⁻, -OS(O)₂OR^b, -P(O)(O)₂, -P(O)(OR^b)(O⁻), -P(O)(OR^b)(OR^b), -C(O)R^b, -C(S)R^b, -C(NR^b)R^b, -C(O)OR^b, -C(S)OR^b, -C(O)NR^cR^c, -C(NR^b)NR^cR^c, -OC(O)R^b, -OC(S)R^b, -OC(O)O⁻, -OC(O)OR^b, -OC(S)OR^b, -NR^bC(O)R^b, -NR^bC(S)R^b, -NR^bC(O)O⁻, -NR^bC(O)OR^b, -NR^bC(S)OR^b, -NR^bC(O)NR^cR^c, -NR^bC(NR^b)R^b y -NR^bC(NR^b)NR^cR^c, donde R^a, R^b y R^c son como se han definido anteriormente;

45

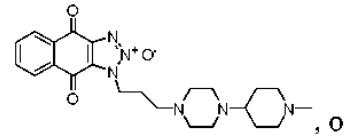
50 o un compuesto que tiene la siguiente fórmula:



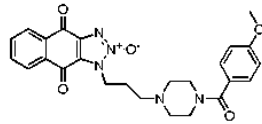
101



105

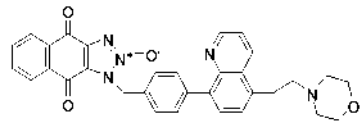


107

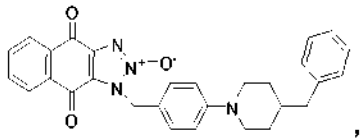


235.

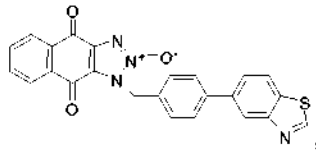
2. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene una estructura seleccionada entre el grupo que consiste en:



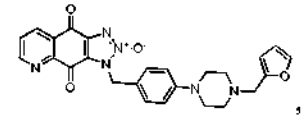
21



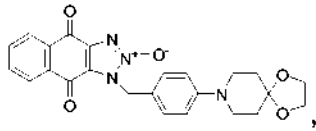
16



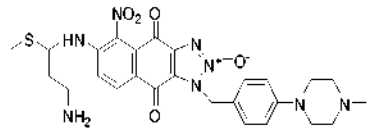
22



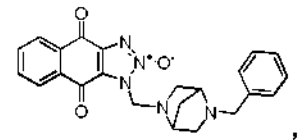
28



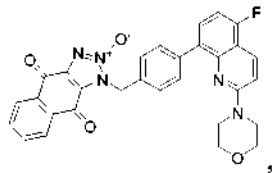
17



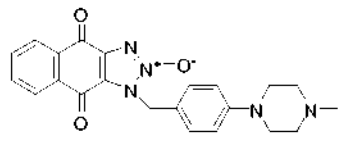
23



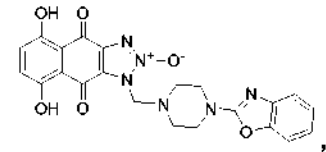
29



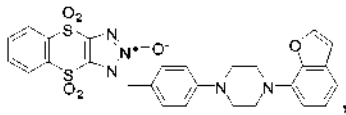
18



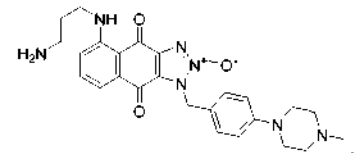
24



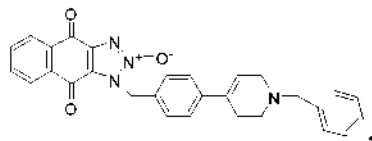
31



19



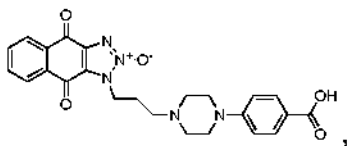
32



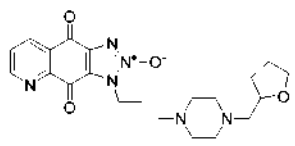
20

o una sal, solvato, o éster del mismo.

