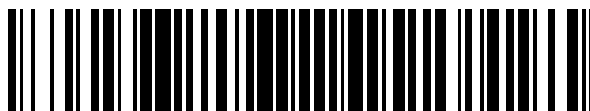


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 677 480**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4725 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

C07D 401/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.08.2013 PCT/US2013/054525**

87 Fecha y número de publicación internacional: **20.02.2014 WO14028381**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.08.2013 E 13829336 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.04.2018 EP 2882439**

54 Título: **Agentes que inducen apoptosis**

30 Prioridad:

13.08.2012 US 201261682370 P

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

02.08.2018

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**JUDD, ANDREW S.;
SOUERS, ANDREW J. y
TAO, ZHI-FU**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 677 480 T3

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

DESCRIPCIÓN

Agentes que inducen apoptosis

5 Campo de la invención

[0001] Esta invención se refiere a compuestos que inhiben la actividad de las proteínas antiapoptóticas Bcl-xL, a composiciones que contienen los compuestos, y a métodos de tratar enfermedades durante las cuales se expresan las proteínas antiapoptóticas Bcl-xL.

10

Antecedentes de la invención

[0002] La apoptosis se reconoce como un proceso biológico esencial para la homeostasia tisular de todas las especies vivas. En los mamíferos en particular, se ha demostrado que regula el desarrollo embrionario temprano. Más adelante en la vida, la muerte celular es un mecanismo predeterminado mediante el cual se eliminan las células potencialmente peligrosas (por ejemplo, células que portan defectos cancerosos). Se han descubierto varias vías apoptóticas y una de las más importantes implica a la familia de proteínas Bcl-2, que son reguladoras clave de la vía mitocondrial (también denominada "intrínseca") de la apoptosis. Véase, Danial, N.N. y Korsmeyer, S.J. Cell (2004) 116, 205-219. Los dominios de homología estructural BH1, BH2, BH3 y BH4 son característicos de esta familia de proteínas. La familia de proteínas Bcl-2 se puede clasificar además en tres subfamilias dependiendo de cuántos de los dominios de homología contiene cada proteína y de su actividad biológica (es decir, si tiene función pro o antiapoptótica).

[0003] El primer subgrupo contiene proteínas que tienen los 4 dominios de homología, es decir, BH1, BH2, BH3 y BH4. Su efecto general es antiapoptótico, es decir, preservar una célula de un proceso de muerte celular. Las proteínas tales como, por ejemplo, Bcl-2, Bcl-w, Bcl-xL, Mcl-1 y Bfl-1/A1 son miembros de este primer subgrupo. Las proteínas que pertenecen al segundo subgrupo contienen los tres dominios de homología BH1, BH2 y BH3, y tienen un efecto proapoptótico. Las dos principales proteínas representativas de este segundo subgrupo son Bax y Bak. Finalmente, el tercer subgrupo está compuesto por proteínas que contienen solo el dominio BH3 y los miembros de este subgrupo se denominan generalmente "proteínas sólo BH3". Su efecto biológico sobre la célula es proapoptótico. Bim, Bid, Bad, Bik, Noxa, Hrk, Bmf y Puma son ejemplos de esta tercera subfamilia de proteínas. El mecanismo exacto por el cual las proteínas de la familia Bcl-2 regulan la muerte celular aún no se conoce del todo y la comprensión de este mecanismo es un área activa de investigación en la comunidad científica. En una hipótesis de regulación de la muerte celular por proteínas de la familia Bcl-2, las proteínas sólo BH3 se clasifican además como proteínas "activadoras" (por ej., Bim y Bid) o "sensibilizadoras" (por ej., Bad, Bik, Noxa, Hrk, Bmf y Puma) dependiendo de su función reguladora.

[0004] La clave para la homeostasia tisular es lograr el delicado equilibrio en las interacciones entre los tres subgrupos de proteínas en las células. Estudios recientes han intentado dilucidar los mecanismos mediante los cuales los subgrupos proapoptóticos y antiapoptóticos de las proteínas de la familia Bcl-2 interactúan para permitir que una célula experimente la muerte celular programada. Después de recibir señales intracelulares o extracelulares en las células, se produce la activación postraduccional o transcripcional de proteínas sólo BH3. Las proteínas sólo BH3 son los inductores primarios de una cascada apoptótica que incluye, como un paso, la activación de las proteínas proapoptóticas Bax y Bak en la membrana mitocondrial en las células. Luego de la activación de Bax y/o Bak que ya están ancladas a la membrana mitocondrial o migran a esta membrana, Bax y/o Bak se oligomerizan para producir la permeabilización de la membrana externa mitocondrial (MOMP), la liberación del citocromo C y la activación posterior de caspasas efectoras, para finalmente dar como resultado la apoptosis celular. Algunos investigadores plantean la hipótesis de que ciertas proteínas sólo BH3 (por ej., Puma, Bim, Bid) son "activadoras" en el sentido de que estas proteínas involucran directamente a las proteínas proapoptóticas Bax y Bak para iniciar la MOMP, mientras que otras proteínas sólo BH3 (por ej., Bad, Bik y Noxa) son "sensibilizadoras" e inducen la oligomerización de Bax y Bak indirectamente uniéndose a proteínas antiapoptóticas (por ej., Bcl-2, Bcl-xL, Bcl-w, Mcl-1) y desplazando y "liberando" las proteínas sólo BH3 "activadoras", que posteriormente se unen y activan las proteínas proapoptóticas (p. ej., Bax, Bak) para inducir la muerte celular. Otros investigadores sugieren que las proteínas antiapoptóticas involucran y secuestran directamente a Bax y Bak y todas las proteínas sólo BH3 regulan esta interacción uniéndose a proteínas antiapoptóticas (por ej., Bcl-2, Bcl-xL, Bcl-w, Mcl-1) lo que resulta en la liberación de Bax y Bak. Véase, Adams, J.M. y Cory S. Oncogene (2007) 26, 1324-1337; Willis, S.N. et al. Science (2007) 315, 856-859. Aunque las interacciones exactas a través de las cuales las proteínas de la familia Bcl-2 anti y proapoptóticas regulan la apoptosis permanecen bajo debate, existe un gran cuerpo de evidencia científica para mostrar que los compuestos que inhiben la unión de proteínas sólo BH3 a las proteínas antiapoptóticas de la familia Bcl-2 promueven la apoptosis en las células.

[0005] Las vías apoptóticas desreguladas se han implicado en la patología de muchas enfermedades importantes tales como afecciones neurodegenerativas (aumento de la apoptosis), tales como, por ejemplo, la enfermedad de Alzheimer; y enfermedades proliferativas (disminución de la apoptosis) tales como, por ejemplo, cáncer,

enfermedades autoinmunitarias y afecciones protrombóticas.

[0006] En un aspecto, la implicación de que la apoptosis regulada por disminución (y más particularmente la familia de proteínas Bcl-2) está involucrada en la aparición de una neoplasia cancerosa ha revelado una forma novedosa de atacar esta enfermedad aún elusiva. La investigación ha demostrado, por ejemplo, que las proteínas antiapoptóticas, Bcl-2 y Bcl-xL, se sobreexpresan en muchos tipos de células cancerosas. Véase, Zhang J.Y., Nature Reviews/Drug Discovery, (2002) 1, 101; Kirkin, V. et al. Biochimica et Biophysica Acta (2004) 1644, 229-249; y Amundson, S.A. et al. Cancer Research (2000) 60, 6101-6110. El efecto de esta desregulación es la supervivencia de células alteradas que de otro modo habrían sufrido apoptosis en condiciones normales. Se piensa que la repetición de estos defectos asociados con la proliferación no regulada es el punto de partida de la evolución cancerosa. Además, la investigación ha demostrado que las proteínas sólo BH3 pueden actuar como supresores tumorales cuando se expresan en animales enfermos.

[0007] Estos hallazgos, así como muchos otros, han hecho posible el surgimiento de nuevas estrategias en el descubrimiento de fármacos para atacar el cáncer. Si una molécula pequeña que pudiera simular el efecto de las proteínas sólo BH3 fuera capaz de entrar en la célula y superar la sobreexpresión de la proteína antiapoptótica, entonces podría ser posible restablecer el proceso apoptótico. Esta estrategia puede tener la ventaja de que puede aliviar el problema de la resistencia a los fármacos, que generalmente es consecuencia de la desregulación apoptótica (supervivencia anómala).

[0008] Los investigadores también han demostrado que las plaquetas también contienen la maquinaria apoptótica necesaria (por ej., Bax, Bak, Bcl-xL, Bcl-2, citocromo c, caspasa-9, caspasa-3 y APAF-1) para ejecutar la muerte celular programada a través de la vía apoptótica intrínseca. Aunque la producción de plaquetas circulantes es un proceso fisiológico normal, varias enfermedades son causadas o exacerbadas por el exceso de plaquetas o la activación indeseada de las mismas. Lo anterior sugiere que los agentes terapéuticos capaces de inhibir las proteínas antiapoptóticas en las plaquetas y reducir el número de plaquetas en los mamíferos pueden ser útiles en el tratamiento de afecciones protrombóticas y enfermedades que se caracterizan por un exceso de plaquetas o una activación indeseada de las mismas.

[0009] Hemos desarrollado una clase de miméticos de molécula pequeña de las proteínas sólo BH3, a saber, ABT-737 y ABT-263, que se unen fuertemente a un subconjunto de proteínas antiapoptóticas Bcl-2, que incluyen Bcl-2, Bcl-w y Bcl-xL, pero solo débilmente a Mcl-1 y A1, y exhiben citotoxicidad basada en el mecanismo. Estos compuestos se probaron en estudios en animales y demostraron la actividad citotóxica en ciertos modelos de xenoinjertos como únicos agentes, así como también potenciaron los efectos de varios agentes quimioterapéuticos en otros modelos de xenoinjerto cuando se usaron en combinación. Véase, Tse, C. et al. Cancer Res (2008) 68, 3421-3428; y van Delft, M.F. et al. Cancer Cell (2006) 10, 389-399. Estos estudios *in vivo* sugieren la utilidad potencial de los inhibidores de las proteínas antiapoptóticas de la familia Bcl-2 para el tratamiento de enfermedades que implican una vía apoptótica desregulada.

[0010] Los niveles de expresión natural de los miembros de la familia de proteínas antiapoptóticas Bcl-2 varían en diferentes tipos de células. Por ejemplo, en las plaquetas jóvenes, la proteína Bcl-xL se expresa mucho y juega un papel importante en la regulación de la muerte celular (duración de la vida) de las plaquetas. Además, en ciertos tipos de células cancerosas, la supervivencia de las células cancerosas se atribuye a la desregulación de la vía apoptótica causada por la sobreexpresión de uno o más miembros de la familia de proteínas antiapoptóticas Bcl-2. En vista del importante papel de la familia de proteínas Bcl-2 en la regulación de la apoptosis tanto en células cancerosas como normales (es decir, no cancerosas) y la variabilidad reconocida del tipo intercelular de la expresión de proteínas de la familia Bcl-2, es ventajoso tener un inhibidor de molécula pequeña que se dirija selectivamente y preferentemente se una a un tipo o un subconjunto de proteína(s) antiapoptótica(s) Bcl-2, por ejemplo, a un miembro de la familia Bcl-2 antiapoptótico que se sobreexpresa en un cierto tipo de cáncer. Un compuesto selectivo de ese tipo también puede conferir ciertas ventajas en el entorno clínico, proporcionando, por ejemplo, la flexibilidad para elegir un régimen de dosificación, un menor efecto tóxico sobre la diana en células normales, entre otros (por ej., se ha observado linfopenia en ratones deficientes en Bcl-2). Véase, Nakayama, K. et al. PNAS (1994) 91, 3700-3704.

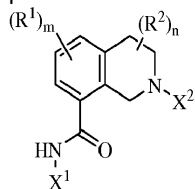
[0011] WO2010080503 estipula compuestos heterocíclicos, composiciones farmacéuticas y métodos para usar dichos compuestos en el tratamiento de enfermedades y afecciones caracterizadas por la expresión o sobreexpresión de las proteínas antiapoptóticas Bcl-2, por ej. de las proteínas antiapoptóticas Bcl-xL.

[0012] WO2010138588 y WO2010065824 dan a conocer compuestos que inhiben la actividad de las proteínas antiapoptóticas Bcl-2, composiciones que contienen los compuestos y métodos de tratamiento de enfermedades durante las cuales se expresa la proteína antiapoptótica Bcl-2.

[0013] En vista de lo anterior, existe la necesidad en el área de agentes terapéuticos de moléculas pequeñas que pueden inhibir selectivamente la actividad de un tipo o subconjunto de proteínas antiapoptóticas Bcl-2, por ejemplo de la proteína antiapoptótica Bcl-xL. La presente invención satisface al menos esta necesidad.

Resumen de la divulgación actual

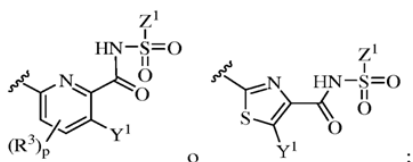
[0014] Un aspecto de la presente divulgación se refiere a compuestos y a sus sales farmacéuticamente aceptables, que son inhibidores de las proteínas antiapoptóticas Bcl-xL, los compuestos tienen la fórmula (I)



Formula (I)

donde

X^1 es heteroarilo; opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro R^4 ;
 X^2 es



Y^1 es hidrógeno, $(CH_2)_tR^5$, $(CH_2)_tOR^5$, $(CH_2)_tNHR^5$, $(CH_2)_tN(R^5)_2$ o $(CH_2)_tSR^5$;

R^1 , cada vez que aparece, se elige independientemente del grupo que consiste en halo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alqueno, C_{2-6} alquino y C_{1-6} haloalquilo;

R^2 , cada vez que aparece, se elige independientemente del grupo que consiste en deuterio, halo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alqueno, C_{2-6} alquino y C_{1-6} haloalquilo;

dos R^2 que están unidos al mismo átomo de carbono, junto con dicho átomo de carbono, forman opcionalmente un anillo elegido del grupo que consiste en heterocicloalquilo, heterocicloalqueno, cicloalquilo y cicloalqueno;

R^3 , cada vez que aparece, se elige independientemente del grupo que consiste en halo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alqueno, C_{2-6} alquino y C_{1-6} haloalquilo;

R^4 , cada vez que aparece, se elige independientemente del grupo que consiste en NR^6R^7 , OR^6 , CN , NO_2 , halógeno, $C(O)OR^6$, $C(O)NR^6R^7$, $NR^6C(O)R^7$, $NR^6S(O)_2R^8$, $NR^6S(O)R^8$, $S(O)_2R^8$, $S(O)R^8$ y R^8 ;

R^5 es arilo o heterociclo; opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes elegidos independientemente del grupo que consiste en R^9 , OR^9 , SR^9 , $S(O)R^9$, SO_2R^9 , $C(O)R^9$, $CO(O)R^9$, $OC(O)R^9$, $OC(O)OR^9$, NH_2 , NHR^9 , $N(R^9)_2$, $NHC(O)R^9$, $NR^9C(O)R^9$, $NHS(O)_2R^9$, $NR^9S(O)_2R^9$, $NHC(O)OR^9$, $NR^9C(O)OR^9$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^9$, $NHC(O)N(R^9)_2$, $NR^9C(O)NHR^9$, $NR^9C(O)N(R^9)_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^9$, $C(O)N(R^9)_2$, $C(O)NHOH$, $C(O)NHOR^9$, $C(O)NHSO_2R^9$, $C(O)NR^9SO_2R^9$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^9 , $SO_2N(R^9)_2$, $CO(O)H$, $C(O)H$, OH , CN , N_3 , NO_2 , F , Cl , Br y I ;

R^6 y R^7 , cada vez que aparecen, se eligen independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, C_{1-4} alquilo, C_{2-4} alqueno, C_{2-4} alquino y $(CH_2)_{1-4}$ fenilo;

R^8 , cada vez que aparece, se elige independientemente del grupo que consiste en C_{1-4} alquilo, C_{2-4} alqueno, C_{2-4} alquino y C_{1-4} haloalquilo;

R^6 y R^7 , o R^6 y R^8 , cada vez que aparecen, junto con el átomo al cual cada uno está unido, se combinan opcionalmente para formar un heterociclo;

R^9 , cada vez que aparece, se elige independientemente del grupo que consiste en C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alqueno, C_{2-6} alquino y C_{1-6} haloalquilo;

t es 1, 2 o 3;

m es 0, 1, 2 o 3;

n es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

p es 0, 1 o 2;

Z^1 es arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo o heterocicloalqueno;

donde Z^1 no está sustituido o está sustituido con uno o dos o tres o cuatro o cinco sustituyentes R^{10} , OR^{10} , SR^{10} , $S(O)R^{10}$, SO_2R^{10} , $C(O)R^{10}$, $C(O)OR^{10}$, $OC(O)R^{10}$, NHR^{10} , $N(R^{10})_2$, $C(N)C(O)R^{10}$, $C(O)NHR^{10}$, $C(O)N(R^{10})_2$, $C(O)NHOH$, $C(O)NHOR^{10}$, $C(O)NHSO_2R^{10}$, $NHC(O)R^{10}$, $NR^{10}C(O)R^{10}$, $NHC(O)OR^{10}$, $NR^{10}C(O)OR^{10}$, $NR^{10}C(O)NHR^{10}$, $NR^{10}C(O)N(R^{10})_2$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{10}$, $NHC(O)N(R^{10})_2$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^{10} , $SO_2N(R^{10})_2$, $NHS(O)R^{10}$, $NHSO_2R^{10}$, $NR^{10}SO_2R^{10}$, $NHSO_2NHR^{10}$, $N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^{10}$, (O) , NH_2 , NO_2 , N_3 , OH , F , Cl , Br , I , CN , CF_3 , OCF_3 , CF_2CF_3 , OCF_2CF_3 , $C(O)H$, $C(O)OH$, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^{10}$, $C(N)N(R^{10})_2$, $CNOH$, $CNOCH_3$ o $C(O)NH_2$ elegidos independientemente;

R¹⁰ es R¹¹, R¹², R¹³ o R¹⁴;

R¹¹ es arilo;

R¹² es heteroarilo;

R¹³ es cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo;

5 R¹⁴ es alquilo, alquenilo o alquinilo, cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con uno o dos o tres sustituyentes R^{15D}, NC(R^{15A})(R^{15B}), R¹⁵, OR¹⁵, SR¹⁵, S(O)R¹⁵, SO₂R¹⁵, NHR¹⁵, N(R¹⁵)₂, C(O)R¹⁵, C(O)NH₂, C(O)NHR¹⁵, C(O)N(R¹⁵)₂, NHC(O)R¹⁵, NR¹⁵C(O)R¹⁵, NHSO₂R¹⁵, NHC(O)OR¹⁵, SO₂NH₂, SO₂NHR¹⁵, SO₂N(R¹⁵)₂, NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR¹⁵, NHC(O)CH(CH₃)NHC(O)CH(CH₃)NH₂, NHC(O)CH(CH₃)NHC(O)CH(CH₃)NHR¹⁵, OH, (O), C(O)OH, N₃, CN, NH₂, CF₃, CF₂CF₃, F, Cl, Br o I elegidos independientemente;

R^{15A} y R^{15B} son alquilos elegidos independientemente o, junto con el átomo de N al cual están unidos, R^{15C};

R^{15C} es aziridin-1-ilo, azetidin-1-ilo, pyrrolidin-1-ilo o piperidin-1-ilo, cada uno con un resto CH₂ sin reemplazar o reemplazado con O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ o NH;

15 R^{15D} es C₂-C₅-espiroalquilo, cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con OH, (O), N₃, CN, CF₃, CF₂CF₃, F, Cl, Br, I, NH₂, NH(CH₃) o N(CH₃)₂;

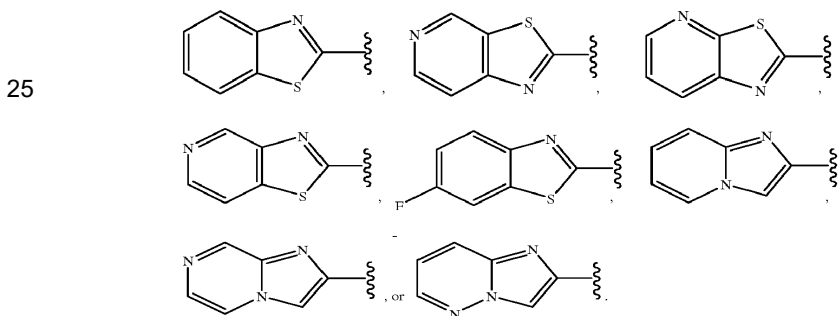
R¹⁵ es R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸ o R¹⁹;

R¹⁶ es arilo;

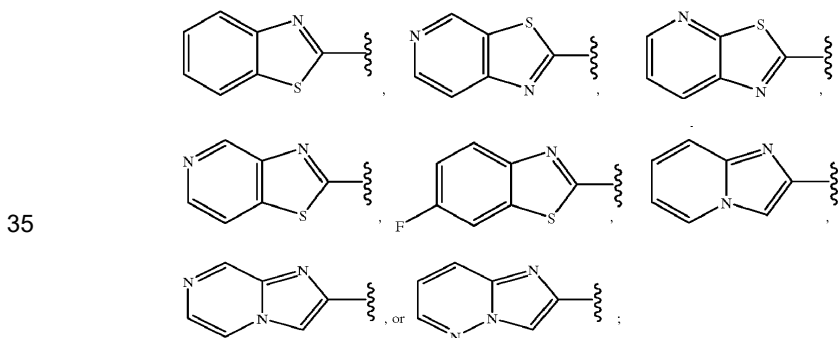
R¹⁷ es heteroarilo;

R¹⁸ es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo; y

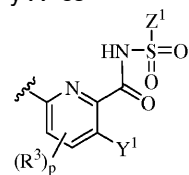
20 R¹⁹ es alquilo. En otro aspecto de la divulgación de fórmula (I), X¹ es benzo[d]tiazolilo, tiazolo[5,4-b]piridinilo, tiazolo[4,5-c]piridinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, tiazolo[5,4-c]piridinilo, tiazolo[4,5-b]piridinilo, imidazo[1,2-a]pirazinilo, o imidazo[1,2-b]piridazinilo, que están opcionalmente sustituidos con uno, dos, tres o cuatro R⁴. En otro aspecto de la divulgación de fórmula (I), X¹ es



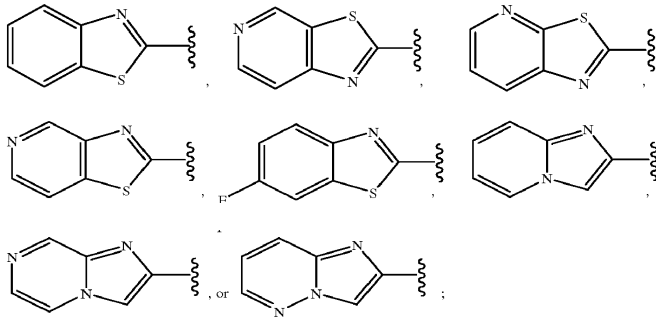
En otro aspecto de la divulgación de fórmula (I), X¹ es



y X² es

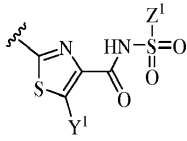


En otro aspecto de la divulgación de fórmula (I), X¹ es



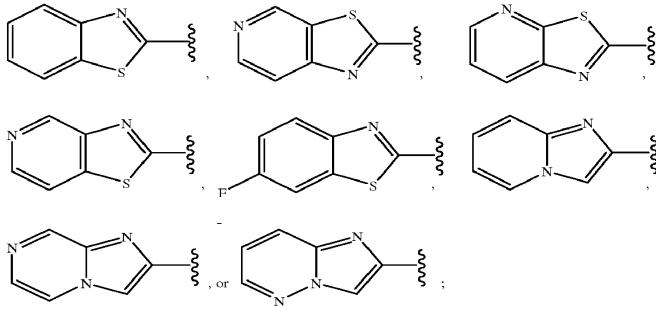
5

y X² es



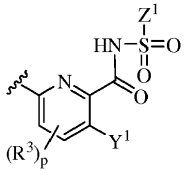
10

En otro aspecto de la divulgación de fórmula (I), X¹ es



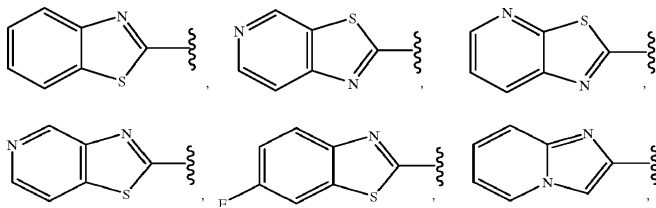
15

X² es



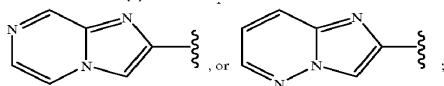
20

e Y¹ es hidrógeno. En otro aspecto de la divulgación



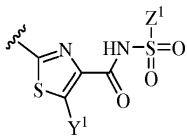
25

de fórmula (I), X¹ es



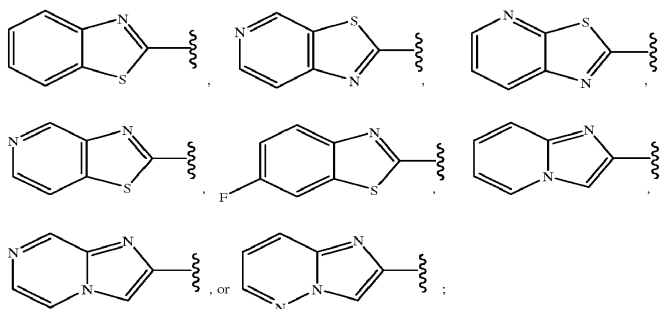
30

X² es



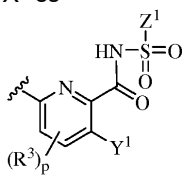
e Y¹ es hidrógeno. En otro aspecto de la divulgación de fórmula (I), X¹ es

5



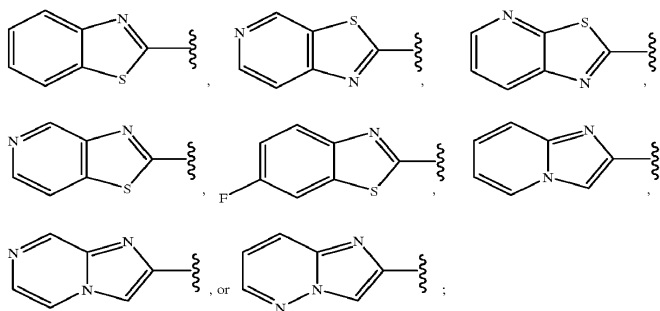
X² es

10



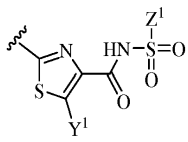
Y¹ es (CH₂)_tR⁵; R⁵ es arilo; y t es 1, 2 o 3. En otro aspecto de la divulgación de fórmula (I), X¹ es

15



20

X² es



25

Y¹ es (CH₂)_tR⁵; R⁵ es arilo; y t es 1, 2 o 3. En otro aspecto de la divulgación de fórmula (I), Z¹ es fenilo sustituido o sin sustituir. En otro aspecto de la divulgación de fórmula (I), Z¹ es fenilo; y Z¹ está sustituido con NHR¹⁰ y SO₂CF₃, SO₂CF₂Cl, CF₃, NO₂ o F.