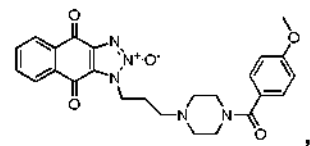
5 3. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene una estructura seleccionada entre el grupo que consiste en:



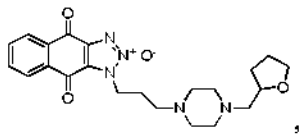
101



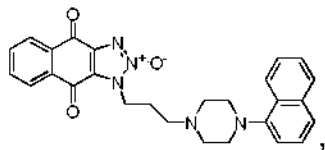
169



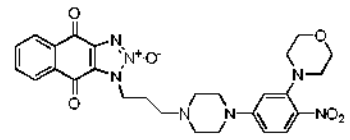
235



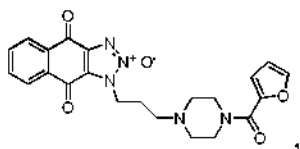
103



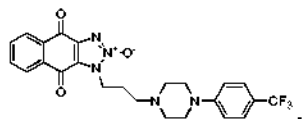
171



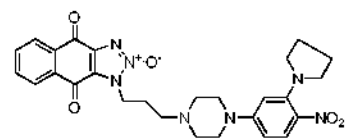
245



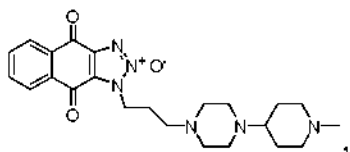
105



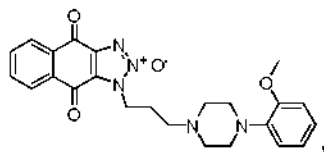
177



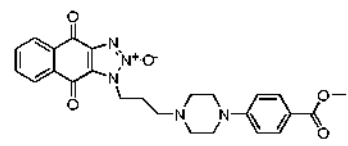
247



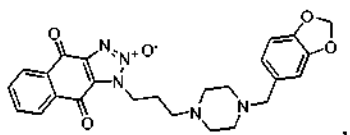
107



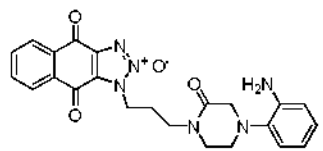
179



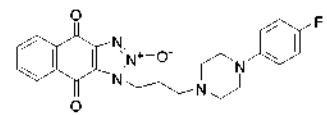
249



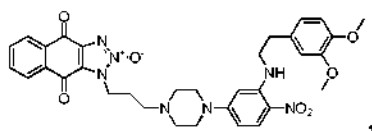
109



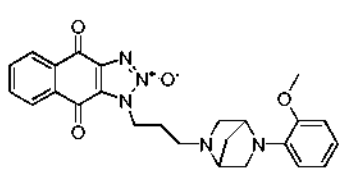
181



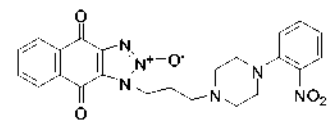
253



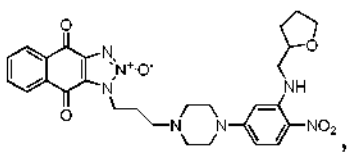
115



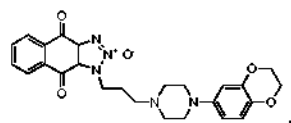
187



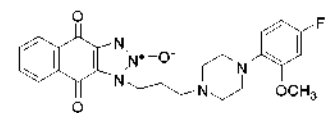
255



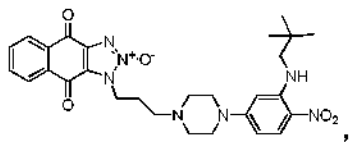
117



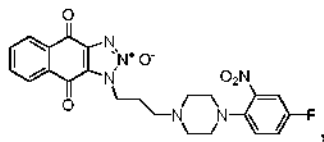
193



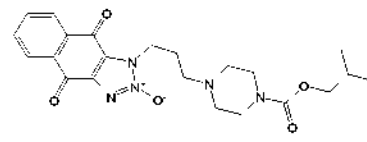
257



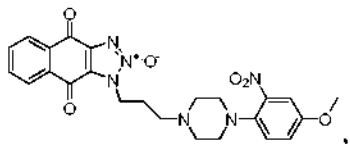
119



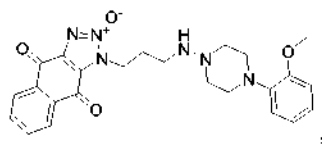
195



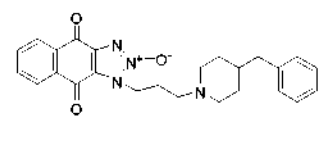
261



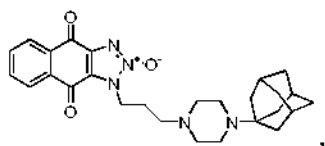
123



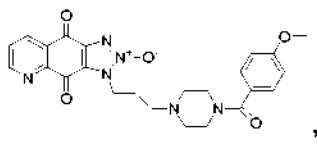
197



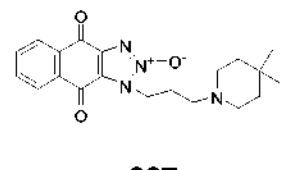
265



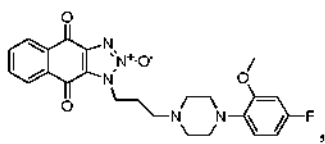
125



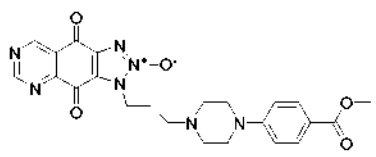
209



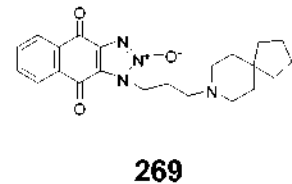
267



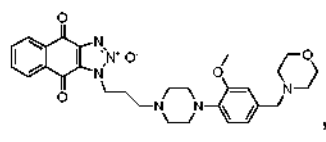
127



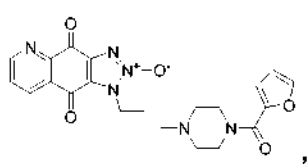
211



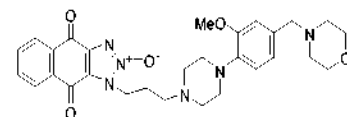
269



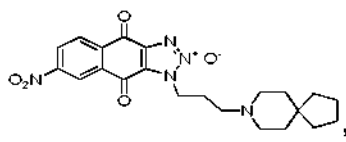
133



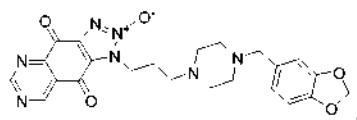
215



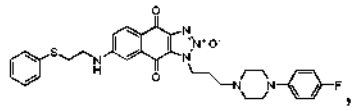
293



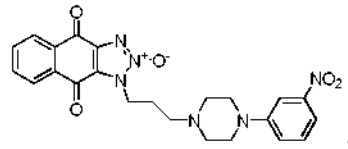
141



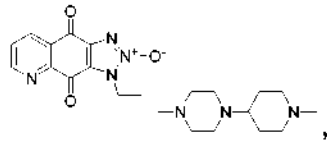
217



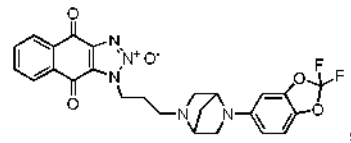
145



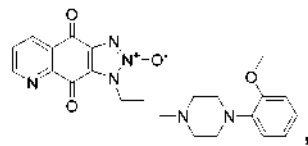
221



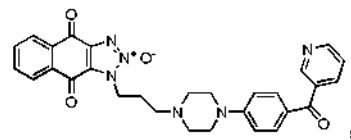
153



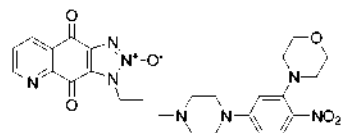
223



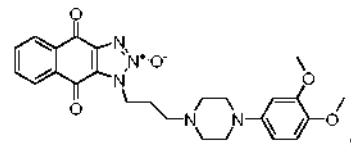
155



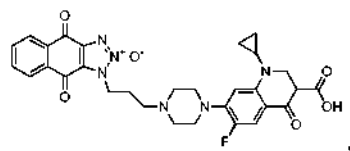
225



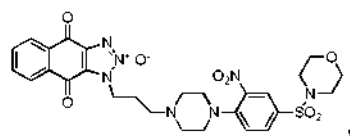
161



227



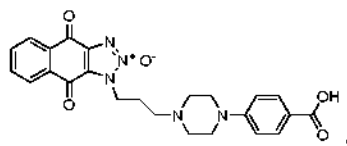
229



231

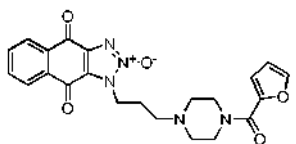
o una sal, solvato, o éster del mismo.