Resumen de la invención

30

[0015] Una primera realización de la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), elegido del grupo que consiste en

35

- N-(1,3-benzotiazol-2-il)-2-(4-[[4-[(2R)-4-(dimetilamino)-1-(fenilsulfanil)butan-2-il]amino]-3-nitrofenil]sulfonil]carbamoil)-1,3-tiazol-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida;
- N-(1,3-benzotiazol-2-il)-2-(4-[[4-[(2R)-4-(morfolin-4-il)-1-(fenilsulfanil)butan-2-il]amino]-3-[[trifluorometil]sulfonil]fenil]sulfonil]carbamoil)-1,3-tiazol-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida;
- N-(1,3-benzotiazol-2-il)-2-(6-[[4-[(2R)-4-(morfolin-4-il)-1-(fenilsulfanil)butan-2-il]amino]-3-[[trifluorometil]sulfonil]fenil]sulfonil]carbamoil)piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida;
- N-(1,3-benzotiazol-2-il)-2-[6-[[4-[[3-(dimetilamino)propil]amino]-3-nitrofenil]sulfonil]carbamoil]-5-(3-fenilpropil)piridin-2-il]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida (no cubierta por la invención según se reivindica);
- N-(1,3-benzotiazol-2-il)-2-[6-[[4-[[3-(dimetilamino)propil]amino]-3-[[trifluorometil]sulfonil]fenil]sulfonil]carbamoil]-5-(3-fenilpropil)piridin-2-il]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-

40

- 2-(6-{{(4-{{(2R)-4-(dimetilamino)-1-(fenilsulfanil)butan-2-il]amino}-3-
 [(trifluorometil)sulfonil]fenil)sulfonil]carbamoil}piridin-2-il)-N-([1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)-1,2,3,4-
 tetraidroisoquinolina-8-carboxamida;
- 5 2-(4-{{(4-{{(2R)-4-(dimetilamino)-1-(fenilsulfanil)butan-2-il]amino}-3-
 [(trifluorometil)sulfonil]fenil)sulfonil]carbamoil}-1,3-tiazol-2-il)-N-([1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)-1,2,3,4-
 tetraidroisoquinolina-8-carboxamida;
- 10 2-(6-{{(4-{{(2R)-4-(dimetilamino)-1-(fenilsulfanil)butan-2-il]amino}-3-
 [(trifluorometil)sulfonil]fenil)sulfonil]carbamoil}piridin-2-il)-N-([1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-1,2,3,4-
 tetraidroisoquinolina-8-carboxamida;
- 15 2-(4-{{(4-{{(2R)-4-(dimetilamino)-1-(fenilsulfanil)butan-2-il]amino}-3-
 [(trifluorometil)sulfonil]fenil)sulfonil]carbamoil}-1,3-tiazol-2-il)-N-([1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-1,2,3,4-
 tetraidroisoquinolina-8-carboxamida;
- 20 2-(6-{{(4-{{(2R)-4-(dimetilamino)-1-(fenilsulfanil)butan-2-il]amino}-3-
 [(trifluorometil)sulfonil]fenil)sulfonil]carbamoil}piridin-2-il)-N-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-1,2,3,4-
 tetraidroisoquinolina-8-carboxamida;
- 25 2-(4-{{(4-{{(2R)-4-(dimetilamino)-1-(fenilsulfanil)butan-2-il]amino}-3-
 [(trifluorometil)sulfonil]fenil)sulfonil]carbamoil}-1,3-tiazol-2-il)-N-(imidazo[1,2-a]pirazin-2-il)-1,2,3,4-
 tetraidroisoquinolina-8-carboxamida;
- 30 2-(6-{{(4-{{(2R)-4-(dimetilamino)-1-(fenilsulfanil)butan-2-il]amino}-3-
 [(trifluorometil)sulfonil]fenil)sulfonil]carbamoil}piridin-2-il)-N-(imidazo[1,2-b]piridazin-2-il)-1,2,3,4-
 tetraidroisoquinolina-8-carboxamida;
- 35 2-(4-{{(4-{{(2R)-4-(dimetilamino)-1-(fenilsulfanil)butan-2-il]amino}-3-
 [(trifluorometil)sulfonil]fenil)sulfonil]carbamoil}-1,3-tiazol-2-il)-N-(imidazo[1,2-b]piridazin-2-il)-1,2,3,4-
 tetraidroisoquinolina-8-carboxamida;
- 40 2-(6-{{(4-{{(2R)-4-(dimetilamino)-1-(fenilsulfanil)butan-2-il]amino}-3-
 [(trifluorometil)sulfonil]fenil)sulfonil]carbamoil}piridin-2-il)-N-(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)-1,2,3,4-
 tetraidroisoquinolina-8-carboxamida;
- 45 2-(4-{{(4-{{(2R)-4-(dimetilamino)-1-(fenilsulfanil)butan-2-il]amino}-3-
 [(trifluorometil)sulfonil]fenil)sulfonil]carbamoil}-1,3-tiazol-2-il)-N-(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)-1,2,3,4-
 tetraidroisoquinolina-8-carboxamida;
- 50 N-(1,3-benzotiazol-2-il)-2-(6-{{(3-{{[cloro(difluoro)metil]sulfonil}-4-{{(2R)-4-(morfolin-4-il)-1-(fenilsulfanil)butan-
 2-il]amino}fenil)sulfonil]carbamoil}piridin-2-il)-1,2,3,4-tetraidroisoquinolina-8-carboxamida;
- 55 N-(1,3-benzotiazol-2-il)-2-(4-{{(3-{{[cloro(difluoro)metil]sulfonil}-4-{{(2R)-4-(morfolin-4-il)-1-(fenilsulfanil)butan-
 2-il]amino}fenil)sulfonil]carbamoil}-1,3-tiazol-2-il)-1,2,3,4-tetraidroisoquinolina-8-carboxamida;
- 60 2-(6-{{(3-{{[cloro(difluoro)metil]sulfonil}-4-{{(2R)-4-(morfolin-4-il)-1-(fenilsulfanil)butan-2-
 il]amino}fenil)sulfonil]carbamoil}piridin-2-il)-N-([1,3]tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-1,2,3,4-tetraidroisoquinolina-8-
 carboxamida;
- 2-(4-{{(3-{{[cloro(difluoro)metil]sulfonil}-4-{{(2R)-4-(morfolin-4-il)-1-(fenilsulfanil)butan-2-
 il]amino}fenil)sulfonil]carbamoil}-1,3-tiazol-2-il)-N-([1,3]tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-1,2,3,4-
 tetraidroisoquinolina-8-carboxamida;
- 2-(6-{{(3-{{[cloro(difluoro)metil]sulfonil}-4-{{(2R)-4-(morfolin-4-il)-1-(fenilsulfanil)butan-2-
 il]amino}fenil)sulfonil]carbamoil}piridin-2-il)-N-([1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)-1,2,3,4-tetraidroisoquinolina-8-
 carboxamida;
- 2-(4-{{(3-{{[cloro(difluoro)metil]sulfonil}-4-{{(2R)-4-(morfolin-4-il)-1-(fenilsulfanil)butan-2-
 il]amino}fenil)sulfonil]carbamoil}-1,3-tiazol-2-il)-N-([1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)-1,2,3,4-tetraidroisoquinolina-
 8-carboxamida;
- 2-(6-{{(3-{{[cloro(difluoro)metil]sulfonil}-4-{{(2R)-4-(morfolin-4-il)-1-(fenilsulfanil)butan-2-
 il]amino}fenil)sulfonil]carbamoil}piridin-2-il)-N-([1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-1,2,3,4-tetraidroisoquinolina-8-
 carboxamida;
- 2-(4-{{(3-{{[cloro(difluoro)metil]sulfonil}-4-{{(2R)-4-(morfolin-4-il)-1-(fenilsulfanil)butan-2-
 il]amino}fenil)sulfonil]carbamoil}-1,3-tiazol-2-il)-N-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-1,2,3,4-tetraidroisoquinolina-8-
 carboxamida;
- 2-(4-{{(3-{{[cloro(difluoro)metil]sulfonil}-4-{{(2R)-4-(morfolin-4-il)-1-(fenilsulfanil)butan-2-
 il]amino}fenil)sulfonil]carbamoil}-1,3-tiazol-2-il)-N-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-1,2,3,4-tetraidroisoquinolina-8-
 carboxamida;

2-(6-{{(4-{{(2R)-4-(dimetilamino)-1-fenoxibutan-2-il}amino)-3-nitrofenil}sulfonil}carbamoil}piridin-2-il)-N-
 ([1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida;
 2-(4-{{(4-{{(2R)-4-(dimetilamino)-1-fenoxibutan-2-il}amino)-3-nitrofenil}sulfonil}carbamoil}-1,3-tiazol-2-il)-N-
 ([1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida;
 5 2-(6-{{(4-{{(2R)-4-(dimetilamino)-1-fenoxibutan-2-il}amino)-3-nitrofenil}sulfonil}carbamoil}piridin-2-il)-N-
 ([1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida;
 2-(4-{{(4-{{(2R)-4-(dimetilamino)-1-fenoxibutan-2-il}amino)-3-nitrofenil}sulfonil}carbamoil}-1,3-tiazol-2-il)-N-
 ([1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida;
 10 2-(6-{{(4-{{(2R)-4-(dimetilamino)-1-fenoxibutan-2-il}amino)-3-nitrofenil}sulfonil}carbamoil}piridin-2-il)-N-
 (imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida;
 2-(4-{{(4-{{(2R)-4-(dimetilamino)-1-fenoxibutan-2-il}amino)-3-nitrofenil}sulfonil}carbamoil}-1,3-tiazol-2-il)-N-
 (imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida;
 2-(6-{{(4-{{(2R)-4-(dimetilamino)-1-fenoxibutan-2-il}amino)-3-nitrofenil}sulfonil}carbamoil}piridin-2-il)-N-
 (imidazo[1,2-a]pirazin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida;
 15 2-(4-{{(4-{{(2R)-4-(dimetilamino)-1-fenoxibutan-2-il}amino)-3-nitrofenil}sulfonil}carbamoil}-1,3-tiazol-2-il)-N-
 (imidazo[1,2-a]pirazin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida;
 2-(6-{{(4-{{(2R)-4-(dimetilamino)-1-fenoxibutan-2-il}amino)-3-nitrofenil}sulfonil}carbamoil}piridin-2-il)-N-
 (imidazo[1,2-b]piridazin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida;
 2-(4-{{(4-{{(2R)-4-(dimetilamino)-1-fenoxibutan-2-il}amino)-3-nitrofenil}sulfonil}carbamoil}-1,3-tiazol-2-il)-N-
 (imidazo[1,2-b]piridazin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida;
 20 2-(6-{{(4-{{(2R)-4-(dimetilamino)-1-fenoxibutan-2-il}amino)-3-nitrofenil}sulfonil}carbamoil}piridin-2-il)-N-(6-
 fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida;
 2-(4-{{(4-{{(2R)-4-(dimetilamino)-1-fenoxibutan-2-il}amino)-3-nitrofenil}sulfonil}carbamoil}-1,3-tiazol-2-il)-N-(6-
 fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida;
 25 N-(1,3-benzotiazol-2-il)-2-(6-{{(6-{{(2R)-4-(dimetilamino)-1-(fenilsulfanil)butan-2-il}amino)-5-nitropiridin-3-
 il}sulfonil}carbamoil}piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida;
 N-(1,3-benzotiazol-2-il)-2-(4-{{(6-{{(2R)-4-(dimetilamino)-1-(fenilsulfanil)butan-2-il}amino)-5-nitropiridin-3-
 il}sulfonil}carbamoil}-1,3-tiazol-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida;
 30 2-(6-{{(6-{{(2R)-4-(dimetilamino)-1-(fenilsulfanil)butan-2-il}amino)-5-nitropiridin-3-il}sulfonil}carbamoil}piridin-
 2-il)-N-([1,3]tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida;
 2-(4-{{(6-{{(2R)-4-(dimetilamino)-1-(fenilsulfanil)butan-2-il}amino)-5-nitropiridin-3-il}sulfonil}carbamoil}-1,3-
 tiazol-2-il)-N-([1,3]tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida;
 2-(6-{{(6-{{(2R)-4-(dimetilamino)-1-(fenilsulfanil)butan-2-il}amino)-5-nitropiridin-3-il}sulfonil}carbamoil}piridin-
 2-il)-N-([1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida;
 35 2-(4-{{(6-{{(2R)-4-(dimetilamino)-1-(fenilsulfanil)butan-2-il}amino)-5-nitropiridin-3-il}sulfonil}carbamoil}-1,3-
 tiazol-2-il)-N-([1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida;
 2-(6-{{(6-{{(2R)-4-(dimetilamino)-1-(fenilsulfanil)butan-2-il}amino)-5-nitropiridin-3-il}sulfonil}carbamoil}piridin-
 2-il)-N-([1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida;
 2-(4-{{(6-{{(2R)-4-(dimetilamino)-1-(fenilsulfanil)butan-2-il}amino)-5-nitropiridin-3-il}sulfonil}carbamoil}-1,3-
 tiazol-2-il)-N-([1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida;
 40 2-(6-{{(6-{{(2R)-4-(dimetilamino)-1-(fenilsulfanil)butan-2-il}amino)-5-nitropiridin-3-il}sulfonil}carbamoil}piridin-
 2-il)-N-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida;
 2-(4-{{(6-{{(2R)-4-(dimetilamino)-1-(fenilsulfanil)butan-2-il}amino)-5-nitropiridin-3-il}sulfonil}carbamoil}-1,3-
 tiazol-2-il)-N-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida;
 45 2-(6-{{(6-{{(2R)-4-(dimetilamino)-1-(fenilsulfanil)butan-2-il}amino)-5-nitropiridin-3-il}sulfonil}carbamoil}piridin-
 2-il)-N-(imidazo[1,2-a]pirazin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida;
 2-(4-{{(6-{{(2R)-4-(dimetilamino)-1-(fenilsulfanil)butan-2-il}amino)-5-nitropiridin-3-il}sulfonil}carbamoil}-1,3-
 tiazol-2-il)-N-(imidazo[1,2-a]pirazin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida;
 50 2-(6-{{(6-{{(2R)-4-(dimetilamino)-1-(fenilsulfanil)butan-2-il}amino)-5-nitropiridin-3-il}sulfonil}carbamoil}piridin-
 2-il)-N-(imidazo[1,2-b]piridazin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida;
 2-(4-{{(6-{{(2R)-4-(dimetilamino)-1-(fenilsulfanil)butan-2-il}amino)-5-nitropiridin-3-il}sulfonil}carbamoil}-1,3-
 tiazol-2-il)-N-(imidazo[1,2-b]piridazin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida;
 2-(6-{{(6-{{(2R)-4-(dimetilamino)-1-(fenilsulfanil)butan-2-il}amino)-5-nitropiridin-3-il}sulfonil}carbamoil}piridin-
 2-il)-N-(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida;
 55 2-(4-{{(6-{{(2R)-4-(dimetilamino)-1-(fenilsulfanil)butan-2-il}amino)-5-nitropiridin-3-il}sulfonil}carbamoil}-1,3-
 tiazol-2-il)-N-(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida;
 N-(1,3-benzotiazol-2-il)-2-(6-{{(4-{{(2R)-4-(morfolin-4-il)-1-(fenilsulfanil)butan-2-il}amino)-3-
 nitrofenil}sulfonil}carbamoil}piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida;
 N-(1,3-benzotiazol-2-il)-2-(4-{{(4-{{(2R)-4-(morfolin-4-il)-1-(fenilsulfanil)butan-2-il}amino)-3-
 nitrofenil}sulfonil}carbamoil}-1,3-tiazol-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida; y sus sales
 60 farmacéuticamente aceptables.

[0016] Otra realización se refiere a una composición para utilizar en el tratamiento de cáncer de vejiga, cáncer de cerebro, cáncer de mama, cáncer de médula ósea, cáncer de cuello uterino, leucemia linfocítica crónica, cáncer

5 colorrectal, cáncer esofágico, cáncer hepatocelular, leucemia linfoblástica, linfoma folicular, neoplasias linfoides originadas en linfocitos T o linfocitos B, melanoma, leucemia mielógena, mieloma, cáncer oral, cáncer de ovario, carcinoma pulmonar no microcítico, leucemia linfocítica crónica, mieloma, cáncer de próstata, carcinoma pulmonar microcítico o cáncer de bazo, dicha composición contiene un excipiente y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o de una sal farmacéuticamente aceptable de la primera realización.

10 **[0017]** Otra realización se refiere a un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de la primera realización para utilizar el tratamiento de cáncer de vejiga, cáncer de cerebro, cáncer de mama, cáncer de médula ósea, cáncer de cuello uterino, leucemia linfocítica crónica, cáncer colorrectal, cáncer esofágico, cáncer hepatocelular, leucemia linfoblástica, linfoma folicular, tumor linfóide originado en linfocitos T o linfocitos B, melanoma, leucemia mielógena, mieloma, cáncer oral, cáncer de ovario, carcinoma pulmonar no microcítico, cáncer de próstata, carcinoma pulmonar microcítico o cáncer de bazo en un paciente.

15 **[0018]** Otra realización se refiere a un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de la primera realización y un agente terapéutico adicional, o más de un agente terapéutico adicional para utilizar en un método de tratamiento del cáncer de vejiga, cáncer de cerebro, cáncer de mama, cáncer de médula ósea, cáncer de cuello uterino, leucemia linfocítica crónica, cáncer colorrectal, cáncer esofágico, cáncer hepatocelular, leucemia linfoblástica, linfoma folicular, tumor linfóide originado en linfocitos T o linfocitos B, melanoma, leucemia mielógena, mieloma, cáncer oral, cáncer de ovario, carcinoma pulmonar no microcítico, leucemia linfocítica crónica, mieloma, cáncer de próstata, carcinoma pulmonar microcítico o cáncer de bazo en un paciente.

Descripción detallada de la invención

25 *Abreviaturas y definiciones*

30 **[0019]** A menos que se definan de una manera diferente en este documento, los términos científicos y técnicos utilizados en relación con la presente divulgación e invención tendrán los significados comúnmente entendidos por los expertos en el área. El significado y el alcance de los términos deben ser claros, sin embargo, en el caso de una ambigüedad latente, las definiciones provistas en este documento tienen prioridad frente a cualquier definición de diccionario o extrínseca. En esta solicitud, el uso de "o" significa "y/o" salvo que se estipule lo contrario. Además, el uso del término "incluido(a)(s)", así como de otras formas, como "incluye(n)" y "que incluye(n)", no es limitante. Con relación al uso de las palabras "comprender" o "comprende(n)" o "que comprende(n)" en esta solicitud de patente (incluida las reivindicaciones), los solicitantes señalan que a menos que el contexto requiera lo contrario, esas palabras se utilizan sobre la base y la comprensión clara de que se deben interpretar de manera inclusiva, en vez de exclusiva, y los solicitantes pretenden que cada una de esas palabras se interprete de esta manera al interpretar esta solicitud de patente, incluidas las reivindicaciones siguientes. Para una variable que aparece más de una vez en cualquier sustituyente o en el compuesto de la invención o en cualquier otra fórmula de este documento, su definición en cada caso es independiente de su definición en cualquier otro caso. Las combinaciones de sustituyentes son permisibles sólo si dichas combinaciones dan como resultado compuestos estables. Los compuestos estables son compuestos que se pueden aislar en un grado útil de pureza a partir de una mezcla de reacción.

45 **[0020]** Se entiende que se debe comprender que se mantienen las valencias apropiadas para todas las combinaciones de este documento, que los restos monovalentes que tienen más de un átomo están unidos a través de sus extremos izquierdos, y que los restos divalentes se dibujan de izquierda a derecha.

[0021] Como se usa en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas, a menos que se especifique lo contrario, los términos siguientes tienen el significado indicado:

50 **[0022]** El término "alquilo" (solo o en combinación con otro(s) término(s)) significa un sustituyente hidrocarbilo saturado de cadena lineal o ramificada que generalmente contiene de 1 a aproximadamente 10 átomos de carbono; o en otro aspecto, de 1 a aproximadamente 8 átomos de carbono; en otro aspecto, de 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono; y en otro aspecto, de 1 a aproximadamente 4 átomos de carbono. Los ejemplos de dichos sustituyentes incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, tert-butilo, pentilo, iso-amilo, hexilo y similares.

60 **[0023]** El término "alqueniilo" (solo o en combinación con otro(s) término(s)) significa un sustituyente hidrocarbilo de cadena lineal o ramificada que contiene uno o más enlaces dobles y que generalmente contiene de 2 a aproximadamente 10 átomos de carbono; o en otro aspecto, de 2 a aproximadamente 8 átomos de carbono; en otro aspecto, de 2 a aproximadamente 6 átomos de carbono; y en otro aspecto, de 2 a aproximadamente 4 átomos de carbono. Los ejemplos de dichos sustituyentes incluyen etenilo (vinilo), 2-propeniilo, 3-propeniilo, 1,4-pentadieniilo, 1,4-butadieniilo, 1-buteniilo, 2-buteniilo, 3-buteniilo y similares.

[0024] El término "alquiniilo" (solo o en combinación con otro(s) término(s)) significa un sustituyente hidrocarbilo de

cadena lineal o ramificada que contiene uno o más enlaces triples y que generalmente contiene de 2 a aproximadamente 10 átomos de carbono; o en otro aspecto, de 2 a aproximadamente 8 átomos de carbono; en otro aspecto, de 2 a aproximadamente 6 átomos de carbono; y en otro aspecto, de 2 a aproximadamente 4 átomos de carbono. Los ejemplos de dichos sustituyentes incluyen etinilo, 2-propinilo, 3-propinilo, 2-butinilo, 3-butinilo y similares.

[0025] El término "carbociclilo" (solo o en combinación con otro(s) término(s)) significa un sustituyente hidrocarbilo saturado cíclico (es decir, "cicloalquilo"), parcialmente saturado cíclico (es decir, "cicloalquenilo"), o completamente insaturado (es decir, "arilo") que contiene de 3 a 14 átomos de carbón en el anillo ("átomos del anillo" son los átomos unidos entre sí para formar el anillo o los anillos de un sustituyente cíclico). Un carbociclilo puede ser una estructura de un solo anillo (monocíclica) o policíclica.

[0026] Un carbociclilo puede ser una estructura de un solo anillo, que contiene generalmente de 3 a 8 átomos en el anillo, más generalmente de 3 a 6 átomos en el anillo, e incluso más generalmente de 5 a 6 átomos en el anillo. Los ejemplos de dichos carbociclicos de un solo anillo incluyen ciclopropilo (ciclopanilo), ciclobutilo (ciclobutanilo), ciclopentilo (ciclopentanilo), ciclopentenilo, ciclopentadienilo, ciclohexilo (ciclohexanilo), ciclohexenilo, ciclohexadienilo, ciclooctanilo y fenilo. Un carbociclilo puede ser alternativamente policíclico (es decir, puede contener más de un anillo). Los ejemplos de carbociclicos policíclicos incluyen carbociclicos con puente, fusionados y espirocíclicos. En un carbociclilo espirocíclico, un átomo es común a dos anillos diferentes. Los ejemplos de carbociclicos espirocíclicos incluyen espiropentanilo, espiro[3.5]nonanilo y espiro[2.5]octanilo. En un carbociclilo con puente, los anillos comparten al menos dos átomos en común no adyacentes. Los ejemplos de carbociclicos con puente incluyen biciclo[2.2.1]heptanilo, biciclo[2.2.1]hept-2-enilo y adamantanilo(triciclo[3.3.1.1^{3,7}]decanilo). En un sistema carbociclilo de anillo fusionado, se pueden fusionar dos o más anillos, de modo que dos anillos comparten un enlace en común. Los ejemplos de carbociclilo de dos o tres anillos fusionados incluyen naftalenilo, tetrahidronaftalenilo (tetralinilo), indenilo, indanilo (dihidroindenilo), antraceno, fenantrenilo y decalinilo.

[0027] El término "cicloalquilo" (solo o en combinación con otro(s) término(s)) significa un sustituyente hidrocarbilo cíclico saturado que contiene de 3 a 14 átomos de carbono en el anillo. Un cicloalquilo puede tener un único anillo de carbonos, que contiene generalmente de 3 a 8 átomos de carbono en el anillo y más generalmente de 3 a 6 átomos de carbono en el anillo. Los ejemplos de cicloalquilos de un solo anillo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptanilo y ciclooctanilo. Un cicloalquilo puede ser alternativamente policíclico o contener más de un anillo. Los ejemplos de cicloalquilos policíclicos incluyen carbociclicos con puente, fusionados y espirocíclicos. Los ejemplos de cicloalquilos con puente incluyen adamantanilo(triciclo[3.3.1.1^{3,7}]decanilo) y biciclo[3.1.1]heptanilo.

[0028] El término "C_x-C_y cicloalquilo" significa un sistema de anillo cicloalquilo que contiene de x a y átomos de carbono. Por ejemplo "C₃-C₇ cicloalquilo" significa un sistema de anillo cicloalquilo que contiene de 3 a 7 átomos de carbono.

[0029] El término "cicloalquenilo" (solo o en combinación con otro(s) término(s)) significa un sustituyente hidrocarbilo cíclico parcialmente saturado que contiene de 3 a 14 átomos de carbono en el anillo. Un cicloalquenilo puede tener un único anillo de carbonos, que contiene generalmente de 3 a 8 átomos de carbono en el anillo y más generalmente de 4 a 6 átomos de carbono en el anillo. Los ejemplos de cicloalquenos de un solo anillo incluyen ciclopentenilo y ciclohexenilo. Un cicloalquenilo puede ser alternativamente policíclico o contener más de un anillo. Los ejemplos de cicloalquenos policíclicos incluyen carbociclicos con puente, fusionados y espirocíclicos. Los ejemplos de cicloalquenos con puente incluyen biciclo[2.2.1]hept-2-enilo.

[0030] El término "C_x-C_y cicloalquenilo" significa un sistema de anillo cicloalquenilo que contiene de x a y átomos de carbono. Por ejemplo "C₄-C₇ cicloalquenilo" significa un sistema de anillo cicloalquenilo que contiene de 4 a 7 átomos de carbono.

[0031] El término "arilo" (solo o en combinación con otro(s) término(s)) significa un carbociclilo aromático que contiene de 6 a 14 átomos de carbono en el anillo. Un arilo puede ser monocíclico o policíclico (es decir, puede contener más de un anillo). En el caso de anillos aromáticos policíclicos, sólo un anillo del sistema policíclico debe ser insaturado mientras que el o los anillos restantes pueden ser saturados, parcialmente saturados o insaturados. Los ejemplos de arilos incluyen fenilo, naftalenilo, indenilo, indanilo y tetrahidronaftilo.

[0032] El término "heteroarileno" significa un heteroareno divalente.

[0033] El término "arileno" significa un areno divalente.

[0034] El término "fenileno" significa un benceno divalente.