4. El compuesto de la reivindicación 1, que es



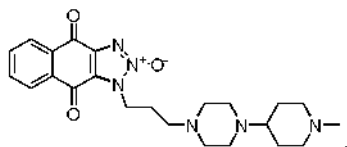
101

5. El compuesto de la reivindicación 1, que es



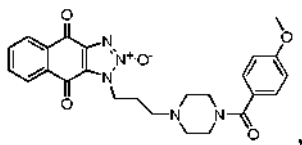
105

6. El compuesto de la reivindicación 1, que es



107

7. El compuesto de la reivindicación 1, que es



235

15

8. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una de las reivindicaciones 1 a 7 o una sal, solvato o éster del mismo; y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

20 9. El compuesto de una de las reivindicaciones 1 a 7 o una sal, solvato o éster del mismo para su uso en la modulación de la apoptosis en células.

10. El compuesto de una de las reivindicaciones 1 a 7 o una sal, solvato o éster del mismo para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección asociada a la apoptosis en un paciente con necesidad del mismo.

25

11. El compuesto para su uso de la reivindicación 10, en el que la enfermedad o afección asociada con la apoptosis es una enfermedad neoplásica, formación de tumor, artritis, inflamación, enfermedad autoinmune, síndrome de inmunodeficiencia por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), una enfermedad neurodegenerativa, un síndrome mielodisplásico, un síndrome isquémico, una enfermedad hepática, alopecia, daño a la piel debido a luz UV, liquen plano, atrofia de la piel, catarata, rechazo de injerto o un trastorno hiperproliferativo premaligno o no neoplásico.

30

12. El compuesto para su uso de la reivindicación 10, en el que la enfermedad o afección asociada con la apoptosis es cáncer u otra enfermedad proliferativa.

35 13. El compuesto para su uso de una de las reivindicaciones 9 a 12 o una sal, solvato o éster del mismo, en el que el

compuesto se proporciona para administración conjunta con un agente activo o terapéutico adicional.

14. El compuesto para su uso de la reivindicación 13 o una sal, solvato o éster del mismo, en el que el agente activo o terapéutico adicional se proporciona para administración simultáneamente, secuencialmente, o separadamente con el compuesto de una de las reivindicaciones 1 a 7.

Ensayo de MTT, células SFM268

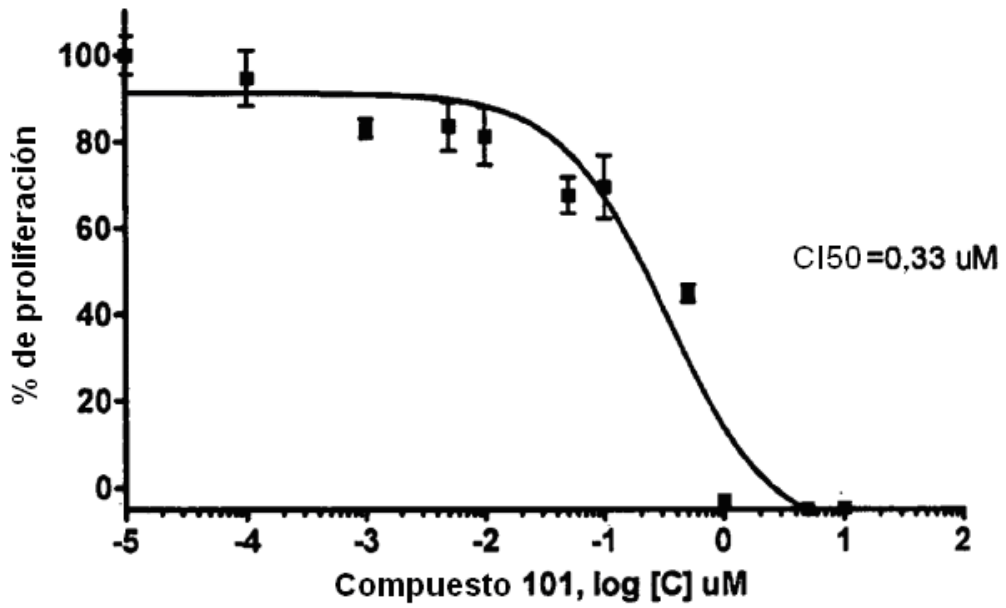


FIGURA 1A

Ensayo de MTT, células H23

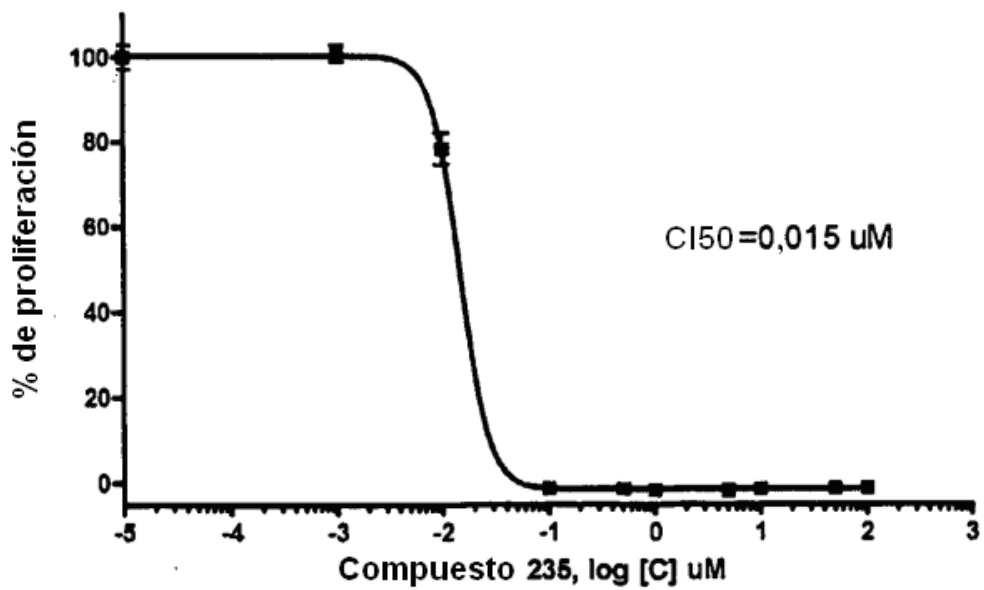


FIGURA 1B

Ensayo de MTT, H460

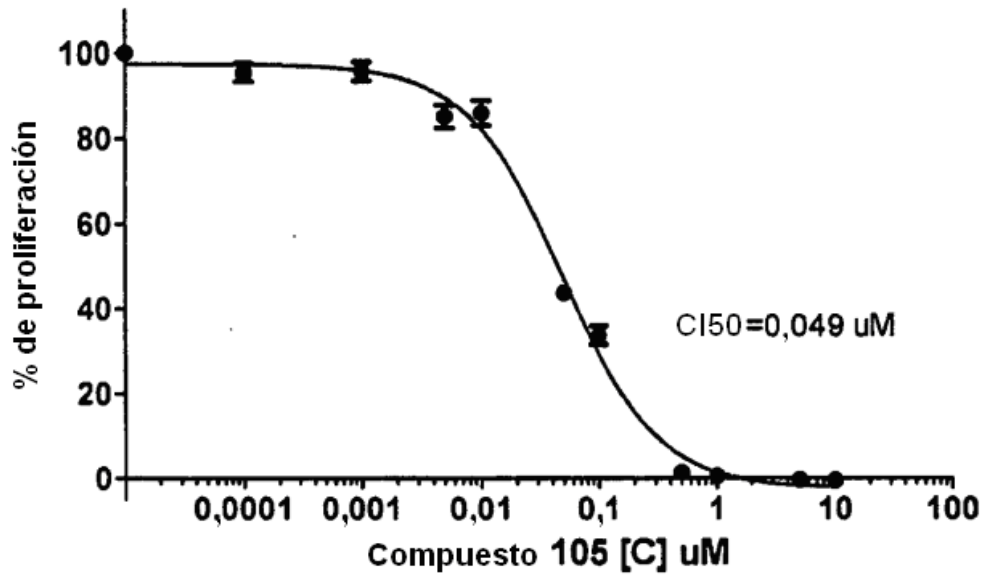


FIGURA 1C

Ensayo de MTT, c3lulas MCF-7

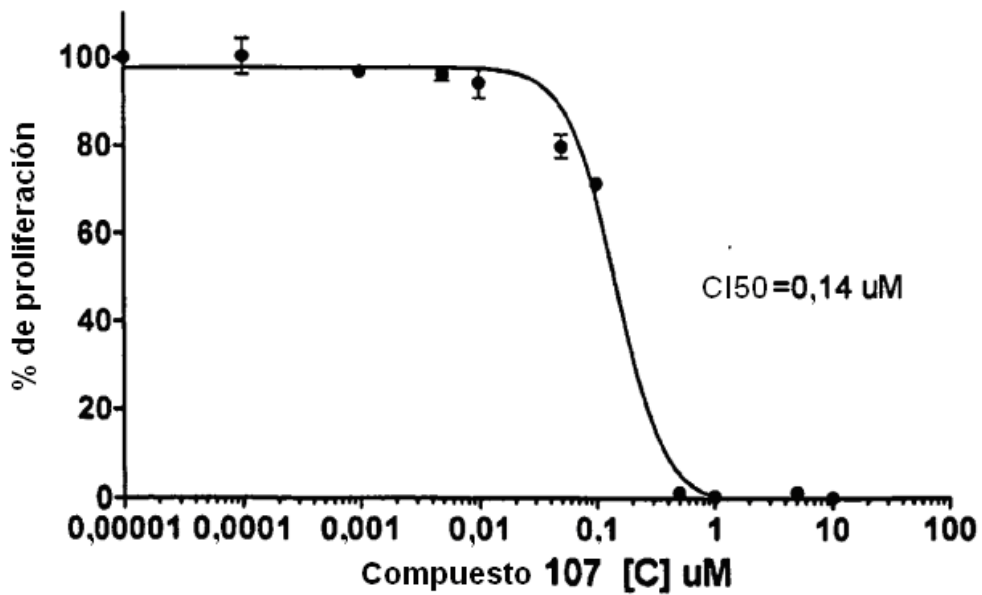


FIGURA 1D

REFERENCIAS CITADAS EN LA DESCRIPCIÓN

Esta lista de referencias citadas por el solicitante es únicamente para la comodidad del lector. No forma parte del documento de la patente europea. A pesar del cuidado tenido en la recopilación de las referencias, no se pueden excluir errores u omisiones y la EPO niega toda responsabilidad en este sentido.

Documentos de patentes citados en la descripción

- WO 0005194 A [0195]
- CN 200510055351, Yang [0197]
- US 6632616 B, Burke [0203]
- US 006165732 A [0206]
- US 007217534 B [0206]
- US 0022891 W [0206]
- US 4765539 A [0217]
- US 3845770 A [0222]
- US 3916899 A [0222]
- US 5698155 A [0226]
- US 5112598 A [0234]
- US 5556611 A [0234]