[0035] En algunos casos, el número de átomos de carbono en un sustituyente (por ej., alquilo, alquenilo, alquinilo,

cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo y arilo) se indica mediante el prefijo "C_x-C_y", en el que x es el mínimo número de átomos de carbono e y es el máximo. Así, por ejemplo, "C₁-C₆-alquilo" se refiere a un alquilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono. Para ilustrar aún más, "C₃-C₈-cicloalquilo" significa un anillo hidrocarbilo saturado que contiene de 3 a 8 átomos de carbono en el anillo.

[0036] La expresión "C_{x-y} alquilo de cadena ramificada" significa un sustituyente hidrocarbilo saturado que contiene de x a y átomos de carbono donde la unión se produce a través de un radical carbonado dialquilo trivalente o trialquilo tetravalente. Los ejemplos de dichos sustituyentes incluyen iso pentanoilo (pentan-3-ilo), neopentanoilo (2,2-dimetilpropan-2-ilo), heptan-4-ilo y 2,6-dimetilheptan-4-ilo.

[0037] La expresión "C₃₋₁₁ alquilo de cadena ramificada" significa un sustituyente hidrocarbilo saturado que contiene de 3 a 11 átomos de carbono donde la unión se produce a través de un radical carbonado dialquilo trivalente o trialquilo tetravalente.

[0038] El término "hidrógeno" (solo o en combinación con otro(s) término(s)) significa un radical hidrógeno, y puede ser representado como -H.

[0039] El término "hidroxi" (solo o en combinación con otro(s) término(s)) significa -OH.

[0040] El término "carboxi" (solo o en combinación con otro(s) término(s)) significa -C(O)-OH.

[0041] El término "amino" (solo o en combinación con otro(s) término(s)) significa -NH₂.

[0042] El término "halógeno" o "halo" (solo o en combinación con otro(s) término(s)) significa un radical fluoro (que puede ser representado como -F), un radical cloro (que puede ser representado como -Cl), un radical bromo (que puede ser representado como -Br) o un radical yodo (que puede ser representado como -I).

[0043] si se describe un sustituyente como "sustituido", un radical que no es hidrógeno está en el lugar de un radical hidrógeno en un carbono o nitrógeno del sustituyente. Así, por ejemplo, un sustituyente alquilo sustituido es un sustituyente alquilo en el cual al menos un radical que no es hidrógeno está en el lugar de un radical hidrógeno en el sustituyente alquilo. Para ilustrar, monofluoroalquilo es un alquilo sustituido con un radical fluoro y difluoro alquilo es un alquilo sustituido con dos radicales fluoro. Se debe reconocer que si hay más de una sustitución en un sustituyente, cada radical que no es hidrógeno puede ser idéntico o diferente (a menos que se indique lo contrario).

[0044] Si un sustituyente se describe como "opcionalmente sustituido", el sustituyente puede estar (1) sin sustituir o (2) sustituido. Si un sustituyente se describe como opcionalmente sustituido con hasta un número particular de radicales que no son hidrógeno, ese sustituyente puede estar (1) sin sustituir; o (2) sustituido con hasta ese número particular de radicales que no son hidrógeno o con hasta el número máximo de posiciones sustituibles en el sustituyente, lo que sea menor. Así, por ejemplo, si un sustituyente se describe como un heteroarilo opcionalmente sustituido con hasta 3 radicales que no son hidrógeno, entonces cualquier heteroarilo con menos de 3 posiciones sustituibles estaría opcionalmente sustituido con a lo sumo tantos radicales que no son hidrógeno como posiciones sustituibles tenga el heteroarilo. Para ilustrar, tetrazolilo (que tiene sólo una posición sustituible) estaría opcionalmente sustituido con hasta un radical que no sea hidrógeno. Para ilustrar aún más, si se describe un nitrógeno amino como opcionalmente sustituido con hasta 2 radicales que no son hidrógeno, entonces un nitrógeno amina primaria estará opcionalmente sustituido con hasta 2 radicales que no son hidrógeno, en tanto un nitrógeno amina secundaria estará opcionalmente sustituido con hasta sólo 1 radical que no es hidrógeno.

[0045] Esta solicitud de patente usa los términos "sustituyente" y "radical" de manera intercambiable.

[0046] El prefijo "halo" indica que el sustituyente al cual está unido el prefijo está sustituido con uno o más radicales halógeno elegidos independientemente. Por ejemplo, haloalquilo significa un sustituyente alquilo en el cual al menos un radical hidrógeno es reemplazado por un radical halógeno. Los ejemplos de haloalquilos incluyen clorometilo, 1-bromoetilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo y 1,1,1-trifluoroetilo. Se debe reconocer que si un sustituyente está sustituido con más de un radical halógeno, esos radicales halógeno pueden ser idénticos o diferentes (a menos que se indique lo contrario).

[0047] El prefijo "perhalo" indica que cada radical hidrógeno del sustituyente al cual está unido el prefijo es reemplazado por radicales halógeno elegidos independientemente, es decir, cada radical hidrógeno del sustituyente es reemplazado por un radical halógeno. Si todos los radicales halógeno son idénticos, el prefijo generalmente identificará al radical halógeno. Así, por ejemplo, el término "perfluoro" significa que cada radical hidrógeno del sustituyente al cual está unido el prefijo está sustituido por un radical fluoro. Para ilustrar, el término "perfluoroalquilo" significa un sustituyente alquilo en el que un radical fluoro está en el lugar de cada radical hidrógeno.

[0048] El término "carbonilo" (solo o en combinación con otro(s) término(s)) significa -C(O)-.

- [0049]** El término "aminocarbonilo" (solo o en combinación con otro(s) término(s)) significa $-C(O)-NH_2$.
- [0050]** El término "oxo" (solo o en combinación con otro(s) término(s)) significa $(=O)$.
- 5 **[0051]** El término "oxi" (solo o en combinación con otro(s) término(s)) significa un sustituyente éter, y puede ser representado como $-O-$.
- [0052]** El término "hidroxialquilo" (solo o en combinación con otro(s) término(s)) significa $-alquil-OH$.
- 10 **[0053]** El término "alquilamino" (solo o en combinación con otro(s) término(s)) significa $-alquil-NH_2$.
- [0054]** El término "alquiloxi" (solo o en combinación con otro(s) término(s)) significa un sustituyente alquil éter, es decir, $-O-$ alquilo. Los ejemplos de dichos sustituyente incluyen metoxi ($-O-CH_3$), etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, iso-butoxi, sec-butoxi y tert-butoxi.
- 15 **[0055]** El término "alquilcarbonilo" (solo o en combinación con otro(s) término(s)) significa $-C(O)-alquilo$.
- [0056]** El término "aminoalquilcarbonilo" (solo o en combinación con otro(s) término(s)) significa $-C(O)-alquil-NH_2$.
- 20 **[0057]** El término "alquiloxicarbonilo" (solo o en combinación con otro(s) término(s)) significa $-C(O)-O-alquilo$.
- [0058]** El término "carbociclicarbonilo" (solo o en combinación con otro(s) término(s)) significa $-C(O)-carbociclilo$.
- 25 **[0059]** Análogamente, el término "heterociclicarbonilo" (solo o en combinación con otro(s) término(s)) significa $-C(O)-heterociclilo$.
- [0060]** El término "carbocicliclilalquilcarbonilo" (solo o en combinación con otro(s) término(s)) significa $-C(O)-alquil-carbociclilo$.
- 30 **[0061]** Análogamente, el término "heterocicliclilalquilcarbonilo" (solo o en combinación con otro(s) término(s)) significa $-C(O)-alquil-heterociclilo$.
- [0062]** El término "carbociclicliloxicarbonilo" (solo o en combinación con otro(s) término(s)) significa $-C(O)-O-carbociclilo$.
- 35 **[0063]** El término "carbocicliclilalquiloxicarbonilo" (solo o en combinación con otro(s) término(s)) significa $-C(O)-O-alquil-carbociclilo$.
- 40 **[0064]** El término "tio" o "tia" (solo o en combinación con otro(s) término(s)) significa el remplazo con un radical azufre, es decir un sustituyente tiaéter significa un sustituyente éter en el que un átomo de azufre divalente está en el lugar del átomo de oxígeno del éter. Dicho sustituyente se puede representar como $-S-$. Por ejemplo, "alquil-tioalquilo" significa alquil-S-alquilo (alquil-sulfanil-alquilo).
- 45 **[0065]** El término "tiol" o "sulfhidrilo" (solo o en combinación con otro(s) término(s)) significa un sustituyente sulfhidrilo, y puede ser representado como $-SH$.
El término "(tiocarbonil o)" solo o en combinación con otro(s) término(s)) significa un carbonilo en el que el átomo de oxígeno ha sido reemplazado por un azufre. Dicho sustituyente se puede representar como $-C(S)-$.
- 50 **[0066]** El término "sulfonilo" (solo o en combinación con otro(s) término(s)) significa $-S(O)_2-$.
- [0067]** El término "aminosulfonilo" o "sulfóxido" (solo o en combinación con otro(s) término(s)) significa $-S(O)_2-NH_2$.
- [0068]** El término "sulfinilo" (solo o en combinación con otro(s) término(s)) significa $-S(O)-$.
- 55 **[0069]** El término "heterociclilo" (solo o en combinación con otro(s) término(s)) significa una estructura de anillo saturada (es decir, "heterocicloalquilo"), parcialmente saturada (es decir, "heterocicloalqueno"), o completamente insaturada (es decir, "heteroarilo") que contiene un total de 3 a 14 átomos en el anillo. Al menos uno de los átomos del anillo es un heteroátomo (es decir, oxígeno, nitrógeno o azufre), siendo los restantes átomos del anillo elegidos independientemente del grupo que consiste en carbono, oxígeno, nitrógeno y azufre. Un heterociclilo puede ser una estructura de un solo anillo (monocíclica) o policíclica.
- 60 **[0070]** Un heterociclilo puede ser un solo anillo, que contiene generalmente de 3 a 7 átomos en el anillo, más generalmente de 3 a 6 átomos en el anillo, e incluso más generalmente de 5 a 6 átomos en el anillo. Los ejemplos

de heterociclos de un solo anillo incluyen furanilo, dihidrofuranilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, tiofenilo (tiofuranilo), dihidrotiofenilo, tetrahidrotiofenilo, pirrolilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, imidazolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, pirazolilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiazolinilo, isotiazolinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, tiodiazolilo, oxadiazolilo (incluidos 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo (furanilo) o 1,3,4-oxadiazolilo), oxatriazolilo (incluidos 1,2,3,4-oxatriazolilo o 1,2,3,5-oxatriazolilo), dioxazolilo (incluidos 1,2,3-dioxazolilo, 1,2,4-dioxazolilo, 1,3,2-dioxazolilo o 1,3,4-dioxazolilo), 1,4-dioxanilo, dioxotiomorfolinilo, oxatiazolilo, oxatiolilo, oxatolanilo, piranilo, dihidropiranilo, tiopiranilo, tetrahidrotiopiranilo, piridinilo (azinilo), piperidinilo, diazinilo (incluidos piridazinilo (1,2-diazinilo), pirimidinilo (1,3-diazinilo) o pirazinilo (1,4-diazinilo)), piperazinilo, triazinilo (incluidos 1,3,5-triazinilo, 1,2,4-triazinilo y 1,2,3-triazinilo), oxazinilo (incluidos 1,2-oxazinilo, 1,3-oxazinilo o 1,4-oxazinilo), oxatiazinilo (incluidos 1,2,3-oxatiazinilo, 1,2,4-oxatiazinilo, 1,2,5-oxatiazinilo o 1,2,6-oxatiazinilo), oxadiazinilo (incluidos 1,2,3-oxadiazinilo, 1,2,4-oxadiazinilo, 1,4,2-oxadiazinilo o 1,3,5-oxadiazinilo), morfolinilo, azepinilo, oxepinilo, tiepinilo, diazepinilo, piridonilo (incluidos pirid-2(1*H*)-onilo y pirid-4(1*H*)-onilo), furan-2(5*H*)-onilo, pirimidonilo (incluidos piramid-2(1*H*)-onilo y piramid-4(3*H*)-onilo), oxazol-2(3*H*)-onilo, 1*H*-imidazol-2(3*H*)-onilo, piridazin-3(2*H*)-onilo y pirazin-2(1*H*)-onilo.

[0071] Un heterociclo puede ser alternativamente policíclico (es decir, puede contener más de un anillo). Los ejemplos de heterociclos policíclicos incluyen heterociclos con puente, fusionados y espirocíclicos. En un heterociclo espirocíclico, un átomo es común a dos anillos diferentes. En un heterociclo con puente, los anillos comparten al menos dos átomos en común no adyacentes. Los ejemplos de heterociclos con puente incluyen 2-oxatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano. En un sistema heterociclo de anillo fusionado, se pueden fusionar dos o más anillos, de modo que dos anillos comparten un enlace en común. Los ejemplos de heterociclos de anillo fusionado que contienen dos o tres anillos incluyen imidazopirazinilo (incluido imidazo[1,2-*a*]pirazinilo), imidazopiridinilo (incluido imidazo[1,2-*a*]piridinilo), imidazopiridazinilo (incluido imidazo[1,2-*b*]piridazinilo), tiazolopiridinilo (incluidos tiazolo[5,4-*c*]piridinilo, tiazolo[5,4-*b*]piridinilo, tiazolo[4,5-*b*]piridinilo y tiazolo[4,5-*c*]piridinilo), indolizínilo, piranopirrolilo, 4*H*-quinolizínilo, purínilo, naftiridinilo, piridopiridinilo (incluidos pirido[3,4-*b*]piridinilo, pirido[3,2-*b*]piridinilo o pirido[4,3-*b*]piridinilo) y pteridinilo. Otros ejemplos de heterociclos de anillo fusionado incluyen heterociclos benzo-fusionados, como dihidrocromenilo, tetrahidroisoquinolinilo, indolilo, isoindolilo (isobenzazolilo, pseudoisoindolilo), indoleninilo (pseudoindolilo), isoindazolilo (benzpirazolilo), benzazinilo (incluidos quinolinilo (1-benzazinilo) o isoquinolinilo (2-benzazinilo)), ftalazinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, benzodiazinilo (incluidos cinnolinilo (1,2-benzodiazinilo) o quinazolinilo (1,3-benzodiazinilo)), benzopiranilo (incluidos cromanilo o isocromanilo), benzoxazinilo (incluidos 1,3,2-benzoxazinilo, 1,4,2-benzoxazinilo, 2,3,1-benzoxazinilo o 3,1,4-benzoxazinilo), benzo[*d*]tiazolilo, y benzisoxazinilo (incluidos 1,2-benzisoxazinilo o 1,4-benzisoxazinilo).

[0072] El término "heterocicloalquilo" (solo o en combinación con otro(s) término(s)) significa un heterociclo saturado.

[0073] El término "C_x-C_y heterocicloalquilo" significa un sistema de anillo heterocicloalquilo que contiene de *x* a *y* átomos de carbono. Por ejemplo "C₃-C₇ heterocicloalquilo" significa un sistema de anillo heterocicloalquilo que contiene de 3 a 7 átomos en el anillo.

[0074] El término "heterocicloalqueno" (solo o en combinación con otro(s) término(s)) significa un heterociclo parcialmente saturado.

[0075] El término "C_x-C_y heterocicloalqueno" significa un sistema de anillo heterocicloalqueno que contiene de *x* a *y* átomos en el anillo. Por ejemplo "C₃-C₇ heterocicloalqueno" significa un sistema de anillo heterocicloalqueno que contiene de 3 a 7 átomos en el anillo.

[0076] El término "heteroarilo" (solo o en combinación con otro(s) término(s)) significa un heterociclo aromático que contiene de 5 a 14 átomos en el anillo. Un heteroarilo puede ser de un solo anillo o de 2 o 3 anillos fusionados. Los ejemplos de heteroarilos incluyen sustituyentes anillo de 6 integrantes como piridilo, pirazilo, pirimidinilo, piridazinilo, y 1,3,5-, 1,2,4- o 1,2,3-triazinilo; sustituyentes anillo de 5 integrantes como triazolilo, pirrolilo, imidazilo, furanilo, tiofenilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, 1,2,3-, 1,2,4-, 1,2,5- o 1,3,4-oxadiazolilo e isotiazolilo; sustituyentes de anillos fusionados de 6/5 integrantes como imidazopirazinilo (incluido imidazo[1,2-*a*]pirazinilo) imidazopiridinilo (incluido imidazo[1,2-*a*]piridinilo), imidazopiridazinilo (incluido imidazo[1,2-*b*]piridazinilo), tiazolopiridinilo (incluidos tiazolo[5,4-*c*]piridinilo, tiazolo[5,4-*b*]piridinilo, tiazolo[4,5-*b*]piridinilo y tiazolo[4,5-*c*]piridinilo), benzo[*d*]tiazolilo, benzotiofuranilo, benzisoxazolilo, benzoxazolilo, purínilo y antranililo; y anillos fusionados de 6/6 integrantes como benzopiranilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinnolinilo, quinazolinilo, y benzoxazinilo.

[0077] El término "C_x-C_y heteroarilo" significa un sistema de anillo heteroarilo que contiene de *x* a *y* átomos en el anillo. Por ejemplo "C₅-C₆ heteroarilo" significa un sistema de anillo heteroarilo que contiene de 5 a 6 átomos en el anillo.

[0078] El término "heteroarileno" significa un grupo heteroarilo divalente.

[0079] Un prefijo unido a un sustituyente multicomponentes sólo aplica al primer componente. Para ilustrar, el término "alquilocicloalquilo" contiene los componentes: alquilo y cicloalquilo. Por lo tanto, el prefijo C₁-C₆- en C₁-C₆-alquilocicloalquilo significa que el componente alquilo del alquilocicloalquilo contiene de 1 a 6 átomos de carbono; el prefijo C₁-C₆- no describe al componente cicloalquilo. Para ilustrar aún más, el prefijo "halo" en haloalquioxialquilo indica que sólo el componente alquilo del sustituyente alquioxialquilo está sustituido con uno o más radicales halógeno. Si puede producirse una sustitución con halógeno alternativa o adicionalmente en el componente alquilo, el sustituyente se describiría entonces como "alquioxialquilo sustituido con halógeno" en vez de "haloalquioxialquilo." Y finalmente, si la sustitución con halógeno puede producirse sólo en el componente alquilo, el sustituyente se describiría como "alquioxihaloalquilo".

[0080] Los términos "tratar", "tratando" y "tratamiento" se refieren a un método para aliviar o suprimir una enfermedad y/o los síntomas acompañantes.

[0081] Los términos "prevenir", "que previene(n)" y "prevención" se refieren a un método para prevenir el inicio de una enfermedad y/o los síntomas acompañantes o impedir que un sujeto adquiriera una enfermedad. Según se usan en este documento, "prevenir", "que previene(n)" y "prevención" también incluyen retrasar el inicio de la enfermedad y/o los síntomas acompañantes y reducir el riesgo de que un sujeto adquiriera una enfermedad.

[0082] La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere la cantidad del compuesto que se va administrar suficiente para prevenir la progresión y/o aliviar en alguna medida uno o más de los síntomas de la afección o el trastorno que se está tratando.

[0083] El término "modulada" se refiere a la habilidad de un compuesto para aumentar o disminuir la función o la actividad de una cinasa. "Modulación", según se usa en este documento en sus diversas formas, pretende abarcar antagonismo, agonismo, antagonismo parcial y/o agonismo parcial de la actividad asociada a una cinasa. Los inhibidores de las cinasas son compuestos que, por ej., se unen a, bloquean parcial o totalmente la estimulación, disminuyen, previenen, retrasan la activación, inactivan, desensibilizan o disminuyen la transducción de la señal. Los activadores de las cinasas son compuestos que, por ej., se unen a, estimulan, aumentan, abren, activan, facilitan, potencia la activación, sensibilizan o aumentan la transducción de la señal.

[0084] El término "composición" según se usa en este documento intenta abarcar un producto que contiene los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de la combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas. Por "farmacéuticamente aceptable" se quiere dar a entender que el portador, diluyente o excipiente debe ser compatible con los otros ingredientes de la formulación y no debe ser perjudicial para el receptor.

[0085] El "sujeto" se define en este documento de modo de incluir animales como mamíferos, incluidos, pero no exclusivamente, primates (por ej., humanos), vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, ratones y similares. En realizaciones preferidas, el sujeto es un ser humano.

[0086] La expresión "grupo protector de NH" según se usa en este documento, significa tricloroetoxicarbonilo, tribromoetoxicarbonilo, benciloxicarbonilo, para-nitrobencilcarbonilo, orto-bromobenciloxicarbonilo, cloroacetilo, dicloroacetilo, tricloroacetilo, trifluoroacetilo, fenilacetilo, formilo, acetilo, benzoilo, tert-amiloxicarbonilo, tert-butoxicarbonilo, para-metoxibenciloxicarbonilo, 3,4-dimetoxibencil-oxicarbonilo, 4-(fenilazo)benciloxicarbonilo, 2-furfuril-oxicarbonilo, difenilmetoxicarbonilo, 1,1-dimetilpropoxi-carbonilo, isopropoxicarbonilo, ftaloilo, succinilo, alanilo, leucilo, 1-adamantiloxicarbonilo, 8-quinoliloxicarbonilo, benzilo, difenilmetilo, trifenilmetilo, 2-nitrofenilto, metanosulfonilo, para-toluenosulfonilo, N,N-dimetilaminometileno, bencilideno, 2-hidroxibencilideno, 2-hidroxi-5-clorobencilideno, 2-hidroxi-1-naftil-metileno, 3-hidroxi-4-piridilmetileno, ciclohexilideno, 2-etoxicarbonilciclohexilideno, 2-etoxicarbonilciclopentilideno, 2-acetilciclohexilideno, 3,3-dimetil-5-oxiciclo-hexilideno, difenilfosforilo, dibencilfosforilo, 5-metil-2-oxo-2H-1,3-dioxol-4-il-metileno, trimetilsililo, trietilsililo y trifenilsililo.

[0087] La expresión "grupo protector de C(O)OH" según se usa en este documento, significa metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, 1,1-dimetilpropilo, n-butilo, tert-butilo, fenilo, naftilo, bencilo, difenilmetilo, trifenilmetilo, para-nitrobencilo, para-metoxibencilo, bis(para-metoxifenil)metilo, acetilmetilo, benzoilmetilo, para-nitrobenzoilmetilo, para-bromobenzoilmetilo, para-metanesulfonilbenzoilmetilo, 2-tetrahidropirano 2-tetrahidrofuranilo, 2,2,2-tricloroetilo, 2-(trimetilsilil)etilo, acetoximetilo, propioniloximetilo, pivaloiloximetilo, ftalimidometilo, succinimidometilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, metoximetilo, metoxietoximetilo, 2-(trimetilsilil)etoximetilo, benciloximetilo, metiltioetilo, 2-metiltoetilo, feniltioetilo, 1,1-dimetil-2-propenilo, 3-metil-3-butenilo, alilo, trimetilsililo, trietilsililo, triisopropilsililo, dietilisopropilsililo, tert-butildimetilsililo, tert-butildifenilsililo, difenilmetilsililo i tert-butilmtoxifenilsililo.

[0088] La expresión "grupo protector de OH o SH" según se usa en este documento, significa benciloxicarbonilo, 4-nitrobenciloxicarbonilo, 4-bromobenciloxicarbonilo, 4-metoxibenciloxicarbonilo, 3,4-dimetoxibenciloxicarbonilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, tert-butoxicarbonilo, 1,1-dimetilpropoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, isobutiloxicarbonilo, difenilmetoxicarbonilo, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, 2,2,2-tribromoetoxicarbonilo, 2-

(trimetilsilil)etoxicarbonilo, 2-(fenilsulfonil)etoxicarbonilo, 2-(trifenilfosfonio)etoxicarbonilo, 2-furfuriloxicarbonilo, 1-adamantiloxicarbonilo, viniloxicarbonilo, aliloxicarbonilo, S-benciltiocarbonilo, 4-etoxi-1-naftiloxicarbonilo, 8-quinoliloxicarbonilo, acetilo, formilo, cloroacetilo, dicloroacetilo, tricloroacetilo, trifluoroacetilo, metoxiacetilo, fenoxiacetilo, pivaloilo, benzoilo, metilo, tert-butilo, 2,2,2-tricloroetilo, 2-trimetilsililetilo, 1,1-dimetil-2-propenilo, 3-metil-3-butenilo, alilo, bencil(fenilmetilo), para-metoxibencilo, 3,4-dimetoxibencilo, difenilmetilo, trifenilmetilo, tetrahidrofurilo, tetrahidropirano, tetrahidrotiopirano, metoximetilo, metiltiommetilo, benciloximetilo, 2-metoxietoximetilo, 2,2,2-tricloro-etoximetilo, 2-(trimetilsilil)etoximetilo, 1-etoxietilo, metanosulfonilo, para-toluenosulfonilo, trimetilsililo, trietilsililo, triisopropilsililo, dietilsopropilsililo, tert-butildimetilsililo, tert-butildifenilsililo, difenilmetilsililo y tert-butilmtoxifenilsililo.

Compuestos

[0089] Pueden existir isómeros geométricos de los presentes compuestos. Los compuestos de esta invención pueden contener enlaces dobles carbono-carbono o enlaces dobles carbono-nitrógeno en la configuración E o Z, donde el término "E" representa los sustituyentes de mayor orden en lados opuestos del enlace doble carbono-carbono o carbono-nitrógeno y el término "Z" representa los sustituyente de mayor orden en el mismo lado del enlace doble carbono-carbono o carbono-nitrógeno según se determina por las reglas de prioridad de Cahn-Ingold-Prelog. Los compuestos de esta invención también pueden existir como mezclas de isómeros "E" y "Z". Los sustituyentes alrededor de un cicloalquilo o heterocicloalquilo se nombran a veces como en la configuración cis o trans.

[0090] Los compuestos de esta invención pueden contener átomos de carbono sustituidos asimétricamente en la configuración R o S, donde los términos "R" y "S" son los definidos por IUPAC 1974 Recommendations for Section E, Fundamental Stereochemistry, Pure Appl. Chem. (1976) 45, 13-10. Los compuestos que tienen átomos de carbono sustituidos asimétricamente con iguales cantidades de las configuraciones R y S son racémicos en esos átomos de carbono. A los átomos con un exceso de una configuración sobre la otra se les asigna la configuración presente en la mayor cantidad, preferentemente un exceso de aproximadamente 85%-90%, más preferentemente un exceso de aproximadamente 95%-99%, y aún más preferentemente un exceso mayor de aproximadamente 99%. Concordantemente, esta invención incluyen mezclas racémicas, estereoisómeros relativos y absolutos, y mezclas de estereoisómeros relativos y absolutos.

Compuestos marcados con un isótopo o enriquecidos en un isótopo

[0091] Los compuestos de la invención pueden existir en una forma marcada con un isótopo o enriquecida en el isótopo que contiene uno o más átomos con una masa atómica o número de masa diferente de la masa atómica o el número de masa encontrado más abundantemente en la naturaleza. Los isótopos pueden ser isótopos radiactivos o no radiactivos. Isótopos de átomos como hidrógeno, carbono, fósforo, azufre, flúor, cloro y yodo incluyen, pero no exclusivamente, ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl y ^{125}I . Los compuestos que contienen otros isótopos de estos y/u otros átomos están comprendidos por el alcance de esta invención.

[0092] En otra realización, los compuestos marcados con isótopos contienen isótopos de deuterio (^2H), tritio (^3H) o ^{14}C . Los compuestos marcados con isótopos de esta invención se pueden preparar por los métodos generales conocidos por los expertos. Dichos compuestos marcados con isótopos se pueden preparar convenientemente llevando a cabo los procedimientos dados a conocer en los Ejemplos divulgados en este documento y en los Esquemas mediante sustitución de un reactivo no marcado por un reactivo marcado con isótopo fácilmente disponible. En algunas instancias, los compuestos se pueden tratar con reactivos marcados con isótopos para intercambiar un átomo normal con su isótopo, por ejemplo, se puede intercambiar hidrógeno por deuterio mediante la acción de un ácido deutérico como $\text{D}_2\text{SO}_4/\text{D}_2\text{O}$. Además de lo anterior, se dan a conocer procedimientos y productos intermedios pertinentes, por ejemplo, e Lizondo, J et al., Drugs Fut, 21(11), 1116 (1996); Brickner, S J et al., J Med Chem, 39(3), 673 (1996); Malleshham, B et al., Org Lett, 5(7), 963 (2003); las publicaciones PCT WO1997010223, WO2005099353, WO1995007271, WO2006008754; las patentes de Estados Unidos N° 7538189; 7534814; 7531685; 7528131; 7521421; 7514068; 7511013; y las publicaciones de solicitud de patente de Estados Unidos N° 20090137457; 20090131485; 20090131363; 20090118238; 20090111840; 20090105338; 20090105307; 20090105147; 20090093422; 20090088416; y 20090082471.

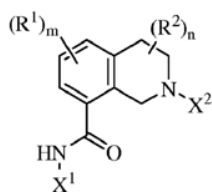
[0093] Los compuestos marcados con isótopos de la invención se pueden usar como estándares para determinar la efectividad de los inhibidores de Bcl-xL en los ensayos de unión. Se han utilizado compuestos que contienen isótopo en investigación farmacéutica para investigar el destino metabólico *in vivo* de los compuestos mediante evaluación del mecanismo de acción y la vía metabólica del compuesto precursor no marcado con isótopo (Blake et al. J. Pharm. Sci. 64, 3, 367-391 (1975)). Dichos estudios metabólicos son importantes en el diseño de agentes terapéuticos eficaces y seguros, ya sea porque el principio activo administrado *in vivo* al paciente o porque los metabolitos producidos a partir del compuesto precursor han demostrado ser tóxicos o cancerígenos (Foster et al., Advances in Drug Research Vol. 14, pp. 2-36, Academic press, Londres, 1985; Kato et al., J. Labelled Comp. Radiopharmaceut., 36(10):927-932 (1995); Kushner et al., Can. J. Physiol. Pharmacol., 77, 79-88 (1999).

[0094] Además, los fármacos que contienen isótopos no radiactivos, como los fármacos deuterados denominados "fármacos pesados" se pueden usar para el tratamiento de enfermedades y afecciones relacionadas con la actividad de Bcl-xL. Aumentar la cantidad de un isótopo presente en un compuesto por encima de su abundancia natural se denomina enriquecimiento. Los ejemplos de la cantidad de enriquecimiento incluyen entre aproximadamente 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 16, 21, 25, 29, 33, 37, 42, 46, 50, 54, 58, 63, 67, 71, 75, 79, 84, 88, 92, 96 y aproximadamente 100 mol %. El remplazo de hasta aproximadamente 15% del átomo normal con un isótopo pesado se ha efectuado y mantenido durante un período de días a semanas en mamíferos, incluidos roedores y perros, con mínimos efectos adversos observados (Czajka D M and Finkel A J, Ann. N.Y. Acad. Sci. 1960 84: 770; Thomson J F, Ann. New York Acad. Sci 1960 84: 736; Czajka D M et al., Am. J. Physiol. 1961 201: 357). Sin embargo, se encontró que el remplazo agudo de tanto como 15%-23% en los fluidos humanos con deuterio no causa toxicidad (Blagojevic N et al. en "Dosimetry & Treatment Planning for Neutron Capture Therapy", Zamenhof R, Solares G y Harling O Eds. 1994. Advanced Medical Publishing, Madison Wis. pp.125-134; Diabetes Metab. 23: 251 (1997)).

[0095] El marcaje con isótopo estable de un fármaco puede alterar sus propiedades fisicoquímicas como la pKa y la liposolubilidad. Estos efectos y alteraciones pueden afectar la respuesta farmacodinámica de la molécula farmacológica si la sustitución isotópica afecta a una región involucrada en una interacción ligando-receptor. Mientras algunas de las propiedades físicas de la molécula marcada con isótopo estable son diferentes de las de la molécula sin marcar, las propiedades químicas y biológicas son las mismas, con una importante excepción: debido a la mayor masa del isótopo pesado, cualquier enlace que involucre al isótopo pesado y a otro átomo, será más fuerte que el mismo enlace entre el isótopo ligero y ese átomo. Concordantemente, la incorporación de un isótopo en un sitio de metabolismo o transformación enzimática enlentecerá dichas reacciones alterando potencialmente el perfil farmacocinético o la eficacia relativa del compuesto no isotópico.

[0096] Los grupos adecuados para X¹, X², R¹, R², m y n en los compuestos de fórmula (I) se eligen independientemente. Los aspectos descritos de la presente divulgación se pueden combinar. Dicha combinación está contemplada y abarcada por el alcance de la presente divulgación. Por ejemplo, está contemplado que aspectos para cualquiera de X¹, X², R¹, R², m y n se pueden combinar con aspectos definidos para cualquier otro de X¹, X², R¹, R², m y n.

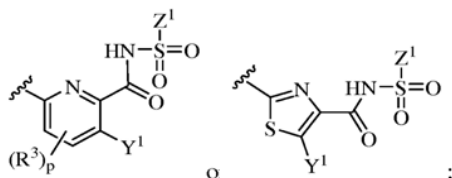
[0097] Un aspecto de la divulgación actual se refiere a compuestos y a sus sales farmacéuticamente aceptables, que son inhibidores de las proteínas antiapoptóticas Bcl-xL, los compuestos tienen la fórmula (I)



Fórmula (I)

donde

X¹ es heteroarilo; opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro R⁴;
X² es



Y¹ es hidrógeno, (CH₂)_iR⁵, (CH₂)_iOR⁵, (CH₂)_iNHR⁵, (CH₂)_iN(R⁵)₂ o (CH₂)_iSR⁵;

R¹, cada vez que aparece, se elige independientemente del grupo que consiste en halo, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alqueno, C₂₋₆ alquino y C₁₋₆ haloalquilo;

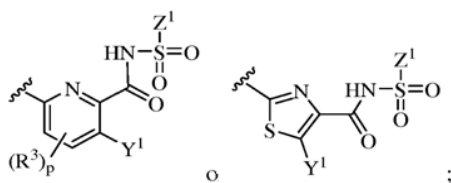
R², cada vez que aparece, se elige independientemente del grupo que consiste en deuterio, halo, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alqueno, C₂₋₆ alquino y C₁₋₆ haloalquilo;

dos R² que están unidos al mismo átomo de carbono, junto con dicho átomo de carbono, forman opcionalmente un anillo elegido del grupo que consiste en heterocicloalquilo, heterocicloalqueno,

- cicloalquilo y cicloalqueno;
- R^3 , cada vez que aparece, se elige independientemente del grupo que consiste en halo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alqueno, C_{2-6} alquino y C_{1-6} haloalquilo;
- R^4 , cada vez que aparece, se elige independientemente del grupo que consiste en NR^6R^7 , OR^6 , CN , NO_2 , halógeno, $C(O)OR^6$, $C(O)NR^6R^7$, $NR^6C(O)R^7$, $NR^6S(O)_2R^8$, $NR^6S(O)R^8$, $S(O)_2R^8$, $S(O)R^8$ y R^8 ;
- R^5 es arilo o heterociclilo; opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes elegidos independientemente del grupo que consiste en R^9 , OR^9 , SR^9 , $S(O)R^9$, SO_2R^9 , $C(O)R^9$, $CO(O)R^9$, $OC(O)R^9$, $OC(O)OR^9$, NH_2 , NHR^9 , $N(R^9)_2$, $NHC(O)R^9$, $NR^9C(O)R^9$, $NHS(O)_2R^9$, $NR^9S(O)_2R^9$, $NHC(O)OR^9$, $NR^9C(O)OR^9$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^9$, $NHC(O)N(R^9)_2$, $NR^9C(O)NHR^9$, $NR^9C(O)N(R^9)_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^9$, $C(O)N(R^9)_2$, $C(O)NHOH$, $C(O)NHOR^9$, $C(O)NHSO_2R^9$, $C(O)NR^9SO_2R^9$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^9 , $SO_2N(R^9)_2$, $CO(O)H$, $C(O)H$, OH , CN , N_3 , NO_2 , F , Cl , Br y I ;
- R^6 y R^7 , cada vez que aparecen, se eligen independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, C_{1-4} alquilo, C_{2-4} alqueno, C_{2-4} alquino, C_{1-4} haloalquilo y $(CH_2)_{1-4}$ fenilo;
- R^8 , cada vez que aparece, se elige independientemente del grupo que consiste en C_{1-4} alquilo, C_{2-4} alqueno, C_{2-4} alquino y C_{1-4} haloalquilo;
- R^6 y R^7 , o R^6 y R^8 , cada vez que aparecen, junto con el átomo al cual cada uno está unido, se combinan opcionalmente para formar un heterociclilo;
- R^9 , cada vez que aparece, se elige independientemente del grupo que consiste en C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alqueno, C_{2-6} alquino y C_{1-6} haloalquilo;
- t es 1, 2 o 3;
- m es 0, 1, 2 o 3;
- n es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;
- p es 0, 1 o 2;
- Z^1 es arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo o heterocicloalqueno;
- donde Z^1 no está sustituido o está sustituido con uno o dos o tres o cuatro o cinco sustituyentes R^{10} , OR^{10} , SR^{10} , $S(O)R^{10}$, SO_2R^{10} , $C(O)R^{10}$, $C(O)OR^{10}$, $OC(O)R^{10}$, NHR^{10} , $N(R^{10})_2$, $C(N)C(O)R^{10}$, $C(O)NHR^{10}$, $C(O)N(R^{10})_2$, $C(O)NHOH$, $C(O)NHOR^{10}$, $C(O)NHSO_2R^{10}$, $NHC(O)R^{10}$, $NR^{10}C(O)R^{10}$, $NHC(O)OR^{10}$, $NR^{10}C(O)OR^{10}$, $NR^{10}C(O)NHR^{10}$, $NR^{10}C(O)N(R^{10})_2$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{10}$, $NHC(O)N(R^{10})_2$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^{10} , $SO_2N(R^{10})_2$, $NHS(O)R^{10}$, $NHSO_2R^{10}$, $NR^{10}SO_2R^{10}$, $NHSO_2NHR^{10}$, $N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^{10}$, (O) , NH_2 , NO_2 , N_3 , OH , F , Cl , Br , I , CN , CF_3 , OCF_3 , CF_2CF_3 , OCF_2CF_3 , $C(O)H$, $C(O)OH$, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^{10}$, $C(N)N(R^{10})_2$, $CNOH$, $CNOCH_3$ o $C(O)NH_2$ elegidos independientemente;
- R^{10} es R^{11} , R^{12} , R^{13} o R^{14} ;
- R^{11} es arilo;
- R^{12} es heteroarilo;
- R^{13} es cicloalquilo, cicloalqueno, cicloalquino, heterocicloalquilo o heterocicloalqueno;
- R^{14} es alquilo, alqueno o alquino, cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con uno o dos o tres sustituyentes R^{15D} , $NC(R^{15A})(R^{15B})$, R^{15} , OR^{15} , SR^{15} , $S(O)R^{15}$, SO_2R^{15} , NHR^{15} , $N(R^{15})_2$, $C(O)R^{15}$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{15}$, $C(O)N(R^{15})_2$, $NHC(O)R^{15}$, $NR^{15}C(O)R^{15}$, $NHSO_2R^{15}$, $NHC(O)OR^{15}$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^{15} , $SO_2N(R^{15})_2$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{15}$, $NHC(O)CH(CH_3)NHC(O)CH(CH_3)NH_2$, $NHC(O)CH(CH_3)NHC(O)CH(CH_3)NHR^{15}$, OH , (O) , $C(O)OH$, N_3 , CN , NH_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , F , Cl , Br o I elegidos independientemente;
- R^{15A} y R^{15B} son alquilos elegidos independientemente o, junto con el átomo de N al cual están unidos, R^{15C} ;
- R^{15C} es aziridin-1-ilo, azetidín-1-ilo, pirrolidin-1-ilo o piperidin-1-ilo, cada uno con un resto CH_2 sin reemplazar o reemplazado con O , $C(O)$, $CNOH$, $CNOCH_3$, S , $S(O)$, SO_2 o NH ;
- R^{15D} es C_2 - C_5 -espiroalquilo, cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con OH , (O) , N_3 , CN , CF_3 , CF_2CF_3 , F , Cl , Br , I , NH_2 , $NH(CH_3)$ o $N(CH_3)_2$;
- R^{15} es R^{16} , R^{17} , R^{18} o R^{19} ;
- R^{16} es arilo;
- R^{17} es heteroarilo;
- R^{18} es cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo o heterocicloalqueno;
- R^{19} es alquilo, alqueno o alquino, cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con uno o dos o tres sustituyentes R^{20} , OR^{20} , SR^{20} , $S(O)R^{20}$, SO_2R^{20} , $C(O)R^{20}$, $CO(O)R^{20}$, $OC(O)R^{20}$, $OC(O)OR^{20}$, NH_2 , NHR^{20} , $N(R^{20})_2$, $NHC(O)R^{20}$, $NR^{20}C(O)R^{20}$, $NHS(O)_2R^{20}$, $NR^{20}S(O)_2R^{20}$, $NHC(O)OR^{20}$, $NR^{20}C(O)OR^{20}$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{20}$, $NHC(O)N(R^{20})_2$, $NR^{20}C(O)NHR^{20}$, $NR^{20}C(O)N(R^{20})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{20}$, $C(O)N(R^{20})_2$, $C(O)NHOH$, $C(O)NHOR^{20}$, $C(O)NHSO_2R^{20}$, $C(O)NR^{20}SO_2R^{20}$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^{20} , $SO_2N(R^{20})_2$, $C(O)H$, $C(O)OH$, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^{20}$, $C(N)N(R^{20})_2$, $CNOH$, $CNOCH_3$, OH , (O) , CN , N_3 , NO_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , OCF_3 , OCF_2CF_3 , F , Cl , Br o I elegidos independientemente;
- R^{20} es R^{21} , R^{22} , R^{23} o R^{24} ;
- R^{21} es arilo;
- R^{22} es heteroarilo;
- R^{23} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- R^{24} es alquilo, alqueno o alquino;
- donde los restos cíclicos representados por R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{15C} , R^{15D} , R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{21} , R^{22} y R^{23} están independientemente no sustituidos, adicionalmente no sustituidos, sustituidos o sustituidos adicionalmente

- con uno o más sustituyentes R^{25} , OR^{25} , SR^{25} , $S(O)R^{25}$, SO_2R^{25} , $OC(O)R^{25}$, $C(O)R^{25}$, $OC(O)R^{25}$, $OC(O)OR^{25}$, NH_2 , NHR^{25} , $N(R^{25})_2$, $NHC(O)R^{25}$, $NR^{25}C(O)R^{25}$, $NHS(O)_2R^{25}$, $NR^{25}S(O)_2R^{25}$, $NHC(O)OR^{25}$, $NR^{25}C(O)OR^{25}$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{25}$, $NHC(O)N(R^{25})_2$, $NR^{25}C(O)NHR^{25}$, $NR^{25}C(O)N(R^{25})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{25}$, $C(O)N(R^{25})_2$, $C(O)NHOH$, $C(O)NHOR^{25}$, $C(O)NHSO_2R^{25}$, $C(O)NR^{25}SO_2R^{25}$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^{25} , $SO_2N(R^{25})_2$, $C(O)H$, $C(O)OH$, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^{25}$, $C(N)N(R^{25})_2$, $CNOH$, $CNOCH_3$, OH , (O) , CN , N_3 , NO_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , OCF_3 , OCF_2CF_3 , F , Cl , Br o I elegidos independientemente;
 R^{25} es R^{26} , R^{27} , R^{28} o R^{29} ;
 R^{26} es arilo;
 R^{27} es heteroarilo;
 R^{28} es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo;
 R^{29} es alquilo, alquenilo o alquinilo, cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con uno o dos o tres sustituyentes R^{30} , OR^{30} , SR^{30} , $S(O)R^{30}$, SO_2R^{30} , $C(O)R^{30}$, $CO(O)R^{30}$, $OC(O)R^{30}$, $OC(O)OR^{30}$, NH_2 , NHR^{30} , $N(R^{30})_2$, $NHC(O)R^{30}$, $NR^{30}C(O)R^{30}$, $NHS(O)_2R^{30}$, $NR^{30}S(O)_2R^{30}$, $NHC(O)OR^{30}$, $NR^{30}C(O)OR^{30}$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{30}$, $NHC(O)N(R^{30})_2$, $NR^{30}C(O)NHR^{30}$, $NR^{30}C(O)N(R^{30})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{30}$, $C(O)N(R^{30})_2$, $C(O)NHOH$, $C(O)NHOR^{30}$, $C(O)NHSO_2R^{30}$, $C(O)NR^{30}SO_2R^{30}$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^{30} , $SO_2N(R^{30})_2$, $C(O)H$, $C(O)OH$, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^{30}$, $C(N)N(R^{30})_2$, $CNOH$, $CNOCH_3$, OH , (O) , CN , N_3 , NO_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , OCF_3 , OCF_2CF_3 , F , Cl , Br o I elegidos independientemente;
 R^{30} es R^{31} , R^{32} , R^{33} o R^{34} ;
 R^{31} es arilo;
 R^{32} es heteroarilo;
 R^{33} es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo;
 R^{34} es alquilo, alquenilo o alquinilo, cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con uno o dos o tres sustituyentes R^{35} , OR^{35} , SR^{35} , $S(O)R^{35}$, SO_2R^{35} , $C(O)R^{35}$, $CO(O)R^{35}$, $OC(O)R^{35}$, $OC(O)OR^{35}$, NH_2 , NHR^{35} , $N(R^{35})_2$, $NHC(O)R^{35}$, $NR^{35}C(O)R^{35}$, $NHS(O)_2R^{35}$, $NR^{35}S(O)_2R^{35}$, $NHC(O)OR^{35}$, $NR^{35}C(O)OR^{35}$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{35}$, $NHC(O)N(R^{35})_2$, $NR^{35}C(O)NHR^{35}$, $NR^{35}C(O)N(R^{35})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{35}$, $C(O)N(R^{35})_2$, $C(O)NHOH$, $C(O)NHOR^{35}$, $C(O)NHSO_2R^{35}$, $C(O)NR^{35}SO_2R^{35}$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^{35} , $SO_2N(R^{35})_2$, $C(O)H$, $C(O)OH$, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^{35}$, $C(N)N(R^{35})_2$, $CNOH$, $CNOCH_3$, OH , (O) , CN , N_3 , NO_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , OCF_3 , OCF_2CF_3 , F , Cl , Br o I elegidos independientemente;
 R^{35} es alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo;
donde los restos cíclicos representados por R^{26} , R^{27} , R^{28} , R^{31} , R^{32} , R^{33} , y R^{35} no están sustituidos o están sustituidos con uno o más sustituyentes R^{36} , OR^{36} , SR^{36} , $S(O)R^{36}$, SO_2R^{36} , $C(O)R^{36}$, $CO(O)R^{36}$, $OC(O)R^{36}$, $OC(O)OR^{36}$, NH_2 , NHR^{36} , $N(R^{36})_2$, $NHC(O)R^{36}$, $NR^{36}C(O)R^{36}$, $NHS(O)_2R^{36}$, $NR^{36}S(O)_2R^{36}$, $NHC(O)OR^{36}$, $NR^{36}C(O)OR^{36}$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{36}$, $NHC(O)N(R^{36})_2$, $NR^{36}C(O)NHR^{36}$, $NR^{36}C(O)N(R^{36})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{36}$, $C(O)N(R^{36})_2$, $C(O)NHOH$, $C(O)NHOR^{36}$, $C(O)NHSO_2R^{36}$, $C(O)NR^{36}SO_2R^{36}$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^{36} , $SO_2N(R^{36})_2$, $C(O)H$, $C(O)OH$, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^{36}$, $C(N)N(R^{36})_2$, $CNOH$, $CNOCH_3$, OH , (O) , CN , N_3 , NO_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , OCF_3 , OCF_2CF_3 , F , Cl , Br o I elegidos independientemente;
 R^{36} es R^{37} , R^{38} , R^{39} o R^{40} ;
 R^{37} es arilo;
 R^{38} es heteroarilo;
 R^{39} es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo;
 R^{40} es alquilo, alquenilo o alquinilo, cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con uno o dos o tres sustituyentes R^{41} , OR^{41} , SR^{41} , $S(O)R^{41}$, SO_2R^{41} , $C(O)R^{41}$, $CO(O)R^{41}$, $OC(O)R^{41}$, $OC(O)OR^{41}$, NH_2 , NHR^{41} , $N(R^{41})_2$, $NHC(O)R^{41}$, $NR^{41}C(O)R^{41}$, $NHS(O)_2R^{41}$, $NR^{41}S(O)_2R^{41}$, $NHC(O)OR^{41}$, $NR^{41}C(O)OR^{41}$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{41}$, $NHC(O)N(R^{41})_2$, $NR^{41}C(O)NHR^{41}$, $NR^{41}C(O)N(R^{41})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{41}$, $C(O)N(R^{41})_2$, $C(O)NHOH$, $C(O)NHOR^{41}$, $C(O)NHSO_2R^{41}$, $C(O)NR^{41}SO_2R^{41}$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^{41} , $SO_2N(R^{41})_2$, $C(O)H$, $C(O)OH$, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^{41}$, $C(N)N(R^{41})_2$, $CNOH$, $CNOCH_3$, OH , (O) , CN , N_3 , NO_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , OCF_3 , OCF_2CF_3 , F , Cl , Br o I elegidos independientemente;
 R^{41} es alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo; y
los restos representados por R^{37} , R^{38} y R^{39} no están sustituidos o están sustituidos con uno o más sustituyentes NH_2 , $C(O)NH_2$, $C(O)NHOH$, SO_2NH_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , $C(O)H$, $C(O)OH$, $C(N)NH_2$, OH , (O) , CN , N_3 , NO_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , OCF_3 , OCF_2CF_3 , F , Cl , Br o I elegidos independientemente. **[0098]** En un aspecto de fórmula (I), X^1 es heteroarilo; opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro R^4 ;

X^2 es



Y¹ es hidrógeno, (CH₂)_tR⁵, (CH₂)_tOR⁵, (CH₂)_tNHR⁵, (CH₂)_tN(R⁵)₂ o (CH₂)_tSR⁵;

R¹, cada vez que aparece, se elige independientemente del grupo que consiste en halo, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alquenilo, C₂₋₆ alquinilo y C₁₋₆ haloalquilo;

R², cada vez que aparece, se elige independientemente del grupo que consiste en deuterio, halo, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alquenilo, C₂₋₆ alquinilo y C₁₋₆ haloalquilo;

dos R² que están unidos al mismo átomo de carbono, junto con dicho átomo de carbono, forman opcionalmente un anillo elegido del grupo que consiste en heterocicloalquilo, heterocicloalquenilo, cicloalquilo y cicloalquenilo;

R³, cada vez que aparece, se elige independientemente del grupo que consiste en halo, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alquenilo, C₂₋₆ alquinilo y C₁₋₆ haloalquilo;

R⁴, cada vez que aparece, se elige independientemente del grupo que consiste en NR⁶R⁷, OR⁶, CN, NO₂, halógeno, C(O)OR⁶, C(O)NR⁶R⁷, NR⁶C(O)R⁷, NR⁶S(O)₂R⁸, NR⁶S(O)R⁸, S(O)₂R⁸, S(O)R⁸ y R⁸;

R⁵ es arilo o heterociclilo; opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes elegidos independientemente del grupo que consiste en R⁹, OR⁹, SR⁹, S(O)R⁹, SO₂R⁹, C(O)R⁹, CO(O)R⁹, OC(O)R⁹, OC(O)OR⁹, NH₂, NHR⁹, N(R⁹)₂, NHC(O)R⁹, NR⁹C(O)R⁹, NHS(O)₂R⁹, NR⁹S(O)₂R⁹, NHC(O)OR⁹, NR⁹C(O)OR⁹, NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR⁹, NHC(O)N(R⁹)₂, NR⁹C(O)NHR⁹, NR⁹C(O)N(R⁹)₂, C(O)NH₂, C(O)NHR⁹, C(O)N(R⁹)₂, C(O)NHOH, C(O)NHOR⁹, C(O)NHSO₂R⁹, C(O)NR⁹SO₂R⁹, SO₂NH₂, SO₂NHR⁹, SO₂N(R⁹)₂, CO(O)H, C(O)H, OH, CN, N₃, NO₂, F, Cl, Br y I;

R⁶ y R⁷, cada vez que aparecen, se elige cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, C₁₋₄ alquilo, C₂₋₄ alquenilo, C₂₋₄ alquinilo, C₁₋₄ haloalquilo y (CH₂)₁₋₄ fenilo;

R⁸, cada vez que aparece, se elige independientemente del grupo que consiste en C₁₋₄ alquilo, C₂₋₄ alquenilo, C₂₋₄ alquinilo y C₁₋₄ haloalquilo;

R⁶ y R⁷, o R⁶ y R⁸, cada vez que aparecen, junto con el átomo al cual cada uno está unido, se combinan opcionalmente para formar un heterociclilo;

R⁹, cada vez que aparece, se elige independientemente del grupo que consiste en C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alquenilo, C₂₋₆ alquinilo y C₁₋₆ haloalquilo;

t es 1, 2 o 3;

m es 0, 1, 2 o 3;

n es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

p es 0, 1 o 2;

Z¹ es arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo;

donde Z¹ no está sustituido o está sustituido con uno o dos o tres o cuatro o cinco sustituyentes R¹⁰, OR¹⁰, SR¹⁰, S(O)R¹⁰, SO₂R¹⁰, C(O)R¹⁰, C(O)OR¹⁰, OC(O)R¹⁰, NHR¹⁰, N(R¹⁰)₂, C(N)C(O)R¹⁰, C(O)NHR¹⁰, C(O)N(R¹⁰)₂, C(O)NHOH, C(O)NHOR¹⁰, C(O)NHSO₂R¹⁰, NHC(O)R¹⁰, NR¹⁰C(O)R¹⁰, NHC(O)OR¹⁰, NR¹⁰C(O)OR¹⁰, NR¹⁰C(O)NHR¹⁰, NR¹⁰C(O)N(R¹⁰)₂, NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR¹⁰, NHC(O)N(R¹⁰)₂, SO₂NH₂, SO₂NHR¹⁰, SO₂N(R¹⁰)₂, NHS(O)R¹⁰, NHSO₂R¹⁰, NR¹⁰SO₂R¹⁰, NHSO₂NHR¹⁰, N(CH₃)SO₂N(CH₃)R¹⁰, (O), NH₂, NO₂, N₃, OH, F, Cl, Br, I, CN, CF₃, OCF₃, CF₂CF₃, OCF₂CF₃, C(O)H, C(O)OH, C(N)NH₂, C(N)NHR¹⁰, C(N)N(R¹⁰)₂, CNOH, CNOCH₃ o C(O)NH₂ elegidos independientemente;

R¹⁰ es R¹¹, R¹², R¹³ o R¹⁴;

R¹¹ es arilo;

R¹² es heteroarilo;

R¹³ es cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo;

R¹⁴ es alquilo, alquenilo o alquinilo, cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con uno o dos o tres sustituyentes R^{15D}, NC(R^{15A})(R^{15B}), R¹⁵, OR¹⁵, SR¹⁵, S(O)R¹⁵, SO₂R¹⁵, NHR¹⁵, N(R¹⁵)₂, C(O)R¹⁵, C(O)NH₂, C(O)NHR¹⁵, C(O)N(R¹⁵)₂, NHC(O)R¹⁵, NR¹⁵C(O)R¹⁵, NHSO₂R¹⁵, NHC(O)OR¹⁵, SO₂NH₂, SO₂NHR¹⁵, SO₂N(R¹⁵)₂, NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR¹⁵, NHC(O)CH(CH₃)NHC(O)CH(CH₃)NH₂, NHC(O)CH(CH₃)NHC(O)CH(CH₃)NHR¹⁵, OH, (O), C(O)OH, N₃, CN, NH₂, CF₃, CF₂CF₃, F, Cl, Br o I elegidos independientemente;

R^{15A} y R^{15B} son alquilo elegidos independientemente o, junto con el átomo de N al cual están unidos, R^{15C};

R^{15C} es aziridin-1-ilo, azetidín-1-ilo, pirrolidin-1-ilo o piperidin-1-ilo, cada uno con un resto CH₂ sin reemplazar o reemplazado con O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ o NH;

R^{15D} es C₂₋₆-espiroalquilo, cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con OH, (O), N₃, CN, CF₃, CF₂CF₃, F, Cl, Br, I, NH₂, NH(CH₃) o N(CH₃)₂;

R¹⁵ es R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸ o R¹⁹;

R¹⁶ es arilo;

R¹⁷ es heteroarilo;
 R¹⁸ es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo; y
 R¹⁹ es alquilo.