Literatura diferente de patentes citada en la descripción

- FISHER et al. *Cell*, 1994, vol. 78, 539-542 [0003]
- KROEMER et al. *Nature Med.*, 1997, vol. 6, 614-620 [0003]
- MINN et al. *Blood*, 1995, vol. 86, 1903-1910 [0003]
- DECAUDIN et al. *Cancer Res.*, 1997, vol. 57, 62-67 [0003]
- JANSEN et al. *Nat. Med.*, 1998, vol. 4, 232-234 [0003]
- HIRAOKA et al. *Cancer Sci*, 2003, vol. 94, 1021-1028 [0004]
- WONDRAK et al. *Curr Op Inv Drug*, 2007, vol. 8 (12), 1022-1037 [0004]
- *J. Mol. Evol.*, 1987, vol. 35, 351-360 [0022]
- HIGGINS; SHARP. *CABIOS*, 1989, vol. 5, 151-153 [0022]
- ALTSCHUL et al. *J. Mol. Biol.*, 1990, vol. 215, 403-410 [0022]
- ZHANG et al. *Nucleic Acid Res.*, 1998, vol. 26, 3986-3990 [0022]
- ALTSCHUL et al. *Nucleic Acid Res.*, 1997, vol. 25, 3389-33402 [0022]
- SMITH; WATERMAN. *Adv. Appl. Math.*, 1981, vol. 2, 482 [0022]
- NEEDLEMAN ; WUNSCH. *J. Mol. Biol.*, 1970, vol. 48, 443 [0022]
- PEARSON ; LIPMAN. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 1988, vol. 85, 2444 [0022]
- GREEN et al. *Protective Groups in Organic Chemistry*. Wiley, 1991 [0050]
- HARRISON et al. *Compendium of Synthetic Organic Methods*. John Wiley and Sons, vol. 1-8, 1971-1996 [0050]
- BUNDEGAARD, H. ; MOSS, J. *J. Pharm. Sci.*, 1989, vol. 78, 122-126 [0054]
- MARCH. *ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY*. Wiley, 1992 [0191]
- CAREY ; SUNDBERG. *ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY*. Plenum 1992, vol. A and B [0191]
- GREEN ; WUTS. *PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS*. Wiley, 1991, vol. 2 [0191]
- HARRISON et al. *Compendium of Synthetic Organic Methods*. John Wiley and Sons, 1971, vol. 1-8 [0191]
- *Beilstein Handbook of Organic Chemistry*. Beilstein Institute of Organic Chemistry [0191]
- FEISER et al. *Reagents for Organic Synthesis*. Wiley Interscience, vol. 1-21 [0191]
- TROST et al. *Comprehensive Organic Synthesis*. Pergamon Press, 1991 [0191]
- Theilheimer's *Synthetic Methods of Organic Chemistry*. Karger, 1991, vol. 1-45 [0191]
- MARCH. *Advanced Organic Chemistry*. Wiley Interscience, 1991 [0191]
- LAROCK. *Comprehensive Organic Transformations*. VCH Publishers, 1989 [0191]
- PAQUETTE. *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*. John Wiley & Sons, 1995 [0191]
- GREENE ; WUTS. *Protective Groups in Organic Synthesis*. Wiley Interscience, 1999 [0191]
- RADEVA et al. *Russ. J. Org. Chem.*, 2005, vol. 41 (6), 907-909 [0193]
- HAY et al. *J. Med Chem.*, 2007, vol. 50, 6292-6404 [0196]
- VERSCHOYLE et al. *British J. Cancer*, 1999, vol. 80 (2), 96 [0216]
- LANGER. *Science*, 1990, vol. 249, 1527-1533 [0218] [0223]
- TREAT et al. *Liposomes in the Therapy of Infectious Disease and Cancer*. Liss, 1989, 353-365 [0218]
- *Liposomes in the Therapy of Infectious Disease and Cancer*. Liss, 1989, 353-365 [0218]
- SEFTON. *CRC Crit Ref Biomed Eng.*, 1987, vol. 14, 201 [0219]
- SAUDEK et al. *N. Engl. J Med.*, 1989, vol. 321, 574 [0219]
- *Medical Applications of Controlled Release*. CRC Pres, 1974 [0220]
- *Controlled Drug Bioavailability. Drug Product Design and Performance*. Wiley, 1984 [0220]
- RANGER ; PEPPAS. *J Macromol. Sci. Rev. Macromol Chem.*, 1983, vol. 23, 61 [0220]

- **LEVY et al.** *Science*, 1985, vol. 228, 190 [0220]
- **DURING et al.** *Ann. Neurol.*, 1989, vol. 25, 351 [0220]
- **HOWARD et al.** *J. Neurosurg.*, 1989, vol. 71, 105 [0220]
- **ALDERMAN.** *Int. J. Pharm. Tech. & Prod. Mfr.*, 1984, vol. 5 (3), 1-9 [0220]
- **BAMBA et al.** *Int. J. Pharm.*, 1979, vol. 2, 307 [0220]
- **VERMA et al.** *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 2000, vol. 26, 695-708 [0222]
- **GOODSON.** *Medical Applications of Controlled Release*, 1984, vol. 2, 115-138 [0223]
- Remington: The Science and Practice of Pharmacy. Philadelphia College of Pharmacy and Science. 2000 [0226]
- **MOSMAN T. et al.** *J. Immunol. Meth.*, 1983, vol. 65, 55-63 [0247]
- **ALLEY MC et al.** *Cancer Research*, 1988, vol. 48, 589-601 [0247]
- **CHOU ; TALALAY.** *Adv Enzyme Regul*, 1984, vol. 22, 27-55 [0251]