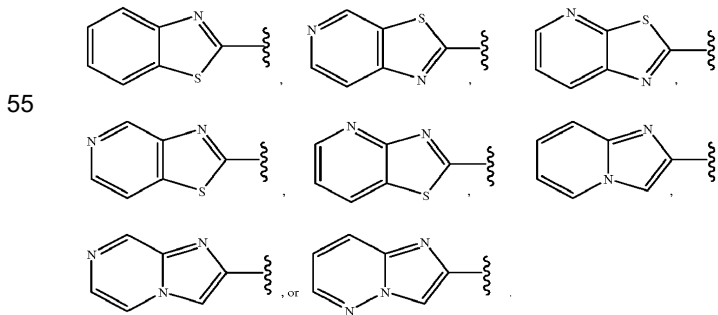
5 **[0099]** En un aspecto de fórmula (I), m es 0, 1, 2 o 3; n es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6; y p es 0, 1 o 2. En otro aspecto de fórmula (I), n es 0 o 1. En otro aspecto de fórmula (I), n es 0 o 1; y cada R² es independientemente deuterio o C₁₋₆ alquilo. En otro aspecto de fórmula (I), m, n y p son 0.

10 **[0100]** En un aspecto de fórmula (I), X¹ es heteroarilo; que está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro R⁴. En otra realización de fórmula (I), X¹ es heteroarilo, que no está sustituido. En otro aspecto de fórmula (I), X¹ es heteroarilo, que está sustituido con un R⁴. En otro aspecto de fórmula (I), X¹ es heteroarilo, que está sustituido con dos R⁴. En otro aspecto de fórmula (I), X¹ es heteroarilo, que está sustituido con un R⁴, y R⁴ es OR⁶ o halógeno. En otro aspecto de fórmula (I), X¹ es heteroarilo, que está sustituido con dos R⁴, y cada R⁴ es independientemente OR⁶ o halógeno. En otro aspecto de fórmula (I), X¹ es heteroarilo, que está sustituido con un R⁴, y R⁴ es halógeno. En otro aspecto de fórmula (I), X¹ es heteroarilo que está sustituido con dos R⁴, y cada R⁴ es independientemente F. En otro aspecto de fórmula (I), X¹ es heteroarilo, que está sustituido con un R⁴, y R⁴ es F.

20 **[0101]** En un aspecto de fórmula (I), X¹ es benzo[d]tiazolilo, tiazolo[5,4-b]piridinilo, tiazolo[4,5-c]piridinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, tiazolo[5,4-c]piridinilo, tiazolo[4,5-b]piridinilo, imidazo[1,2-a]pirazinilo, o imidazo[1,2-b]piridazinilo, que están opcionalmente sustituidos con uno, dos, tres o cuatro R⁴. En otro aspecto de fórmula (I), X¹ es benzo[d]tiazolilo, tiazolo[5,4-b]piridinilo, tiazolo[4,5-c]piridinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, tiazolo[5,4-c]piridinilo, tiazolo[4,5-b]piridinilo, imidazo[1,2-a]pirazinilo, o imidazo[1,2-b]piridazinilo, que no están sustituidos. En otro aspecto de fórmula (I), X¹ es benzo[d]tiazolilo, tiazolo[5,4-b]piridinilo, tiazolo[4,5-c]piridinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, tiazolo[5,4-c]piridinilo, tiazolo[4,5-b]piridinilo, imidazo[1,2-a]pirazinilo, o imidazo[1,2-b]piridazinilo, que están sustituidos con un R⁴. En otro aspecto de fórmula (I), X¹ es benzo[d]tiazolilo, tiazolo[5,4-b]piridinilo, tiazolo[4,5-c]piridinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, tiazolo[5,4-c]piridinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, tiazolo[5,4-b]piridinilo, imidazo[1,2-a]pirazinilo, o imidazo[1,2-b]piridazinilo, que están sustituidos con dos R⁴. En otro aspecto de fórmula (I), X¹ es benzo[d]tiazolilo, tiazolo[5,4-b]piridinilo, tiazolo[4,5-c]piridinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, tiazolo[5,4-c]piridinilo, tiazolo[4,5-b]piridinilo, imidazo[1,2-a]pirazinilo, o imidazo[1,2-b]piridazinilo, que están sustituidos con un R⁴, y R⁴ es OR⁶ o halógeno. En otro aspecto de fórmula (I), X¹ es benzo[d]tiazolilo, tiazolo[5,4-b]piridinilo, tiazolo[4,5-c]piridinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, tiazolo[5,4-c]piridinilo, tiazolo[4,5-b]piridinilo, imidazo[1,2-a]pirazinilo, o imidazo[1,2-b]piridazinilo, que están sustituidos con dos R⁴, y cada R⁴ es independientemente OR⁶ o halógeno. En otro aspecto de fórmula (I), X¹ es benzo[d]tiazolilo, tiazolo[5,4-b]piridinilo, tiazolo[4,5-c]piridinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, tiazolo[5,4-c]piridinilo, tiazolo[4,5-b]piridinilo, imidazo[1,2-a]pirazinilo, o imidazo[1,2-b]piridazinilo, que están sustituidos con un R⁴, y R⁴ es Cl, F o metoxi. En otro aspecto de fórmula (I), X¹ es benzo[d]tiazolilo, tiazolo[5,4-b]piridinilo, tiazolo[4,5-c]piridinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, tiazolo[5,4-c]piridinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, tiazolo[5,4-b]piridinilo, imidazo[1,2-a]pirazinilo, o imidazo[1,2-b]piridazinilo, que están sustituidos con dos R⁴, y cada R⁴ es independientemente F. En otro aspecto de fórmula (I), X¹ es benzo[d]tiazolilo, tiazolo[5,4-b]piridinilo, tiazolo[4,5-c]piridinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, tiazolo[5,4-c]piridinilo, tiazolo[4,5-b]piridinilo, imidazo[1,2-a]pirazinilo o imidazo[1,2-b]piridazinilo, que están sustituidos con un R⁴, y R⁴ es independientemente F.

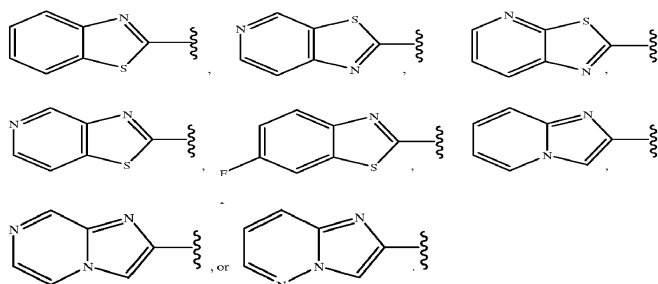
45 **[0102]** En un aspecto de fórmula (I), X¹ es benzo[d]tiazolilo, que está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro R⁴. En otro aspecto de fórmula (I), X¹ es benzo[d]tiazolilo, que no está sustituido. En otro aspecto de fórmula (I), X¹ es benzo[d]tiazolilo, que está sustituido con un R⁴. En otro aspecto de fórmula (I), X¹ es benzo[d]tiazolilo, que está sustituido con dos R⁴. En otro aspecto de fórmula (I), X¹ es benzo[d]tiazolilo, que está sustituido con un R⁴, y R⁴ es OR⁶ o halógeno. En otro aspecto de fórmula (I), X¹ es benzo[d]tiazolilo, que está sustituido con dos R⁴, y cada R⁴ es independientemente OR⁶ o halógeno. En otro aspecto de fórmula (I), X¹ es benzo[d]tiazolilo, que está sustituido con un R⁴, y R⁴ es Cl, F o metoxi. En otro aspecto de fórmula (I), X¹ es benzo[d]tiazolilo, que está sustituido con dos R⁴, y cada R⁴ es independientemente F. En otro aspecto de fórmula (I), X¹ es benzo[d]tiazolilo, que está sustituido con un R⁴, y R⁴ es independientemente F.

50 **[0103]** En un aspecto de fórmula (I), X¹ es

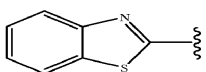


En otro aspecto de fórmula (I), X¹ es

5

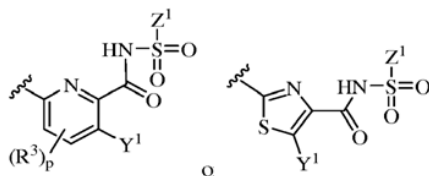


10 En otro aspecto de fórmula (I), X¹ es

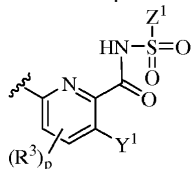


15

[0104] En un aspecto de fórmula (I), X² es

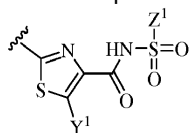


En otro aspecto de fórmula (I), X² es



20

En otro aspecto de fórmula (I), X² es



25

[0105] En un aspecto de fórmula (I), Y¹ es hidrógeno, (CH₂)_tR⁵, (CH₂)_tOR⁵, (CH₂)_tNHR⁵, (CH₂)_tN(R⁵)₂ o (CH₂)_tSR⁵. En otro aspecto de fórmula (I), Y¹ es hidrógeno o (CH₂)_tR⁵. En otro aspecto de fórmula (I), Y¹ es hidrógeno. En otro aspecto de fórmula (I), Y¹ es (CH₂)_tR⁵; R⁵ es fenilo o heteroarilo opcionalmente sustituido; y t es 1, 2 o 3. En otro aspecto de fórmula (I), Y¹ es (CH₂)_tR⁵; R⁵ es fenilo; y t es 1, 2 o 3.

30

[0106] En un aspecto de fórmula (I), Z¹ es arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo. En otro aspecto de fórmula (I), Z¹ es fenilo o piridinilo sustituido o sin sustituir. En otro aspecto de fórmula (I), Z¹ es fenilo sustituido o sin sustituir.

35

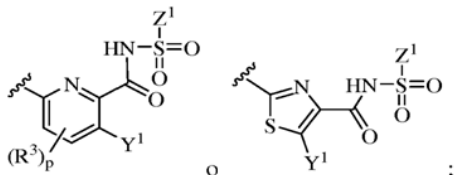
[0107] En un aspecto de fórmula (I), Z¹ está sustituido con uno o dos o tres o cuatro o cinco sustituyentes R¹⁰, OR¹⁰, SR¹⁰, S(O)R¹⁰, SO₂R¹⁰, C(O)R¹⁰, C(O)OR¹⁰, OC(O)R¹⁰, NHR¹⁰, N(R¹⁰)₂, C(N)C(O)R¹⁰, C(O)NHR¹⁰, C(O)N(R¹⁰)₂, C(O)NHOH, C(O)NHOR¹⁰, C(O)NHSO₂R¹⁰, NHC(O)R¹⁰, NR¹⁰C(O)R¹⁰, NHC(O)OR¹⁰, NR¹⁰C(O)OR¹⁰, NR¹⁰C(O)NHR¹⁰, NR¹⁰C(O)N(R¹⁰)₂, NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR¹⁰, NHC(O)N(R¹⁰)₂, SO₂NH₂, SO₂NHR¹⁰, SO₂N(R¹⁰)₂, NHS(O)R¹⁰, NHSO₂R¹⁰, NR¹⁰SO₂R¹⁰, NHSO₂NHR¹⁰, N(CH₃)SO₂N(CH₃)R¹⁰, (O), NH₂, NO₂, N₃, OH, F, Cl, Br, I, CN, CF₃, OCF₃, CF₂CF₃, OCF₂CF₃, C(O)H, C(O)OH, C(N)NH₂, C(N)NHR¹⁰, C(N)N(R¹⁰)₂, CNOH, CNOCH₃ o C(O)NH₂ elegidos independientemente. En otro aspecto de fórmula (I), Z¹ está sustituido con dos sustituyentes SO₂R¹⁰, NHR¹⁰, CF₃, NO₂ o F elegidos independientemente. En otro aspecto de fórmula (I), Z¹ está sustituido con NHR¹⁰ y SO₂R¹⁰, NO₂, CF₃ o F. En otro aspecto de fórmula (I), Z¹ está sustituido con NHR¹⁰ y SO₂CF₃, SO₂CF₂Cl, CF₃, NO₂ o

40

F. En un aspecto de fórmula (I), Z¹ está sustituido con NHR¹⁰ y SO₂CF₃, SO₂CF₂Cl, CF₃, NO₂ o F; donde R¹⁰ es R¹⁴; R¹⁴ es alquilo que no está sustituido o está sustituido con uno o dos o tres sustituyentes OH, R¹⁵, OR¹⁵, SR¹⁵ o N(R¹⁵)₂ elegidos independientemente; R¹⁵ es R¹⁶, R¹⁸ o R¹⁹; R¹⁶ es arilo; R¹⁸ es heterocicloalquilo; y R¹⁹ es alquilo.

5 **[0108]** En un aspecto de fórmula (I), X¹ es heteroarilo; opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro R⁴;

X² es



10 Y¹ es hidrógeno o (CH₂)_tR⁵;
R⁴, cada vez que aparece, es halógeno;
R⁵ es arilo;
t es 1, 2 o 3;
m es 0;
15 n es 0;
p es 0;
Z¹ es arilo;
donde Z¹ está sustituido con uno o dos o tres o cuatro o cinco sustituyentes SO₂R¹⁰, NHR¹⁰, NO₂, F o CF₃,
elegidos independientemente;
20 R¹⁰ es R¹⁴;
R¹⁴ es alquilo, que no está sustituido o está sustituido con uno o dos o tres sustituyentes R¹⁵, OR¹⁵, SR¹⁵,
N(R¹⁵)₂, OH, CF₃, F o Cl elegidos independientemente;
R¹⁵ es R¹⁶, R¹⁸ o R¹⁹;
R¹⁶ es arilo;
25 R¹⁸ es heterocicloalquilo; y
R¹⁹ es alquilo.

[0109] De acuerdo con su primera realización, la presente invención se refiere a un compuesto que tiene fórmula (I),
elegido del grupo que consiste en

30 N-(1,3-benzotiazol-2-il)-2-(4-[[4-[[2R)-4-(dimetilamino)-1-(fenilsulfanil)butan-2-il]amino]-3-nitrofenil]sulfonil]carbamoil)-1,3-tiazol-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida;
N-(1,3-benzotiazol-2-il)-2-(4-[[4-[[2R)-4-(morfolin-4-il)-1-(fenilsulfanil)butan-2-il]amino]-3-
35 [(trifluorometil)sulfonil]fenil]sulfonil]carbamoil)-1,3-tiazol-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida;
N-(1,3-benzotiazol-2-il)-2-(6-[[4-[[2R)-4-(morfolin-4-il)-1-(fenilsulfanil)butan-2-il]amino]-3-
[(trifluorometil)sulfonil]fenil]sulfonil]carbamoil]piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida;
N-(1,3-benzotiazol-2-il)-2-[6-[[4-[[3-(dimetilamino)propil]amino]-3-nitrofenil]sulfonil]carbamoil]-5-(3-
40 fenilpropil]piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida (no cubierta por la invención según se reivindica);
N-(1,3-benzotiazol-2-il)-2-[6-[[4-[[3-(dimetilamino)propil]amino]-3-
[(trifluorometil)sulfonil]fenil]sulfonil]carbamoil]-5-(3-fenilpropil]piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-
45 carboxamida (no cubierta por la invención según se reivindica);
N-(1,3-benzotiazol-2-il)-2-[6-[[4-[[3-(dimetilamino)propil]amino]-3-nitrofenil]sulfonil]carbamoil]-5-(2-
feniletil]piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida (no cubierta por la invención según se
50 reivindica);
N-(1,3-benzotiazol-2-il)-2-(4-[[4-[[3-(dimetilamino)propil]amino]-3-
[(trifluorometil)sulfonil]fenil]sulfonil]carbamoil)-1,3-tiazol-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida;
N-(1,3-benzotiazol-2-il)-2-(5-bencil-4-[[4-[[3-(dimetilamino)propil]amino]-3-
55 [(trifluorometil)sulfonil]fenil]sulfonil]carbamoil)-1,3-tiazol-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida
(no cubierta por la invención según se reivindica);
N-(1,3-benzotiazol-2-il)-2-(5-bencil-4-[[4-[[3-(dimetilamino)propil]amino]-3-nitrofenil]sulfonil]carbamoil)-1,3-
tiazol-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida (no cubierta por la invención según se reivindica);
N-(1,3-benzotiazol-2-il)-2-(4-[[4-[[2R)-4-(morfolin-4-il)-1-(fenilsulfanil)butan-2-il]amino]-3-
nitrofenil]sulfonil]carbamoil)-1,3-tiazol-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida;
N-(1,3-benzotiazol-2-il)-2-[4-[[4-[[3-(dimetilamino)propil]amino]-3-
[(trifluorometil)sulfonil]fenil]sulfonil]carbamoil]-5-(2-feniletil)-1,3-tiazol-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-
carboxamida (no cubierta por la invención según se reivindica);

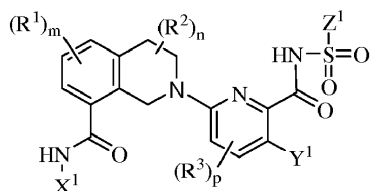
(imidazo[1,2-b]piridazin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida;
 2-(4-{{(4-{{(2R)-4-(dimetilamino)-1-fenoxibutan-2-il}amino)-3-nitrofenil}sulfonyl}carbamoil}-1,3-tiazol-2-il)-N-(imidazo[1,2-b]piridazin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida;
 2-(6-{{(4-{{(2R)-4-(dimetilamino)-1-fenoxibutan-2-il}amino)-3-nitrofenil}sulfonyl}carbamoil}piridin-2-il)-N-(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida;
 2-(4-{{(4-{{(2R)-4-(dimetilamino)-1-fenoxibutan-2-il}amino)-3-nitrofenil}sulfonyl}carbamoil}-1,3-tiazol-2-il)-N-(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida;
 N-(1,3-benzotiazol-2-il)-2-(6-{{(6-{{(2R)-4-(dimetilamino)-1-(fenilsulfanil)butan-2-il}amino)-5-nitropiridin-3-il}sulfonyl}carbamoil}piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida;
 N-(1,3-benzotiazol-2-il)-2-(4-{{(6-{{(2R)-4-(dimetilamino)-1-(fenilsulfanil)butan-2-il}amino)-5-nitropiridin-3-il}sulfonyl}carbamoil}-1,3-tiazol-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida;
 2-(6-{{(6-{{(2R)-4-(dimetilamino)-1-(fenilsulfanil)butan-2-il}amino)-5-nitropiridin-3-il}sulfonyl}carbamoil}piridin-2-il)-N-([1,3]tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida;
 2-(4-{{(6-{{(2R)-4-(dimetilamino)-1-(fenilsulfanil)butan-2-il}amino)-5-nitropiridin-3-il}sulfonyl}carbamoil}-1,3-tiazol-2-il)-N-([1,3]tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida;
 2-(6-{{(6-{{(2R)-4-(dimetilamino)-1-(fenilsulfanil)butan-2-il}amino)-5-nitropiridin-3-il}sulfonyl}carbamoil}piridin-2-il)-N-([1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida;
 2-(4-{{(6-{{(2R)-4-(dimetilamino)-1-(fenilsulfanil)butan-2-il}amino)-5-nitropiridin-3-il}sulfonyl}carbamoil}-1,3-tiazol-2-il)-N-([1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida;
 2-(6-{{(6-{{(2R)-4-(dimetilamino)-1-(fenilsulfanil)butan-2-il}amino)-5-nitropiridin-3-il}sulfonyl}carbamoil}piridin-2-il)-N-([1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida;
 2-(4-{{(6-{{(2R)-4-(dimetilamino)-1-(fenilsulfanil)butan-2-il}amino)-5-nitropiridin-3-il}sulfonyl}carbamoil}-1,3-tiazol-2-il)-N-([1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida;
 2-(6-{{(6-{{(2R)-4-(dimetilamino)-1-(fenilsulfanil)butan-2-il}amino)-5-nitropiridin-3-il}sulfonyl}carbamoil}piridin-2-il)-N-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida;
 2-(4-{{(6-{{(2R)-4-(dimetilamino)-1-(fenilsulfanil)butan-2-il}amino)-5-nitropiridin-3-il}sulfonyl}carbamoil}-1,3-tiazol-2-il)-N-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida;
 2-(6-{{(6-{{(2R)-4-(dimetilamino)-1-(fenilsulfanil)butan-2-il}amino)-5-nitropiridin-3-il}sulfonyl}carbamoil}piridin-2-il)-N-(imidazo[1,2-a]pirazin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida;
 2-(4-{{(6-{{(2R)-4-(dimetilamino)-1-(fenilsulfanil)butan-2-il}amino)-5-nitropiridin-3-il}sulfonyl}carbamoil}-1,3-tiazol-2-il)-N-(imidazo[1,2-a]pirazin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida;
 2-(6-{{(6-{{(2R)-4-(dimetilamino)-1-(fenilsulfanil)butan-2-il}amino)-5-nitropiridin-3-il}sulfonyl}carbamoil}piridin-2-il)-N-(imidazo[1,2-b]piridazin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida;
 2-(4-{{(6-{{(2R)-4-(dimetilamino)-1-(fenilsulfanil)butan-2-il}amino)-5-nitropiridin-3-il}sulfonyl}carbamoil}-1,3-tiazol-2-il)-N-(imidazo[1,2-b]piridazin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida;
 2-(6-{{(6-{{(2R)-4-(dimetilamino)-1-(fenilsulfanil)butan-2-il}amino)-5-nitropiridin-3-il}sulfonyl}carbamoil}piridin-2-il)-N-(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida;
 2-(4-{{(6-{{(2R)-4-(dimetilamino)-1-(fenilsulfanil)butan-2-il}amino)-5-nitropiridin-3-il}sulfonyl}carbamoil}-1,3-tiazol-2-il)-N-(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida;
 N-(1,3-benzotiazol-2-il)-2-(6-{{(4-{{(2R)-4-(morfolin-4-il)-1-(fenilsulfanil)butan-2-il}amino)-3-nitrofenil}sulfonyl}carbamoil}piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida;
 N-(1,3-benzotiazol-2-il)-2-(4-{{(4-{{(2R)-4-(morfolin-4-il)-1-(fenilsulfanil)butan-2-il}amino)-3-nitrofenil}sulfonyl}carbamoil}-1,3-tiazol-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida; y sus sales farmacéuticamente aceptables.

45 **[0110]** Una realización preferida de la invención actual se refiere a un compuesto que tiene fórmula (I), elegido del grupo que consiste en

N-(1,3-benzotiazol-2-il)-2-(4-{{(4-{{(2R)-4-(dimetilamino)-1-(fenilsulfanil)butan-2-il}amino)-3-nitrofenil}sulfonyl}carbamoil}-1,3-tiazol-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida;
 N-(1,3-benzotiazol-2-il)-2-(4-{{(4-{{(2R)-4-(morfolin-4-il)-1-(fenilsulfanil)butan-2-il}amino)-3-[[trifluorometil]sulfonyl]fenil}sulfonyl}carbamoil}-1,3-tiazol-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida;
 N-(1,3-benzotiazol-2-il)-2-(6-{{(4-{{(2R)-4-(morfolin-4-il)-1-(fenilsulfanil)butan-2-il}amino)-3-[[trifluorometil]sulfonyl]fenil}sulfonyl}carbamoil}piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida;
 N-(1,3-benzotiazol-2-il)-2-[6-{{(4-{{(3-(dimetilamino)propil}amino)-3-nitrofenil}sulfonyl}carbamoil}-5-(3-fenilpropil)piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida (no cubierta por la invención según se reivindica);
 N-(1,3-benzotiazol-2-il)-2-[6-{{(4-{{(3-(dimetilamino)propil}amino)-3-[[trifluorometil]sulfonyl]fenil}sulfonyl}carbamoil}-5-(3-fenilpropil)piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida (no cubierta por la invención según se reivindica);
 N-(1,3-benzotiazol-2-il)-2-[6-{{(4-{{(3-(dimetilamino)propil}amino)-3-nitrofenil}sulfonyl}carbamoil}-5-(2-feniletil)piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida (no cubierta por la invención según se reivindica);
 N-(1,3-benzotiazol-2-il)-2-(4-{{(4-{{(3-(dimetilamino)propil}amino)-3-

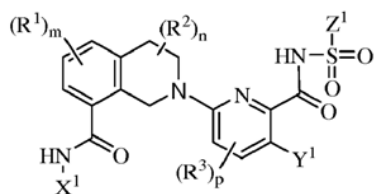
- 5 [(trifluorometil)sulfonyl]fenil)sulfonyl]carbamoil}-1,3-tiazol-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida;
 N-(1,3-benzotiazol-2-il)-2-(5-bencil-4-[[4-[[3-(dimetilamino)propil]amino]-3-
 [(trifluorometil)sulfonyl]fenil)sulfonyl]carbamoil}-1,3-tiazol-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida
 (no cubierta por la invención según se reivindica);
 5 N-(1,3-benzotiazol-2-il)-2-(5-bencil-4-[[4-[[3-(dimetilamino)propil]amino]-3-nitrofenil)sulfonyl]carbamoil}-1,3-
 tiazol-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida (no cubierta por la invención según se reivindica);
 N-(1,3-benzotiazol-2-il)-2-(4-[[4-[[2R)-4-(morfolin-4-il)-1-(fenilsulfanil)butan-2-il]amino]-3-
 nitrofenil)sulfonyl]carbamoil}-1,3-tiazol-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida;
 10 N-(1,3-benzotiazol-2-il)-2-[4-[[4-[[3-(dimetilamino)propil]amino]-3-
 [(trifluorometil)sulfonyl]fenil)sulfonyl]carbamoil}-5-(2-feniletíl)-1,3-tiazol-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-
 carboxamida (no cubierta por la invención según se reivindica);
 N-(1,3-benzotiazol-2-il)-2-(4-[[4-[[2R)-4-(dimetilamino)-1-(fenilsulfanil)butan-2-il]amino]-3-
 [(trifluorometil)sulfonyl]fenil)sulfonyl]carbamoil}-1,3-tiazol-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida;
 15 N-(1,3-benzotiazol-2-il)-2-[4-[[4-[[3-(dimetilamino)propil]amino]-3-nitrofenil)sulfonyl]carbamoil}-5-(2-feniletíl)-
 1,3-tiazol-2-il]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida (no cubierta por la invención según se
 reivindica);
 N-(1,3-benzotiazol-2-il)-2-(4-[[4-[[2R)-4-hidroxi-1-(fenilsulfanil)butan-2-il]amino]-3-
 [(trifluorometil)sulfonyl]fenil)sulfonyl]carbamoil}-1,3-tiazol-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida;
 20 N-(1,3-benzotiazol-2-il)-2-[4-[[4-[[3-(dimetilamino)propil]amino]-3-nitrofenil)sulfonyl]carbamoil}-5-(3-
 fenilpropil)-1,3-tiazol-2-il]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida (no cubierta por la invención según
 se reivindica); y sus sales farmacéuticamente aceptables.

[0111] En otro aspecto, la presente divulgación proporciona compuestos de fórmula (II)



- 25 (II)
 y sus sales farmacéuticamente aceptables, donde X^1 , Y^1 , Z^1 , R^1 , R^2 , R^3 , m , n y p son los descritos para la fórmula (I).

[0112] Un aspecto de la divulgación actual se refiere a compuestos y sus sales farmacéuticamente aceptables, que
 30 son inhibidores de las proteínas antiapoptóticas Bcl-xL, donde los compuestos tienen fórmula (II)



Fórmula (II)

donde

- 35 X^1 es heteroarilo; opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro R^4 ;
 Y^1 es hidrógeno, $(CH_2)_tR^5$, $(CH_2)_tOR^5$, $(CH_2)_tNHR^5$, $(CH_2)_tN(R^5)_2$ o $(CH_2)_tSR^5$;
 R^1 , cada vez que aparece, se elige independientemente del grupo que consiste en halo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6}
 alqueno, C_{2-6} alquino y C_{1-6} haloalquilo;
 R^2 , cada vez que aparece, se elige independientemente del grupo que consiste en deuterio, halo, C_{1-6}
 alquilo, C_{2-6} alqueno, C_{2-6} alquino y C_{1-6} haloalquilo;
 40 dos R^2 que están unidos al mismo átomo de carbono, junto con dicho átomo de carbono, forman
 opcionalmente un anillo elegido del grupo que consiste en heterocicloalquilo, heterocicloalqueno,
 cicloalquilo y cicloalqueno;
 R^3 , cada vez que aparece, se elige independientemente del grupo que consiste en halo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6}
 alqueno, C_{2-6} alquino y C_{1-6} haloalquilo;
 45 R^4 , cada vez que aparece, se elige independientemente del grupo que consiste en NR^6R^7 , OR^6 , CN , NO_2 ,
 halógeno, $C(O)OR^6$, $C(O)NR^6R^7$, $NR^6C(O)R^7$, $NR^6S(O)_2R^8$, $NR^6S(O)R^8$, $S(O)_2R^8$, $S(O)R^8$ y R^8 ;
 R^5 es arilo o heterociclilo; opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes elegidos
 independientemente del grupo que consiste en R^9 , OR^9 , SR^9 , $S(O)R^9$, SO_2R^9 , $C(O)R^9$, $CO(O)R^9$, $OC(O)R^9$,

- OC(O)OR⁹, NH₂, NHR⁹, N(R⁹)₂, NHC(O)R⁹, NR⁹C(O)R⁹, NHS(O)₂R⁹, NR⁹S(O)₂R⁹, NHC(O)OR⁹, NR⁹C(O)OR⁹, NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR⁹, NHC(O)N(R⁹)₂, NR⁹C(O)NHR⁹, NR⁹C(O)N(R⁹)₂, C(O)NH₂, C(O)NHR⁹, C(O)N(R⁹)₂, C(O)NHOH, C(O)NHOR⁹, C(O)NHSO₂R⁹, C(O)NR⁹SO₂R⁹, SO₂NH₂, SO₂NHR⁹, SO₂N(R⁹)₂, CO(O)H, C(O)H, OH, CN, N₃, NO₂, F, Cl, Br y I;
- 5 R⁶ y R⁷, cada vez que aparecen, se elige cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, C₁₋₄ alquilo, C₂₋₄ alquenilo, C₂₋₄ alquinilo, C₁₋₄ haloalquilo y (CH₂)₁₋₄ fenilo;
- R⁸, cada vez que aparece, se elige independientemente del grupo que consiste en C₁₋₄ alquilo, C₂₋₄ alquenilo, C₂₋₄ alquinilo y C₁₋₄ haloalquilo;
- 10 R⁶ y R⁷, o R⁶ y R⁸, cada vez que aparecen, junto con el átomo al cual cada uno está unido, se combinan opcionalmente para formar un heterocicilo;
- R⁹, cada vez que aparece, se elige independientemente del grupo que consiste en C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alquenilo, C₂₋₆ alquinilo y C₁₋₆ haloalquilo;
- t es 1, 2 o 3;
- 15 m es 0, 1, 2 o 3;
- n es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;
- p es 0, 1 o 2;
- Z¹ es arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo;
- donde Z¹ no está sustituido o está sustituido con uno o dos o tres o cuatro o cinco sustituyentes R¹⁰, OR¹⁰, SR¹⁰, S(O)R¹⁰, SO₂R¹⁰, C(O)R¹⁰, C(O)OR¹⁰, OC(O)R¹⁰, NHR¹⁰, N(R¹⁰)₂, C(N)C(O)R¹⁰, C(O)NHR¹⁰, C(O)N(R¹⁰)₂, C(O)NHOH, C(O)NHOR¹⁰, C(O)NHSO₂R¹⁰, NHC(O)R¹⁰, NR¹⁰C(O)R¹⁰, NHC(O)OR¹⁰, NR¹⁰C(O)OR¹⁰, NR¹⁰C(O)NHR¹⁰, NR¹⁰C(O)N(R¹⁰)₂, NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR¹⁰, NHC(O)N(R¹⁰)₂, SO₂NH₂, SO₂NHR¹⁰, SO₂N(R¹⁰)₂, NHS(O)R¹⁰, NHSO₂R¹⁰, NR¹⁰SO₂R¹⁰, NHSO₂NHR¹⁰, N(CH₃)SO₂N(CH₃)R¹⁰, (O), NH₂, NO₂, N₃, OH, F, Cl, Br, I, CN, CF₃, OCF₃, CF₂CF₃, OCF₂CF₃, C(O)H, C(O)OH, C(N)NH₂, C(N)NHR¹⁰, C(N)N(R¹⁰)₂, CNOH, CNOCH₃ o C(O)NH₂ elegidos independientemente;
- 20 R¹⁰ es R¹¹, R¹², R¹³ o R¹⁴;
- R¹¹ es arilo;
- R¹² es heteroarilo;
- R¹³ es cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo;
- 30 R¹⁴ es alquilo, alquenilo o alquinilo, cada uno de los cuales está sustituido o está sustituido con uno o dos o tres sustituyentes R^{15D}, NC(R^{11A})(R^{11B}), R¹⁵, OR¹⁵, SR¹⁵, S(O)R¹⁵, SO₂R¹⁵, NHR¹⁵, N(R¹⁵)₂, C(O)R¹⁵, C(O)NH₂, C(O)NHR¹⁵, C(O)N(R¹⁵)₂, NHC(O)R¹⁵, NR¹⁵C(O)R¹⁵, NHSO₂R¹⁵, NHC(O)OR¹⁵, SO₂NH₂, SO₂NHR¹⁵, SO₂N(R¹⁵)₂, NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR¹⁵, NHC(O)CH(CH₃)NHC(O)CH(CH₃)NH₂, NHC(O)CH(CH₃)NHC(O)CH(CH₃)NHR¹⁵, OH, (O), C(O)OH, N₃, CN, NH₂, CF₃, CF₂CF₃, F, Cl, Br o I elegidos independientemente;
- 35 R^{15A} y R^{15B} son alquilo elegidos independientemente o, junto con el átomo de N al cual están unidos, R^{15C};
- R^{15C} es aziridin-1-ilo, azetidín-1-ilo, pirrolidin-1-ilo o piperidin-1-ilo, cada uno con un resto CH₂ sin reemplazar o reemplazado con O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ o NH;
- R^{15D} es C₂-C₅-espiroalquilo, cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con OH, (O), N₃, CN, CF₃, CF₂CF₃, F, Cl, Br, I, NH₂, NH(CH₃) o N(CH₃)₂;
- 40 R¹⁵ es R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸ o R¹⁹;
- R¹⁶ es arilo;
- R¹⁷ es heteroarilo;
- R¹⁸ es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo;
- 45 R¹⁹ es alquilo, alquenilo o alquinilo, cada uno de los cuales está sustituido o está sustituido con uno o dos o tres sustituyentes R²⁰, OR²⁰, SR²⁰, S(O)R²⁰, SO₂R²⁰, C(O)R²⁰, CO(O)R²⁰, OC(O)R²⁰, OC(O)OR²⁰, NH₂, NHR²⁰, N(R²⁰)₂, NHC(O)R²⁰, NR²⁰C(O)R²⁰, NHS(O)₂R²⁰, NR²⁰S(O)₂R²⁰, NHC(O)OR²⁰, NR²⁰C(O)OR²⁰, NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR²⁰, NHC(O)N(R²⁰)₂, NR²⁰C(O)NHR²⁰, NR²⁰C(O)N(R²⁰)₂, C(O)NH₂, C(O)NHR²⁰, C(O)N(R²⁰)₂, C(O)NHOH, C(O)NHOR²⁰, C(O)NHSO₂R²⁰, C(O)NR²⁰SO₂R²⁰, SO₂NH₂, SO₂NHR²⁰, SO₂N(R²⁰)₂, C(O)H, C(O)OH, C(N)NH₂, C(N)NHR²⁰, C(N)N(R²⁰)₂, CNOH, CNOCH₃, OH, (O), CN, N₃, NO₂, CF₃, CF₂CF₃, OCF₃, OCF₂CF₃, F, Cl, Br o I elegidos independientemente;
- 50 R²⁰ es R²¹, R²², R²³ o R²⁴;
- R²¹ es arilo;
- R²² es heteroarilo;
- R²³ es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- 55 R²⁴ es alquilo, alquenilo o alquinilo;
- donde los restos cíclicos representado por R¹¹, R¹², R¹³, R^{15C}, R^{15D}, R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸, R²¹, R²² y R²³ están independientemente no sustituidos, adicionalmente no sustituidos, sustituidos o adicionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes R²⁵, OR²⁵, SR²⁵, S(O)R²⁵, SO₂R²⁵, C(O)R²⁵, CO(O)R²⁵, OC(O)R²⁵, OC(O)OR²⁵, NH₂, NHR²⁵, N(R²⁵)₂, NHC(O)R²⁵, NR²⁵C(O)R²⁵, NHS(O)₂R²⁵, NR²⁵S(O)₂R²⁵, NHC(O)OR²⁵, NR²⁵C(O)OR²⁵, NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR²⁵, NHC(O)N(R²⁵)₂, NR²⁵C(O)NHR²⁵, NR²⁵C(O)N(R²⁵)₂, C(O)NH₂, C(O)NHR²⁵, C(O)N(R²⁵)₂, C(O)NHOH, C(O)NHOR²⁵, C(O)NHSO₂R²⁵, C(O)NR²⁵SO₂R²⁵, SO₂NH₂, SO₂NHR²⁵, SO₂N(R²⁵)₂, C(O)H, C(O)OH, C(N)NH₂, C(N)NHR²⁵, C(N)N(R²⁵)₂, CNOH, CNOCH₃, OH, (O), CN, N₃, NO₂, CF₃, CF₂CF₃, OCF₃, OCF₂CF₃, F, Cl, Br o I elegidos independientemente;
- 60 R²⁵ es R²⁶, R²⁷, R²⁸ o R²⁹;

- R²⁶ es arilo;
 R²⁷ es heteroarilo;
 R²⁸ es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo;
 R²⁹ es alquilo, alquenilo o alquinilo, cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con uno o dos o tres sustituyentes R³⁰, OR³⁰, SR³⁰, S(O)R³⁰, SO₂R³⁰, C(O)R³⁰, CO(O)R³⁰, OC(O)R³⁰, OC(O)OR³⁰, NH₂, NHR³⁰, N(R³⁰)₂, NHC(O)R³⁰, NR³⁰C(O)R³⁰, NHS(O)₂R³⁰, NR³⁰S(O)₂R³⁰, NHC(O)OR³⁰, NR³⁰C(O)OR³⁰, NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR³⁰, NHC(O)N(R³⁰)₂, NR³⁰C(O)NHR³⁰, NR³⁰C(O)N(R³⁰)₂, C(O)NH₂, C(O)NHR³⁰, C(O)N(R³⁰)₂, C(O)NHOH, C(O)NHOR³⁰, C(O)NHSO₂R³⁰, C(O)NR³⁰SO₂R³⁰, SO₂NH₂, SO₂NHR³⁰, SO₂N(R³⁰)₂, C(O)H, C(O)OH, C(N)NH₂, C(N)NHR³⁰, C(N)N(R³⁰)₂, CNOH, CNOCH₃, OH, (O), CN, N₃, NO₂, CF₃, CF₂CF₃, OCF₃, OCF₂CF₃, F, Cl, Br o I elegidos independientemente;
 R³⁰ es R³¹, R³², R³³ o R³⁴;
 R³¹ es arilo;
 R³² es heteroarilo;
 R³³ es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo;
 R³⁴ es alquilo, alquenilo o alquinilo, cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con uno o dos o tres sustituyentes R³⁵, OR³⁵, SR³⁵, S(O)R³⁵, SO₂R³⁵, C(O)R³⁵, CO(O)R³⁵, OC(O)R³⁵, OC(O)OR³⁵, NH₂, NHR³⁵, N(R³⁵)₂, NHC(O)R³⁵, NR³⁵C(O)R³⁵, NHS(O)₂R³⁵, NR³⁵S(O)₂R³⁵, NHC(O)OR³⁵, NR³⁵C(O)OR³⁵, NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR³⁵, NHC(O)N(R³⁵)₂, NR³⁵C(O)NHR³⁵, NR³⁵C(O)N(R³⁵)₂, C(O)NH₂, C(O)NHR³⁵, C(O)N(R³⁵)₂, C(O)NHOH, C(O)NHOR³⁵, C(O)NHSO₂R³⁵, C(O)NR³⁵SO₂R³⁵, SO₂NH₂, SO₂NHR³⁵, SO₂N(R³⁵)₂, C(O)H, C(O)OH, C(N)NH₂, C(N)NHR³⁵, C(N)N(R³⁵)₂, CNOH, CNOCH₃, OH, (O), CN, N₃, NO₂, CF₃, CF₂CF₃, OCF₃, OCF₂CF₃, F, Cl, Br o I elegidos independientemente;
 R³⁵ es alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo;
 donde los restos cíclicos representados por R²⁶, R²⁷, R²⁸, R³¹, R³², R³³ y R³⁵ no están sustituidos o están sustituidos con uno o más sustituyentes R³⁶, OR³⁶, SR³⁶, S(O)R³⁶, SO₂R³⁶, C(O)R³⁶, CO(O)R³⁶, OC(O)R³⁶, OC(O)OR³⁶, NH₂, NHR³⁶, N(R³⁶)₂, NHC(O)R³⁶, NR³⁶C(O)R³⁶, NHS(O)₂R³⁶, NR³⁶S(O)₂R³⁶, NHC(O)OR³⁶, NR³⁶C(O)OR³⁶, NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR³⁶, NHC(O)N(R³⁶)₂, NR³⁶C(O)NHR³⁶, NR³⁶C(O)N(R³⁶)₂, C(O)NH₂, C(O)NHR³⁶, C(O)N(R³⁶)₂, C(O)NHOH, C(O)NHOR³⁶, C(O)NHSO₂R³⁶, C(O)NR³⁶SO₂R³⁶, SO₂NH₂, SO₂NHR³⁶, SO₂N(R³⁶)₂, C(O)H, C(O)OH, C(N)NH₂, C(N)NHR³⁶, C(N)N(R³⁶)₂, CNOH, CNOCH₃, OH, (O), CN, N₃, NO₂, CF₃, CF₂CF₃, OCF₃, OCF₂CF₃, F, Cl, Br o I elegidos independientemente;
 R³⁶ es R³⁷, R³⁸, R³⁹ o R⁴⁰;
 R³⁷ es arilo;
 R³⁸ es heteroarilo;
 R³⁹ es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo;
 R⁴⁰ es alquilo, alquenilo o alquinilo, cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con uno o dos o tres sustituyentes R⁴¹, OR⁴¹, SR⁴¹, S(O)R⁴¹, SO₂R⁴¹, C(O)R⁴¹, CO(O)R⁴¹, OC(O)R⁴¹, OC(O)OR⁴¹, NH₂, NHR⁴¹, N(R⁴¹)₂, NHC(O)R⁴¹, NR⁴¹C(O)R⁴¹, NHS(O)₂R⁴¹, NR⁴¹S(O)₂R⁴¹, NHC(O)OR⁴¹, NR⁴¹C(O)OR⁴¹, NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR⁴¹, NHC(O)N(R⁴¹)₂, NR⁴¹C(O)NHR⁴¹, NR⁴¹C(O)N(R⁴¹)₂, C(O)NH₂, C(O)NHR⁴¹, C(O)N(R⁴¹)₂, C(O)NHOH, C(O)NHOR⁴¹, C(O)NHSO₂R⁴¹, C(O)NR⁴¹SO₂R⁴¹, SO₂NH₂, SO₂NHR⁴¹, SO₂N(R⁴¹)₂, C(O)H, C(O)OH, C(N)NH₂, C(N)NHR⁴¹, C(N)N(R⁴¹)₂, CNOH, CNOCH₃, OH, (O), CN, N₃, NO₂, CF₃, CF₂CF₃, OCF₃, OCF₂CF₃, F, Cl, Br o I elegidos independientemente;
 R⁴¹ es alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo; y
 los restos representados por R³⁷, R³⁸ y R³⁹ no están sustituidos o están sustituidos con uno o más sustituyentes NH₂, C(O)NH₂, C(O)NHOH, SO₂NH₂, CF₃, CF₂CF₃, C(O)H, C(O)OH, C(N)NH₂, OH, (O), CN, N₃, NO₂, CF₃, CF₂CF₃, OCF₃, OCF₂CF₃, F, Cl, Br o I elegidos independientemente.

[0113] En un aspecto de fórmula (II), X¹ es heteroarilo; opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro R⁴;

- Y¹ es hidrógeno, (CH₂)_tR⁵, (CH₂)_tOR⁵, (CH₂)_tNHR⁵, (CH₂)_tN(R⁵)₂ o (CH₂)_tSR⁵;
 R¹, cada vez que aparece, se elige independientemente del grupo que consiste en halo, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alquenilo, C₂₋₆ alquinilo y C₁₋₆ haloalquilo;
 R², cada vez que aparece, se elige independientemente del grupo que consiste en deuterio, halo, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alquenilo, C₂₋₆ alquinilo y C₁₋₆ haloalquilo;
 dos R² que están unidos al mismo átomo de carbono, junto con dicho átomo de carbono, forman opcionalmente un anillo elegido del grupo que consiste en heterocicloalquilo, heterocicloalquenilo, cicloalquilo y cicloalquenilo;
 R³, cada vez que aparece, se elige independientemente del grupo que consiste en halo, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alquenilo, C₂₋₆ alquinilo y C₁₋₆ haloalquilo;
 R⁴, cada vez que aparece, se elige independientemente del grupo que consiste en NR⁶R⁷, OR⁶, CN, NO₂, halógeno, C(O)OR⁶, C(O)NR⁶R⁷, NR⁶C(O)R⁷, NR⁶S(O)₂R⁸, NR⁶S(O)R⁸, S(O)₂R⁸, S(O)R⁸ y R⁸;
 R⁵ es arilo o heterociclilo; opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes elegidos independientemente del grupo que consiste en R⁹, OR⁹, SR⁹, S(O)R⁹, SO₂R⁹, C(O)R⁹, CO(O)R⁹, OC(O)R⁹, OC(O)OR⁹, NH₂, NHR⁹, N(R⁹)₂, NHC(O)R⁹, NR⁹C(O)R⁹, NHS(O)₂R⁹, NR⁹S(O)₂R⁹, NHC(O)OR⁹,

NR⁹C(O)OR⁹, NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR⁹, NHC(O)N(R⁹)₂, NR⁹C(O)NHR⁹, NR⁹C(O)N(R⁹)₂, C(O)NH₂, C(O)NHR⁹, C(O)N(R⁹)₂, C(O)NHOH, C(O)NHOR⁹, C(O)NHSO₂R⁹, C(O)NR⁹SO₂R⁹, SO₂NH₂, SO₂NHR⁹, SO₂N(R⁹)₂, CO(O)H, C(O)H, OH, CN, N₃, NO₂, F, Cl, Br y I;

R⁶ y R⁷, cada vez que aparecen, se elige cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, C₁₋₄ alquilo, C₂₋₄ alquenilo, C₂₋₄ alquinilo, C₁₋₄ haloalquilo y (CH₂)₁₋₄ fenilo;

R⁸, cada vez que aparece, se elige independientemente del grupo que consiste en C₁₋₄ alquilo, C₂₋₄ alquenilo, C₂₋₄ alquinilo y C₁₋₄ haloalquilo;

R⁶ y R⁷, o R⁶ y R⁸, cada vez que aparecen, junto con el átomo al cual cada uno está unido, se combinan opcionalmente para formar un heterociclijo;

R⁹, cada vez que aparece, se elige independientemente del grupo que consiste en C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alquenilo, C₂₋₆ alquinilo y C₁₋₆ haloalquilo;

t es 1, 2 o 3;

m es 0, 1, 2 o 3;

n es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

p es 0, 1 o 2;

Z¹ es arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo;

donde Z¹ no está sustituido o está sustituido con uno o dos o tres o cuatro o cinco sustituyentes R¹⁰, OR¹⁰, SR¹⁰, S(O)R¹⁰, SO₂R¹⁰, C(O)R¹⁰, C(O)OR¹⁰, OC(O)R¹⁰, NHR¹⁰, N(R¹⁰)₂, C(N)C(O)R¹⁰, C(O)NHR¹⁰, C(O)N(R¹⁰)₂, C(O)NHOH, C(O)NHOR¹⁰, C(O)NHSO₂R¹⁰, NHC(O)R¹⁰, NR¹⁰C(O)R¹⁰, NHC(O)OR¹⁰, NR¹⁰C(O)OR¹⁰, NR¹⁰C(O)NHR¹⁰, NR¹⁰C(O)N(R¹⁰)₂, NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR¹⁰, NHC(O)N(R¹⁰)₂, SO₂NH₂, SO₂NHR¹⁰, SO₂N(R¹⁰)₂, NHS(O)R¹⁰, NHSO₂R¹⁰, NR¹⁰SO₂R¹⁰, NHSO₂NHR¹⁰, N(CH₃)SO₂N(CH₃)R¹⁰, (O), NH₂, NO₂, N₃, OH, F, Cl, Br, I, CN, CF₃, OCF₃, CF₂CF₃, OCF₂CF₃, C(O)H, C(O)OH, C(N)NH₂, C(N)NHR¹⁰, C(N)N(R¹⁰)₂, CNOH, CNOCH₃ o C(O)NH₂ elegidos independientemente;

R¹⁰ es R¹¹, R¹², R¹³ o R¹⁴;

R¹¹ es arilo;

R¹² es heteroarilo;

R¹³ es cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo;

R¹⁴ es alquilo, alquenilo o alquinilo, cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con uno o dos o tres sustituyentes R^{15D}, NC(R^{15A})(R^{15B}), R¹⁵, OR¹⁵, SR¹⁵, S(O)R¹⁵, SO₂R¹⁵, NHR¹⁵, N(R¹⁵)₂, C(O)R¹⁵, C(O)NH₂, C(O)NHR¹⁵, C(O)N(R¹⁵)₂, NHC(O)R¹⁵, NR¹⁵C(O)R¹⁵, NHSO₂R¹⁵, NHC(O)OR¹⁵, SO₂NH₂, SO₂NHR¹⁵, SO₂N(R¹⁵)₂, NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR¹⁵, NHC(O)CH(CH₃)NHC(O)CH(CH₃)NH₂, NHC(O)CH(CH₃)NHC(O)CH(CH₃)NHR¹⁵, OH, (O), C(O)OH, N₃, CN, NH₂, CF₃, CF₂CF₃, F, Cl, Br o I elegidos independientemente;

R^{15A} y R^{15B} son alquilos elegidos independientemente o, junto con el átomo de N al cual están unidos, R^{15C};

R^{15C} es aziridin-1-ilo, azetidín-1-ilo, pirrolidin-1-ilo o piperidin-1-ilo, cada uno con un resto CH₂ sin reemplazar o reemplazado con O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ o NH;

R^{15D} es C₂-C₅-espiroalquilo, cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con OH, (O), N₃, CN, CF₃, CF₂CF₃, F, Cl, Br, I, NH₂, NH(CH₃) o N(CH₃)₂;

R¹⁵ es R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸ o R¹⁹;

R¹⁶ es arilo;

R¹⁷ es heteroarilo;

R¹⁸ es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo; y

R¹⁹ es alquilo.

45 **[0114]** En un aspecto de fórmula (II), m es 0, 1, 2 o 3; n es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6; y p es 0, 1 o 2. En otro aspecto de fórmula (II), n es 0 o 1. En otro aspecto de fórmula (II), n es 0 o 1; y cada R² es independientemente deuterio o C₁₋₆ alquilo. En otro aspecto de fórmula (II), m, n y p son 0.

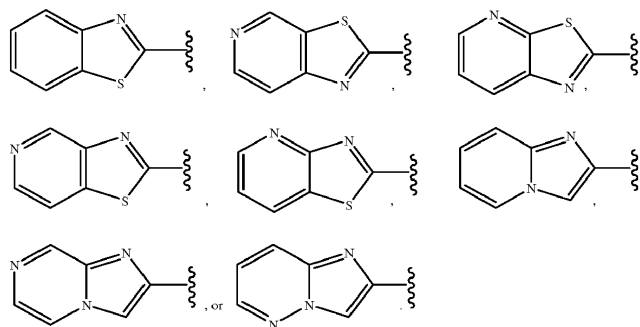
50 **[0115]** En un aspecto de fórmula (II), X¹ es heteroarilo; que está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro R⁴. En otro aspecto de fórmula (II), X¹ es heteroarilo, que no está sustituido. En otro aspecto de fórmula (II), X¹ es heteroarilo, que está sustituido con un R⁴. En otro aspecto de fórmula (II), X¹ es heteroarilo, que está sustituido con dos R⁴. En otro aspecto de fórmula (II), X¹ es heteroarilo, que está sustituido con un R⁴, y R⁴ es OR⁶ o halógeno. En otro aspecto de fórmula (II), X¹ es heteroarilo, que está sustituido con dos R⁴, y cada R⁴ es independientemente OR⁶ o halógeno. En otro aspecto de fórmula (II), X¹ es heteroarilo, que está sustituido con un R⁴, y R⁴ es halógeno. En otro aspecto de fórmula (II), X¹ es heteroarilo que está sustituido con dos R⁴, y cada R⁴ es independientemente F. En otro aspecto de fórmula (II), X¹ es heteroarilo, que está sustituido con un R⁴, y R⁴ es F.

60 **[0116]** En un aspecto de fórmula (II), X¹ es benzo[d]tiazolilo, tiazolo[5,4-b]piridinilo, tiazolo[4,5-c]piridinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, tiazolo[5,4-c]piridinilo, tiazolo[4,5-b]piridinilo, imidazo[1,2-a]pirazinilo, o imidazo[1,2-b]piridazinilo, que están opcionalmente sustituidos con uno, dos, tres o cuatro R⁴. En otro aspecto de fórmula (II), X¹ es benzo[d]tiazolilo, tiazolo[5,4-b]piridinilo, tiazolo[4,5-c]piridinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, tiazolo[5,4-c]piridinilo, tiazolo[4,5-b]piridinilo, imidazo[1,2-a]pirazinilo, o imidazo[1,2-b]piridazinilo, que no están sustituidos. En otro aspecto de fórmula (II), X¹ es benzo[d]tiazolilo, tiazolo[5,4-b]piridinilo, tiazolo[4,5-c]piridinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, tiazolo[5,4-c]piridinilo, tiazolo[4,5-b]piridinilo, imidazo[1,2-a]pirazinilo, o imidazo[1,2-b]piridazinilo, que están

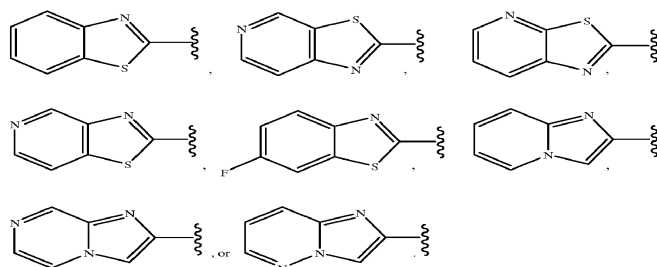
sustituídos con un R^4 . En otro aspecto de fórmula (II), X^1 es benzo[d]tiazolilo, tiazolo[5,4-b]piridinilo, tiazolo[4,5-c]piridinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, tiazolo[5,4-c]piridinilo, tiazolo[4,5-b]piridinilo, imidazo[1,2-a]pirazinilo, o imidazo[1,2-b]piridazinilo, que están sustituidos con dos R^4 . En otro aspecto de fórmula (II), X^1 es benzo[d]tiazolilo, tiazolo[5,4-b]piridinilo, tiazolo[4,5-c]piridinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, tiazolo[5,4-c]piridinilo, tiazolo[4,5-b]piridinilo, imidazo[1,2-a]pirazinilo, o imidazo[1,2-b]piridazinilo, que están sustituidos con un R^4 , y R^4 es OR^6 o halógeno. En otro aspecto de fórmula (II), X^1 es benzo[d]tiazolilo, tiazolo[5,4-b]piridinilo, tiazolo[4,5-c]piridinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, tiazolo[5,4-c]piridinilo, tiazolo[4,5-b]piridinilo, imidazo[1,2-a]pirazinilo, o imidazo[1,2-b]piridazinilo, que están sustituidos con un R^4 , y R^4 es OR^6 o halógeno. En otro aspecto de fórmula (II), X^1 es benzo[d]tiazolilo, tiazolo[5,4-b]piridinilo, tiazolo[4,5-c]piridinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, tiazolo[5,4-c]piridinilo, tiazolo[4,5-b]piridinilo, imidazo[1,2-a]pirazinilo, o imidazo[1,2-b]piridazinilo, que están sustituidos con un R^4 , y R^4 es Cl, F o metoxi. En otro aspecto de fórmula (II), X^1 es benzo[d]tiazolilo, tiazolo[5,4-b]piridinilo, tiazolo[4,5-c]piridinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, tiazolo[5,4-c]piridinilo, tiazolo[4,5-b]piridinilo, imidazo[1,2-a]pirazinilo o imidazo[1,2-b]piridazinilo, que están sustituidos con dos R^4 , y cada R^4 es independientemente OR^6 o halógeno. En otro aspecto de fórmula (II), X^1 es benzo[d]tiazolilo, tiazolo[5,4-b]piridinilo, tiazolo[4,5-c]piridinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, tiazolo[5,4-c]piridinilo, tiazolo[4,5-b]piridinilo, imidazo[1,2-a]pirazinilo, o imidazo[1,2-b]piridazinilo, que están sustituidos con un R^4 , y R^4 es Cl, F o metoxi. En otro aspecto de fórmula (II), X^1 es benzo[d]tiazolilo, tiazolo[5,4-b]piridinilo, tiazolo[4,5-c]piridinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, tiazolo[5,4-c]piridinilo, tiazolo[4,5-b]piridinilo, imidazo[1,2-a]pirazinilo o imidazo[1,2-b]piridazinilo, que están sustituidos con dos R^4 , y cada R^4 es independientemente F. En otro aspecto de fórmula (II), X^1 es benzo[d]tiazolilo, tiazolo[5,4-b]piridinilo, tiazolo[4,5-c]piridinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, tiazolo[5,4-c]piridinilo, tiazolo[4,5-b]piridinilo, imidazo[1,2-a]pirazinilo o imidazo[1,2-b]piridazinilo, que están sustituidos con un R^4 , y R^4 es independientemente F.

[0117] En un aspecto de fórmula (II), X^1 es benzo[d]tiazolilo, que está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro R^4 . En otro aspecto de fórmula (II), X^1 es benzo[d]tiazolilo, que no está sustituido. En otro aspecto de fórmula (II), X^1 es benzo[d]tiazolilo, que está sustituido con un R^4 . En otro aspecto de fórmula (II), X^1 es benzo[d]tiazolilo, que está sustituido con dos R^4 . En otro aspecto de fórmula (II), X^1 es benzo[d]tiazolilo, el cual está sustituido con un R^4 , y R^4 es OR^6 o halógeno. En otro aspecto de fórmula (II), X^1 es benzo[d]tiazolilo, que está sustituido con dos R^4 , y cada R^4 es independientemente OR^6 o halógeno. En otro aspecto de fórmula (II), X^1 es benzo[d]tiazolilo, que está sustituido con un R^4 , y R^4 es Cl, F o metoxi. En otro aspecto de fórmula (II), X^1 es benzo[d]tiazolilo, que está sustituido con dos R^4 , y cada R^4 es independientemente F. En otro aspecto de fórmula (II), X^1 es benzo[d]tiazolilo, que está sustituido con un R^4 , y R^4 es independientemente F.

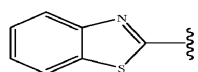
[0118] En un aspecto de fórmula (II), X^1 es



En otro aspecto de fórmula (II), X^1 es



En otro aspecto de fórmula (II), X^1 es



[0119] En un aspecto de fórmula (II), Y^1 es hidrógeno, $(CH_2)_tR^5$, $(CH_2)_tOR^5$, $(CH_2)_tNHR^5$, $(CH_2)_tN(R^5)_2$ o $(CH_2)_tSR^5$. En otro aspecto de fórmula (II), Y^1 es hidrógeno o $(CH_2)_tR^5$. En otro aspecto de fórmula (II), Y^1 es hidrógeno. En otro aspecto de fórmula (II), Y^1 es $(CH_2)_tR^5$; R^5 es fenilo o heteroarilo opcionalmente sustituido; y t es 1, 2 o 3. En otro aspecto de fórmula (II), Y^1 es $(CH_2)_tR^5$; R^5 es fenilo; y t es 1, 2 o 3.

[0120] En un aspecto de fórmula (II), Z¹ es arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo. En otro aspecto de fórmula (II), Z¹ es fenilo o piridinilo sustituido o sin sustituir. En otro aspecto de fórmula (II), Z¹ es fenilo sustituido o sin sustituir.

[0121] En un aspecto de fórmula (II), Z¹ está sustituido con uno o dos o tres o cuatro o cinco sustituyentes R¹⁰, OR¹⁰, SR¹⁰, S(O)R¹⁰, SO₂R¹⁰, C(O)R¹⁰, C(O)OR¹⁰, OC(O)R¹⁰, NHR¹⁰, N(R¹⁰)₂, C(N)C(O)R¹⁰, C(O)NHR¹⁰, C(O)N(R¹⁰)₂, C(O)NHOH, C(O)NHOR¹⁰, C(O)NHSO₂R¹⁰, NHC(O)R¹⁰, NR¹⁰C(O)R¹⁰, NHC(O)OR¹⁰, NR¹⁰C(O)OR¹⁰, NR¹⁰C(O)NHR¹⁰, NR¹⁰C(O)N(R¹⁰)₂, NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR¹⁰, NHC(O)N(R¹⁰)₂, SO₂NH₂, SO₂NHR¹⁰, SO₂N(R¹⁰)₂, NHS(O)R¹⁰, NHSO₂R¹⁰, NR¹⁰SO₂R¹⁰, NHSO₂NHR¹⁰, N(CH₃)SO₂N(CH₃)R¹⁰, (O), NH₂, NO₂, N₃, OH, F, Cl, Br, I, CN, CF₃, OCF₃, CF₂CF₃, OCF₂CF₃, C(O)H, C(O)OH, C(N)NH₂, C(N)NHR¹⁰, C(N)N(R¹⁰)₂, CNOH, CNOCH₃ o C(O)NH₂ elegidos independientemente.

En otro aspecto de fórmula (II), Z¹ está sustituido con dos sustituyentes SO₂R¹⁰, NHR¹⁰, CF₃, NO₂ o F elegidos independientemente. En otro aspecto de fórmula (II), Z¹ está sustituido con NHR¹⁰ y SO₂R¹⁰, NO₂, CF₃ o F. En otro aspecto de fórmula (II), Z¹ está sustituido con NHR¹⁰ y SO₂CF₃, SO₂CF₂Cl, CF₃, NO₂ o F. En un aspecto de fórmula (I), Z¹ está sustituido con NHR¹⁰ y SO₂CF₃, SO₂CF₂Cl, CF₃, NO₂ o F; donde R¹⁰ es R¹⁴; R¹⁴ es alquilo que no está sustituido o está sustituido con uno o dos o tres sustituyentes OH, R¹⁵, OR¹⁵, SR¹⁵ o N(R¹⁵)₂ elegidos independientemente; R¹⁵ es R¹⁶, R¹⁸ o R¹⁹; R¹⁶ es arilo; R¹⁸ es heterocicloalquilo; y R¹⁹ es alquilo.

[0122] En un aspecto de fórmula (II), X¹ es heteroarilo; opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro R⁴; Y¹ es hidrógeno o (CH₂)_tR⁵;

R⁴, cada vez que aparece, es halógeno;

R⁵ es arilo;

t es 1, 2 o 3;

m es 0;

n es 0;

p es 0;

Z¹ es arilo;

donde Z¹ está sustituido con uno o dos o tres o cuatro o cinco sustituyentes SO₂R¹⁰, NHR¹⁰, NO₂, F, or CF₃, elegidos independientemente;

R¹⁰ es R¹⁴;

R¹⁴ es alquilo, que no está sustituido o está sustituido con uno o dos o tres sustituyentes R¹⁵, OR¹⁵, SR¹⁵, N(R¹⁵)₂, OH, CF₃, F o Cl elegidos independientemente;

R¹⁵ es R¹⁶, R¹⁸ o R¹⁹;

R¹⁶ es arilo;

R¹⁸ es heterocicloalquilo; y

R¹⁹ es alquilo.

[0123] Aún otra realización de la invención actual se refiere a un compuesto que tiene fórmula (II), elegido del grupo que consiste en

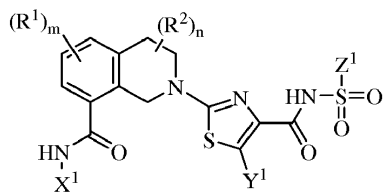
N-(1,3-benzotiazol-2-il)-2-(6-[[4-[[2(R)-4-(morfolin-4-il)-1-(fenilsulfanil)butan-2-il]amino]-3-[[trifluorometil]sulfonil]fenil]sulfonil]carbamoil]piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida; N-(1,3-benzotiazol-2-il)-2-[6-[[4-[[3-(dimetilamino)propil]amino]-3-nitrofenil]sulfonil]carbamoil]-5-(3-fenilpropil)piridin-2-il]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida (no cubierta por la invención según se reivindica); N-(1,3-benzotiazol-2-il)-2-[6-[[4-[[3-(dimetilamino)propil]amino]-3-[[trifluorometil]sulfonil]fenil]sulfonil]carbamoil]-5-(3-fenilpropil)piridin-2-il]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida (no cubierta por la invención según se reivindica); N-(1,3-benzotiazol-2-il)-2-[6-[[4-[[3-(dimetilamino)propil]amino]-3-nitrofenil]sulfonil]carbamoil]-5-(2-feniletil)piridin-2-il]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida (no cubierta por la invención según se reivindica); 2-(6-[[4-[[2(R)-4-(morfolin-4-il)-1-(fenilsulfanil)butan-2-il]amino]-3-nitrofenil]sulfonil]carbamoil]piridin-2-il)-N-([1,3]tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida; 2-(6-[[4-[[2(R)-4-(morfolin-4-il)-1-(fenilsulfanil)butan-2-il]amino]-3-nitrofenil]sulfonil]carbamoil]piridin-2-il)-N-([1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida; 2-(6-[[4-[[2(R)-4-(morfolin-4-il)-1-(fenilsulfanil)butan-2-il]amino]-3-nitrofenil]sulfonil]carbamoil]piridin-2-il)-N-([1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida; N-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-2-(6-[[4-[[2(R)-4-(morfolin-4-il)-1-(fenilsulfanil)butan-2-il]amino]-3-nitrofenil]sulfonil]carbamoil]piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida; N-(imidazo[1,2-a]pirazin-2-il)-2-(6-[[4-[[2(R)-4-(morfolin-4-il)-1-(fenilsulfanil)butan-2-il]amino]-3-nitrofenil]sulfonil]carbamoil]piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida; N-(imidazo[1,2-b]piridazin-2-il)-2-(6-[[4-[[2(R)-4-(morfolin-4-il)-1-(fenilsulfanil)butan-2-il]amino]-3-nitrofenil]sulfonil]carbamoil]piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida;

N-(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)-2-(6-[[4-[[[(2R)-4-(morfolin-4-il)-1-(fenilsulfanil)butan-2-il]amino]-3-nitrofenil]sulfonil]carbamoil]piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida;
 N-(1,3-benzotiazol-2-il)-2-(6-[[4-[[[(2R)-4-(dimetilamino)-1-(fenilsulfanil)butan-2-il]amino]-3-
 5 [(trifluorometil)sulfonil]fenil]sulfonil]carbamoil]piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida;
 2-(6-[[4-[[[(2R)-4-(dimetilamino)-1-(fenilsulfanil)butan-2-il]amino]-3-
 [(trifluorometil)sulfonil]fenil]sulfonil]carbamoil]piridin-2-il)-N-([1,3]tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-1,2,3,4-
 tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida;
 2-(6-[[4-[[[(2R)-4-(dimetilamino)-1-(fenilsulfanil)butan-2-il]amino]-3-
 10 [(trifluorometil)sulfonil]fenil]sulfonil]carbamoil]piridin-2-il)-N-([1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)-1,2,3,4-
 tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida;
 2-(6-[[4-[[[(2R)-4-(dimetilamino)-1-(fenilsulfanil)butan-2-il]amino]-3-
 [(trifluorometil)sulfonil]fenil]sulfonil]carbamoil]piridin-2-il)-N-([1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-1,2,3,4-
 tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida;
 2-(6-[[4-[[[(2R)-4-(dimetilamino)-1-(fenilsulfanil)butan-2-il]amino]-3-
 15 [(trifluorometil)sulfonil]fenil]sulfonil]carbamoil]piridin-2-il)-N-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-1,2,3,4-
 tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida;
 2-(6-[[4-[[[(2R)-4-(dimetilamino)-1-(fenilsulfanil)butan-2-il]amino]-3-
 [(trifluorometil)sulfonil]fenil]sulfonil]carbamoil]piridin-2-il)-N-(imidazo[1,2-a]pirazin-2-il)-1,2,3,4-
 tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida;
 2-(6-[[4-[[[(2R)-4-(dimetilamino)-1-(fenilsulfanil)butan-2-il]amino]-3-
 20 [(trifluorometil)sulfonil]fenil]sulfonil]carbamoil]piridin-2-il)-N-(imidazo[1,2-b]piridazin-2-il)-1,2,3,4-
 tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida;
 2-(6-[[4-[[[(2R)-4-(dimetilamino)-1-(fenilsulfanil)butan-2-il]amino]-3-
 [(trifluorometil)sulfonil]fenil]sulfonil]carbamoil]piridin-2-il)-N-(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)-1,2,3,4-
 tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida;
 25 N-(1,3-benzotiazol-2-il)-2-(6-[[3-[[cloro(difluoro)metil]sulfonil]-4-[[[(2R)-4-(morfolin-4-il)-1-(fenilsulfanil)butan-
 2-il]amino]fenil]sulfonil]carbamoil]piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida;
 2-(6-[[3-[[cloro(difluoro)metil]sulfonil]-4-[[[(2R)-4-(morfolin-4-il)-1-(fenilsulfanil)butan-2-
 il]amino]fenil]sulfonil]carbamoil]piridin-2-il)-N-([1,3]tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-
 30 carboxamida;
 2-(6-[[3-[[cloro(difluoro)metil]sulfonil]-4-[[[(2R)-4-(morfolin-4-il)-1-(fenilsulfanil)butan-2-
 il]amino]fenil]sulfonil]carbamoil]piridin-2-il)-N-([1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-
 carboxamida;
 2-(6-[[3-[[cloro(difluoro)metil]sulfonil]-4-[[[(2R)-4-(morfolin-4-il)-1-(fenilsulfanil)butan-2-
 35 il]amino]fenil]sulfonil]carbamoil]piridin-2-il)-N-([1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-
 carboxamida;
 2-(6-[[3-[[cloro(difluoro)metil]sulfonil]-4-[[[(2R)-4-(morfolin-4-il)-1-(fenilsulfanil)butan-2-
 il]amino]fenil]sulfonil]carbamoil]piridin-2-il)-N-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-
 40 carboxamida;
 2-(6-[[3-[[cloro(difluoro)metil]sulfonil]-4-[[[(2R)-4-(morfolin-4-il)-1-(fenilsulfanil)butan-2-
 il]amino]fenil]sulfonil]carbamoil]piridin-2-il)-N-(imidazo[1,2-b]piridazin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-
 45 carboxamida;
 2-(6-[[3-[[cloro(difluoro)metil]sulfonil]-4-[[[(2R)-4-(morfolin-4-il)-1-(fenilsulfanil)butan-2-
 il]amino]fenil]sulfonil]carbamoil]piridin-2-il)-N-(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-
 carboxamida;
 50 N-(1,3-benzotiazol-2-il)-2-[6-[[3-(metilsulfonil)-4-[[[(2R)-4-(morfolin-4-il)-1-(fenilsulfanil)butan-2-
 il]amino]fenil]sulfonil]carbamoil]piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida;
 2-[6-[[3-(metilsulfonil)-4-[[[(2R)-4-(morfolin-4-il)-1-(fenilsulfanil)butan-2-
 il]amino]fenil]sulfonil]carbamoil]piridin-2-il)-N-([1,3]tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-
 carboxamida;
 2-[6-[[3-(metilsulfonil)-4-[[[(2R)-4-(morfolin-4-il)-1-(fenilsulfanil)butan-2-
 55 il]amino]fenil]sulfonil]carbamoil]piridin-2-il)-N-([1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-
 carboxamida;
 2-[6-[[3-(metilsulfonil)-4-[[[(2R)-4-(morfolin-4-il)-1-(fenilsulfanil)butan-2-
 il]amino]fenil]sulfonil]carbamoil]piridin-2-il)-N-([1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-
 carboxamida;
 60 N-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-2-[6-[[3-(metilsulfonil)-4-[[[(2R)-4-(morfolin-4-il)-1-(fenilsulfanil)butan-2-
 il]amino]fenil]sulfonil]carbamoil]piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida;
 N-(imidazo[1,2-a]pirazin-2-il)-2-[6-[[3-(metilsulfonil)-4-[[[(2R)-4-(morfolin-4-il)-1-(fenilsulfanil)butan-2-
 il]amino]fenil]sulfonil]carbamoil]piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida;
 N-(imidazo[1,2-b]piridazin-2-il)-2-[6-[[3-(metilsulfonil)-4-[[[(2R)-4-(morfolin-4-il)-1-(fenilsulfanil)butan-2-

2-(6-{{(6-{{(2R)-4-(dimetilamino)-1-(fenilsulfanil)butan-2-il]amino}-5-nitropiridin-3-il)sulfonil]carbamoil}piridin-2-il)-N-(imidazo[1,2-a]pirazin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida;
 2-(6-{{(6-{{(2R)-4-(dimetilamino)-1-(fenilsulfanil)butan-2-il]amino}-5-nitropiridin-3-il)sulfonil]carbamoil}piridin-2-il)-N-(imidazo[1,2-b]piridazin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida;
 2-(6-{{(6-{{(2R)-4-(dimetilamino)-1-(fenilsulfanil)butan-2-il]amino}-5-nitropiridin-3-il)sulfonil]carbamoil}piridin-2-il)-N-(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida;
 N-(1,3-benzotiazol-2-il)-2-(6-{{(4-{{(2R)-4-(morfolin-4-il)-1-(fenilsulfanil)butan-2-il]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]carbamoil}piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida;

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

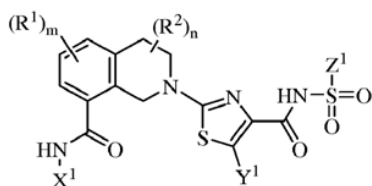
[0124] En otro aspecto, la presente divulgación proporciona compuestos de fórmula (III)



(III)

y sus sales farmacéuticamente aceptables, donde X¹, Y¹, Z¹, R¹, R², m y n son los descritos para la fórmula (I).

[0125] Un aspecto se refiere a compuestos y sus sales farmacéuticamente aceptables, que son inhibidores de las proteínas antiapoptóticas Bcl-xL, donde los compuestos tienen fórmula (III)



Fórmula (III),

donde

X¹ es heteroarilo; opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro R⁴;

Y¹ es hidrógeno, (CH₂)_iR⁵, (CH₂)_iOR⁵, (CH₂)_iNHR⁵, (CH₂)_iN(R⁵)₂ o (CH₂)_iSR⁵;

R¹, cada vez que aparece, se elige independientemente del grupo que consiste en halo, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alquenoilo, C₂₋₆ alquinilo y C₁₋₆ haloalquilo;

R², cada vez que aparece, se elige independientemente del grupo que consiste en deuterio, halo, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alquenoilo, C₂₋₆ alquinilo y C₁₋₆ haloalquilo;

dos R² que están unidos al mismo átomo de carbono, junto con dicho átomo de carbono, forman opcionalmente un anillo elegido del grupo que consiste en heterocicloalquilo, heterocicloalquenoilo, cicloalquilo y cicloalquenoilo;

R⁴, cada vez que aparece, se elige independientemente del grupo que consiste en NR⁶R⁷, OR⁶, CN, NO₂, halógeno, C(O)OR⁶, C(O)NR⁶R⁷, NR⁶C(O)R⁷, NR⁶S(O)₂R⁸, NR⁶S(O)R⁸, S(O)₂R⁸, S(O)R⁸ y R⁸;

R⁵ es arilo o heterociclilo; opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes elegidos independientemente del grupo que consiste en R⁹, OR⁹, SR⁹, S(O)R⁹, SO₂R⁹, C(O)R⁹, CO(O)R⁹, OC(O)R⁹, OC(O)OR⁹, NH₂, NHR⁹, N(R⁹)₂, NHC(O)R⁹, NR⁹C(O)R⁹, NHS(O)₂R⁹, NR⁹S(O)₂R⁹, NHC(O)OR⁹, NR⁹C(O)OR⁹, NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR⁹, NHC(O)N(R⁹)₂, NR⁹C(O)NHR⁹, NR⁹C(O)N(R⁹)₂, C(O)NH₂, C(O)NHR⁹, C(O)N(R⁹)₂, C(O)NHOH, C(O)NHOR⁹, C(O)NHSO₂R⁹, C(O)NR⁹SO₂R⁹, SO₂NH₂, SO₂NHR⁹, SO₂N(R⁹)₂, CO(O)H, C(O)H, OH, CN, N₃, NO₂, F, Cl, Br y I;

R⁶ y R⁷, cada vez que aparecen, se eligen independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, C₁₋₄ alquilo, C₂₋₄ alquenoilo, C₂₋₄ alquinilo, C₁₋₄ haloalquilo y (CH₂)₁₋₄ fenilo;

R⁸, cada vez que aparece, se elige independientemente del grupo que consiste en C₁₋₄ alquilo, C₂₋₄ alquenoilo, C₂₋₄ alquinilo y C₁₋₄ haloalquilo;

R⁶ y R⁷, o R⁶ y R⁸, cada vez que aparecen, junto con el átomo al cual cada uno está unido, se combinan opcionalmente para formar un heterociclilo;

R⁹, cada vez que aparece, se elige independientemente del grupo que consiste en C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alquenoilo, C₂₋₆ alquinilo y C₁₋₆ haloalquilo;

t es 1, 2 o 3;

m es 0, 1, 2 o 3;

n es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

Z¹ es arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo o heterocicloalqueno;

5 donde Z¹ no está sustituido o está sustituido con uno o dos o tres o cuatro o cinco sustituyentes R¹⁰, OR¹⁰, SR¹⁰, S(O)R¹⁰, SO₂R¹⁰, C(O)R¹⁰, C(O)OR¹⁰, OC(O)R¹⁰, NHR¹⁰, N(R¹⁰)₂, C(N)C(O)R¹⁰, C(O)NHR¹⁰, C(O)N(R¹⁰)₂, C(O)NHOH, C(O)NHOR¹⁰, C(O)NHSO₂R¹⁰, NHC(O)R¹⁰, NR¹⁰C(O)R¹⁰, NHC(O)OR¹⁰, NR¹⁰C(O)OR¹⁰, NR¹⁰C(O)NHR¹⁰, NR¹⁰C(O)N(R¹⁰)₂, NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR¹⁰, NHC(O)N(R¹⁰)₂, SO₂NH₂, SO₂NHR¹⁰, SO₂N(R¹⁰)₂, NHS(O)R¹⁰, NHSO₂R¹⁰, NR¹⁰SO₂R¹⁰, NHSO₂NHR¹⁰, N(CH₃)SO₂N(CH₃)R¹⁰, (O), NH₂, NO₂, N₃, OH, F, Cl, Br, I, CN, CF₃, OCF₃, CF₂CF₃, OCF₂CF₃, C(O)H, C(O)OH, C(N)NH₂, C(N)NHR¹⁰, C(N)N(R¹⁰)₂, CNOH, CNOCH₃ o C(O)NH₂ elegidos independientemente;

R¹⁰ es R¹¹, R¹², R¹³ o R¹⁴;

R¹¹ es arilo;

R¹² es heteroarilo;

15 R¹³ es cicloalquilo, cicloalqueno, cicloalquino, heterocicloalquilo o heterocicloalqueno;

R¹⁴ es alquilo, alqueno o alquino, cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con uno o dos o tres sustituyentes R^{15D}, NC(R^{15A})(R^{15B}), R¹⁵, OR¹⁵, SR¹⁵, S(O)R¹⁵, SO₂R¹⁵, NHR¹⁵, N(R¹⁵)₂, C(O)R¹⁵, C(O)NH₂, C(O)NHR¹⁵, C(O)N(R¹⁵)₂, NHC(O)R¹⁵, NR¹⁵C(O)R¹⁵, NHSO₂R¹⁵, NHC(O)OR¹⁵, SO₂NH₂, SO₂NHR¹⁵, SO₂N(R¹⁵)₂, NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR¹⁵, NHC(O)CH(CH₃)NHC(O)CH(CH₃)NH₂, NHC(O)CH(CH₃)NHC(O)CH(CH₃)NHR¹⁵, OH, (O), C(O)OH, N₃, CN, NH₂, CF₃, CF₂CF₃, F, Cl, Br o I elegidos independientemente;

R^{15A} y R^{15B} son alquilo elegidos independientemente o, junto con el átomo de N al cual están unidos, R^{15C}; R^{15C} es aziridin-1-ilo, azetidín-1-ilo, pirrolidin-1-ilo o piperidin-1-ilo, cada uno con un resto CH₂ sin reemplazar o reemplazado con O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ o NH;

25 R^{15D} es C₂-C₅-espiroalquilo, cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con OH, (O), N₃, CN, CF₃, CF₂CF₃, F, Cl, Br, I, NH₂, NH(CH₃) o N(CH₃)₂;

R¹⁵ es R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸ o R¹⁹;

R¹⁶ es arilo;

R¹⁷ es heteroarilo;

30 R¹⁸ es cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo o heterocicloalqueno;

R¹⁹ es alquilo, alqueno o alquino, cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con uno o dos o tres sustituyentes R²⁰, OR²⁰, SR²⁰, S(O)R²⁰, SO₂R²⁰, C(O)R²⁰, CO(O)R²⁰, OC(O)R²⁰, OC(O)OR²⁰, NH₂, NHR²⁰, N(R²⁰)₂, NHC(O)R²⁰, NR²⁰C(O)R²⁰, NHS(O)₂R²⁰, NR²⁰S(O)₂R²⁰, NHC(O)OR²⁰, NR²⁰C(O)OR²⁰, NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR²⁰, NHC(O)N(R²⁰)₂, NR²⁰C(O)NHR²⁰, NR²⁰C(O)N(R²⁰)₂, C(O)NH₂, C(O)NHR²⁰, C(O)N(R²⁰)₂, C(O)NHOH, C(O)NHOR²⁰, C(O)NHSO₂R²⁰, C(O)NR²⁰SO₂R²⁰, SO₂NH₂, SO₂NHR²⁰, SO₂N(R²⁰)₂, C(O)H, C(O)OH, C(N)NH₂, C(N)NHR²⁰, C(N)N(R²⁰)₂, CNOH, CNOCH₃, OH, (O), CN, N₃, NO₂, CF₃, CF₂CF₃, OCF₃, OCF₂CF₃, F, Cl, Br o I elegidos independientemente;

R²⁰ es R²¹, R²², R²³ o R²⁴;

R²¹ es arilo;

40 R²² es heteroarilo;

R²³ es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

R²⁴ es alquilo, alqueno o alquino;

45 donde los restos cíclicos representados por R¹¹, R¹², R¹³, R^{15C}, R^{15D}, R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸, R²¹, R²² y R²³ están independientemente no sustituidos, adicionalmente no sustituidos, sustituidos o sustituidos adicionalmente con uno o más sustituyentes R²⁵, OR²⁵, SR²⁵, S(O)R²⁵, SO₂R²⁵, C(O)R²⁵, CO(O)R²⁵, OC(O)R²⁵, OC(O)OR²⁵, NH₂, NHR²⁵, N(R²⁵)₂, NHC(O)R²⁵, NR²⁵C(O)R²⁵, NHS(O)₂R²⁵, NR²⁵S(O)₂R²⁵, NHC(O)OR²⁵, NR²⁵C(O)OR²⁵, NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR²⁵, NHC(O)N(R²⁵)₂, NR²⁵C(O)NHR²⁵, NR²⁵C(O)N(R²⁵)₂, C(O)NH₂, C(O)NHR²⁵, C(O)N(R²⁵)₂, C(O)NHOH, C(O)NHOR²⁵, C(O)NHSO₂R²⁵, C(O)NR²⁵SO₂R²⁵, SO₂NH₂, SO₂NHR²⁵, SO₂N(R²⁵)₂, C(O)H, C(O)OH, C(N)NH₂, C(N)NHR²⁵, C(N)N(R²⁵)₂, CNOH, CNOCH₃, OH, (O), CN, N₃, NO₂, CF₃, CF₂CF₃, OCF₃, OCF₂CF₃, F, Cl, Br o I elegidos independientemente; R²⁵ es R²⁶, R²⁷, R²⁸ o R²⁹;

R²⁶ es arilo;

R²⁷ es heteroarilo;

R²⁸ es cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo o heterocicloalqueno;

55 R²⁹ es alquilo, alqueno o alquino, cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con uno o dos o tres sustituyentes R³⁰, OR³⁰, SR³⁰, S(O)R³⁰, SO₂R³⁰, C(O)R³⁰, CO(O)R³⁰, OC(O)R³⁰, OC(O)OR³⁰, NH₂, NHR³⁰, N(R³⁰)₂, NHC(O)R³⁰, NR³⁰C(O)R³⁰, NHS(O)₂R³⁰, NR³⁰S(O)₂R³⁰, NHC(O)OR³⁰, NR³⁰C(O)OR³⁰, NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR³⁰, NHC(O)N(R³⁰)₂, NR³⁰C(O)NHR³⁰, NR³⁰C(O)N(R³⁰)₂, C(O)NH₂, C(O)NHR³⁰, C(O)N(R³⁰)₂, C(O)NHOH, C(O)NHOR³⁰, C(O)NHSO₂R³⁰, C(O)NR³⁰SO₂R³⁰, SO₂NH₂, SO₂NHR³⁰, SO₂N(R³⁰)₂, C(O)H, C(O)OH, C(N)NH₂, C(N)NHR³⁰, C(N)N(R³⁰)₂, CNOH, CNOCH₃, OH, (O), CN, N₃, NO₂, CF₃, CF₂CF₃, OCF₃, OCF₂CF₃, F, Cl, Br o I elegidos independientemente;

R³⁰ es R³¹, R³², R³³ o R³⁴;

R³¹ es arilo;

R³² es heteroarilo;

R³³ es cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo o heterocicloalqueno;

R³⁴ es alquilo, alqueno o alquino, cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con uno o dos o tres sustituyentes R³⁵, OR³⁵, SR³⁵, S(O)R³⁵, SO₂R³⁵, C(O)R³⁵, CO(O)R³⁵, OC(O)R³⁵, OC(O)OR³⁵, NH₂, NHR³⁵, N(R³⁵)₂, NHC(O)R³⁵, NR³⁵C(O)R³⁵, NHS(O)₂R³⁵, NR³⁵S(O)₂R³⁵, NHC(O)OR³⁵, NR³⁵C(O)OR³⁵, NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR³⁵, NHC(O)N(R³⁵)₂, NR³⁵C(O)NHR³⁵, NR³⁵C(O)N(R³⁵)₂, C(O)NH₂, C(O)NHR³⁵, C(O)N(R³⁵)₂, C(O)NHOH, C(O)NHOR³⁵, C(O)NHSO₂R³⁵, C(O)NR³⁵SO₂R³⁵, SO₂NH₂, SO₂NHR³⁵, SO₂N(R³⁵)₂, C(O)H, C(O)OH, C(N)NH₂, C(N)NHR³⁵, C(N)N(R³⁵)₂, CNOH, CNOCH₃, OH, (O), CN, N₃, NO₂, CF₃, CF₂CF₃, OCF₃, OCF₂CF₃, F, Cl, Br o I elegidos independientemente;

R³⁵ es alquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo o heterocicloalqueno;

donde los restos cíclicos representados por R²⁶, R²⁷, R²⁸, R³¹, R³², R³³ y R³⁵ no están sustituidos o están sustituidos con uno o más sustituyentes R³⁶, OR³⁶, SR³⁶, S(O)R³⁶, SO₂R³⁶, C(O)R³⁶, CO(O)R³⁶, OC(O)R³⁶, OC(O)OR³⁶, NH₂, NHR³⁶, N(R³⁶)₂, NHC(O)R³⁶, NR³⁶C(O)R³⁶, NHS(O)₂R³⁶, NR³⁶S(O)₂R³⁶, NHC(O)OR³⁶, NR³⁶C(O)OR³⁶, NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR³⁶, NHC(O)N(R³⁶)₂, NR³⁶C(O)NHR³⁶, NR³⁶C(O)N(R³⁶)₂, C(O)NH₂, C(O)NHR³⁶, C(O)N(R³⁶)₂, C(O)NHOH, C(O)NHOR³⁶, C(O)NHSO₂R³⁶, C(O)NR³⁶SO₂R³⁶, SO₂NH₂, SO₂NHR³⁶, SO₂N(R³⁶)₂, C(O)H, C(O)OH, C(N)NH₂, C(N)NHR³⁶, C(N)N(R³⁶)₂, CNOH, CNOCH₃, OH, (O), CN, N₃, NO₂, CF₃, CF₂CF₃, OCF₃, OCF₂CF₃, F, Cl, Br o I elegidos independientemente;

R³⁶ es R³⁷, R³⁸, R³⁹ o R⁴⁰;

R³⁷ es arilo;

R³⁸ es heteroarilo;

R³⁹ es cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo o heterocicloalqueno;

R⁴⁰ es alquilo, alqueno o alquino, cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con uno o dos o tres sustituyentes R⁴¹, OR⁴¹, SR⁴¹, S(O)R⁴¹, SO₂R⁴¹, C(O)R⁴¹, CO(O)R⁴¹, OC(O)R⁴¹, OC(O)OR⁴¹, NH₂, NHR⁴¹, N(R⁴¹)₂, NHC(O)R⁴¹, NR⁴¹C(O)R⁴¹, NHS(O)₂R⁴¹, N R⁴¹S(O)₂R⁴¹, NHC(O)OR⁴¹, NR⁴¹C(O)OR⁴¹, NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR⁴¹, NHC(O)N(R⁴¹)₂, NR⁴¹C(O)NHR⁴¹, NR⁴¹C(O)N(R⁴¹)₂, C(O)NH₂, C(O)NHR⁴¹, C(O)N(R⁴¹)₂, C(O)NHOH, C(O)NHOR⁴¹, C(O)NHSO₂R⁴¹, C(O)NR⁴¹SO₂R⁴¹, SO₂NH₂, SO₂NHR⁴¹, SO₂N(R⁴¹)₂, C(O)H, C(O)OH, C(N)NH₂, C(N)NHR⁴¹, C(N)N(R⁴¹)₂, CNOH, CNOCH₃, OH, (O), CN, N₃, NO₂, CF₃, CF₂CF₃, OCF₃, OCF₂CF₃, F, Cl, Br o I elegidos independientemente;

R⁴¹ es alquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo o heterocicloalqueno; y

los restos representados por R³⁷, R³⁸ y R³⁹ no están sustituidos o están sustituidos con uno o más sustituyentes NH₂, C(O)NH₂, C(O)NHOH, SO₂NH₂, CF₃, CF₂CF₃, C(O)H, C(O)OH, C(N)NH₂, OH, (O), CN, N₃, NO₂, CF₃, CF₂CF₃, OCF₃, OCF₂CF₃, F, Cl, Br o I elegidos independientemente. [0126] En un aspecto de

fórmula (III), X¹ es heteroarilo; opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro R⁴;

Y¹ es hidrógeno, (CH₂)_iR⁵, (CH₂)_iOR⁵, (CH₂)_iNHR⁵, (CH₂)_iN(R⁵)₂ o (CH₂)_iSR⁵;

R¹, cada vez que aparece, se elige independientemente del grupo que consiste en halo, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alqueno, C₂₋₆ alquino y C₁₋₆ haloalquilo;

R², cada vez que aparece, se elige independientemente del grupo que consiste en deuterio, halo, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alqueno, C₂₋₆ alquino y C₁₋₆ haloalquilo;

dos R² que están unidos al mismo átomo de carbono, junto con dicho átomo de carbono, forman opcionalmente un anillo elegido del grupo que consiste en heterocicloalquilo, heterocicloalqueno, cicloalquilo y cicloalqueno;

R⁴, cada vez que aparece, se elige independientemente del grupo que consiste en NR⁶R⁷, OR⁶, CN, NO₂, halógeno, C(O)OR⁶, C(O)NR⁶R⁷, NR⁶C(O)R⁷, NR⁶S(O)₂R⁸, NR⁶S(O)R⁸, S(O)₂R⁸, S(O)R⁸ y R⁸;

R⁵ es arilo o heterocíclico; opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes elegidos independientemente del grupo que consiste en R⁹, OR⁹, SR⁹, S(O)R⁹, SO₂R⁹, C(O)R⁹, CO(O)R⁹, OC(O)R⁹, OC(O)OR⁹, NH₂, NHR⁹, N(R⁹)₂, NHC(O)R⁹, NR⁹C(O)R⁹, NHS(O)₂R⁹, NR⁹S(O)₂R⁹, NHC(O)OR⁹, NR⁹C(O)OR⁹, NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR⁹, NHC(O)N(R⁹)₂, NR⁹C(O)NHR⁹, NR⁹C(O)N(R⁹)₂, C(O)NH₂, C(O)NHR⁹, C(O)N(R⁹)₂, C(O)NHOH, C(O)NHOR⁹, C(O)NHSO₂R⁹, C(O)NR⁹SO₂R⁹, SO₂NH₂, SO₂NHR⁹, SO₂N(R⁹)₂, CO(O)H, C(O)H, OH, CN, N₃, NO₂, F, Cl, Br y I;

R⁶ y R⁷, cada vez que aparecen, se elige cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, C₁₋₄ alquilo, C₂₋₄ alqueno, C₂₋₄ alquino, C₁₋₄ haloalquilo y (CH₂)₁₋₄ fenilo;

R⁸, cada vez que aparece, se elige independientemente del grupo que consiste en C₁₋₄ alquilo, C₂₋₄ alqueno, C₂₋₄ alquino y C₁₋₄ haloalquilo;

R⁶ y R⁷, o R⁶ y R⁸, cada vez que aparecen, junto con el átomo al cual cada uno está unido, se combinan opcionalmente para formar un heterocíclico;

R⁹, cada vez que aparece, se elige independientemente del grupo que consiste en C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alqueno, C₂₋₆ alquino y C₁₋₆ haloalquilo;

t es 1, 2 o 3;

m es 0, 1, 2 o 3;

n es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

Z¹ es arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo o heterocicloalqueno;

donde Z¹ no está sustituido o está sustituido con uno o dos o tres o cuatro o cinco sustituyentes R¹⁰, OR¹⁰, SR¹⁰, S(O)R¹⁰, SO₂R¹⁰, C(O)R¹⁰, C(O)OR¹⁰, OC(O)R¹⁰, NHR¹⁰, N(R¹⁰)₂, C(N)C(O)R¹⁰, C(O)NHR¹⁰, C(O)N(R¹⁰)₂, C(O)NHOH, C(O)NHOR¹⁰, C(O)NHSO₂R¹⁰, NHC(O)R¹⁰, NR¹⁰C(O)R¹⁰, NHC(O)OR¹⁰, NR¹⁰C(O)OR¹⁰,

NR¹⁰C(O)NHR¹⁰, NR¹⁰C(O)N(R¹⁰)₂, NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR¹⁰, NHC(O)N(R¹⁰)₂, SO₂NH₂, SO₂NHR¹⁰, SO₂N(R¹⁰)₂, NHS(O)R¹⁰, NHSO₂R¹⁰, NR¹⁰SO₂R¹⁰, NHSO₂NHR¹⁰, N(CH₃)SO₂N(CH₃)R¹⁰, (O), NH₂, NO₂, N₃, OH, F, Cl, Br, I, CN, CF₃, OCF₃, CF₂CF₃, OCF₂CF₃, C(O)H, C(O)OH, C(N)NH₂, C(N)NHR¹⁰, C(N)N(R¹⁰)₂, CNOH, CNOCH₃, or C(O)NH₂ elegidos independientemente;

5 R¹⁰ es R¹¹, R¹², R¹³ o R¹⁴;

R¹¹ es arilo;

R¹² es heteroarilo;

R¹³ es cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo;

10 R¹⁴ es alquilo, alquenilo o alquinilo, cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con uno o dos o tres sustituyentes R^{15D}, NC(R^{15A})(R^{15B}), R¹⁵, OR¹⁵, SR¹⁵, S(O)R¹⁵, SO₂R¹⁵, NHR¹⁵, N(R¹⁵)₂, C(O)R¹⁵, C(O)NH₂, C(O)NHR¹⁵, C(O)N(R¹⁵)₂, NHC(O)R¹⁵, NR¹⁵C(O)R¹⁵, NHSO₂R¹⁵, NHC(O)OR¹⁵, SO₂NH₂, SO₂NHR¹⁵, SO₂N(R¹⁵)₂, NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR¹⁵, NHC(O)CH(CH₃)NHC(O)CH(CH₃)NH₂, NHC(O)CH(CH₃)NHC(O)CH(CH₃)NHR¹⁵, OH, (O), C(O)OH, N₃, CN, NH₂, CF₃, CF₂CF₃, F, Cl, Br o I elegidos independientemente;

15 R^{15a} y R^{15b} son alquilos elegidos independientemente o, junto con el N al cual están unidos, R^{15C};

R^{15C} es aziridin-1-ilo, azetidín-1-ilo, pirrolidin-1-ilo o piperidin-1-ilo, donde cada uno tiene un resto CH₂ sin reemplazar o reemplazado con O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ o NH;

R^{15D} es C₂-C₅-espiroalquilo, cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con OH, (O), N₃, CN, CF₃, CF₂CF₃, F, Cl, Br, I, NH₂, NH(CH₃) o N(CH₃)₂;

20 R¹⁵ es R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸ o R¹⁹;

R¹⁶ es arilo;

R¹⁷ es heteroarilo;

R¹⁸ es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo; y

R¹⁹ es alquilo.

25 **[0127]** En un aspecto de fórmula (III), m es 0, 1, 2 o 3; y n es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6. En otro aspecto de fórmula (III), n es 0 o 1. En otro aspecto de fórmula (III), n es 0 o 1; y cada R² es independientemente deuterio o C₁₋₆ alquilo. En otro aspecto de fórmula (III), m y n.

30 **[0128]** En un aspecto de fórmula (III), X¹ es heteroarilo; que está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro R⁴. En otro aspecto de fórmula (III), X¹ es heteroarilo, que no está sustituido. En otro aspecto de fórmula (III), X¹ es heteroarilo, que está sustituido con un R⁴. En otro aspecto de fórmula (III), X¹ es heteroarilo, que está sustituido con dos R⁴. En otro aspecto de fórmula (III), X¹ es heteroarilo, que está sustituido con un R⁴, y R⁴ es OR⁶ o halógeno. En otro aspecto de fórmula (III), X¹ es heteroarilo, que está sustituido con dos R⁴, y cada R⁴ es independientemente OR⁶ o halógeno. En otro aspecto de fórmula (III), X¹ es heteroarilo, que está sustituido con un R⁴, y R⁴ es halógeno. En otro aspecto de fórmula (III), X¹ es heteroarilo que está sustituido con dos R⁴, y cada R⁴ es independientemente F. En otro aspecto de fórmula (III), X¹ es heteroarilo, que está sustituido con un R⁴, y R⁴ es F.

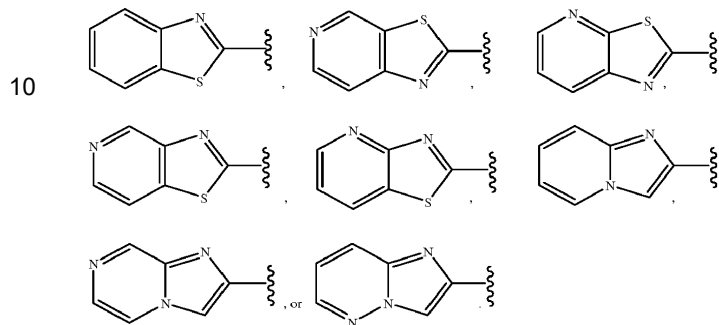
40 **[0129]** En un aspecto de fórmula (III), X¹ es benzo[d]tiazolilo, tiazolo[5,4-b]piridinilo, tiazolo[4,5-c]piridinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, tiazolo[5,4-c]piridinilo, tiazolo[4,5-b]piridinilo, imidazo[1,2-a]pirazinilo, o imidazo[1,2-b]piridazinilo, que están opcionalmente sustituidos con uno, dos, tres o cuatro R⁴. En otro aspecto de fórmula (III), X¹ es benzo[d]tiazolilo, tiazolo[5,4-b]piridinilo, tiazolo[4,5-c]piridinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, tiazolo[5,4-c]piridinilo, tiazolo[4,5-b]piridinilo, imidazo[1,2-a]pirazinilo, o imidazo[1,2-b]piridazinilo, que no están sustituidos. En otro aspecto de fórmula (III), X¹ es benzo[d]tiazolilo, tiazolo[5,4-b]piridinilo, tiazolo[4,5-c]piridinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, tiazolo[5,4-c]piridinilo, tiazolo[4,5-b]piridinilo, imidazo[1,2-a]pirazinilo, o imidazo[1,2-b]piridazinilo, que están sustituidos con un R⁴. En otro aspecto de fórmula (III), X¹ es benzo[d]tiazolilo, tiazolo[5,4-b]piridinilo, tiazolo[4,5-c]piridinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, tiazolo[5,4-c]piridinilo, tiazolo[4,5-b]piridinilo, imidazo[1,2-a]pirazinilo, o imidazo[1,2-b]piridazinilo, que están sustituidos con dos R⁴. En otro aspecto de fórmula (III), X¹ es benzo[d]tiazolilo, tiazolo[5,4-b]piridinilo, tiazolo[4,5-c]piridinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, tiazolo[5,4-c]piridinilo, tiazolo[4,5-b]piridinilo, imidazo[1,2-a]pirazinilo, o imidazo[1,2-b]piridazinilo, que están sustituidos con un R⁴, y R⁴ es OR⁶ o halógeno. En otro aspecto de fórmula (III), X¹ es benzo[d]tiazolilo, tiazolo[5,4-b]piridinilo, tiazolo[4,5-c]piridinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, tiazolo[5,4-c]piridinilo, tiazolo[4,5-b]piridinilo, imidazo[1,2-a]pirazinilo, o imidazo[1,2-b]piridazinilo, que están sustituidos con dos R⁴, y cada R⁴ es independientemente OR⁶ o halógeno. En otro aspecto de fórmula (III), X¹ es benzo[d]tiazolilo, tiazolo[5,4-b]piridinilo, tiazolo[4,5-c]piridinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, tiazolo[5,4-c]piridinilo, tiazolo[4,5-b]piridinilo, imidazo[1,2-a]pirazinilo, o imidazo[1,2-b]piridazinilo, que están sustituidos con un R⁴, y R⁴ es Cl, F o metoxi. En otro aspecto de fórmula (III), X¹ es benzo[d]tiazolilo, tiazolo[5,4-b]piridinilo, tiazolo[4,5-c]piridinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, tiazolo[5,4-c]piridinilo, tiazolo[4,5-b]piridinilo, imidazo[1,2-a]pirazinilo o imidazo[1,2-b]piridazinilo, que están sustituidos con dos R⁴, y cada R⁴ es independientemente F. En otro aspecto de fórmula (III), X¹ es benzo[d]tiazolilo, tiazolo[5,4-b]piridinilo, tiazolo[4,5-c]piridinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, tiazolo[5,4-c]piridinilo, tiazolo[4,5-b]piridinilo, imidazo[1,2-a]pirazinilo o imidazo[1,2-b]piridazinilo, que están sustituidos con un R⁴, y R⁴ es independientemente F.

60 **[0130]** En un aspecto de fórmula (III), X¹ es benzo[d]tiazolilo, que está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro R⁴. En otro aspecto de fórmula (III), X¹ es benzo[d]tiazolilo, que no está sustituido. En otro aspecto de fórmula (III), X¹ es benzo[d]tiazolilo, que está sustituido con un R⁴. En otro aspecto de fórmula (III), X¹ es benzo[d]tiazolilo,

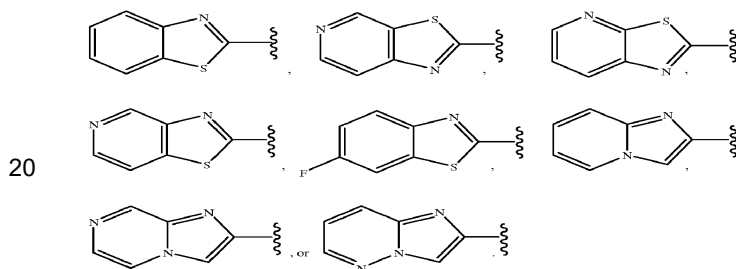
que está sustituido con dos R⁴. En otro aspecto de fórmula (III), X¹ es benzo[d]tiazolilo, que está sustituido con un R⁴, y R⁴ es OR⁶ o halógeno. En otro aspecto de fórmula (III), X¹ es benzo[d]tiazolilo, que está sustituido con dos R⁴, y cada R⁴ es independientemente OR⁶ o halógeno. En otro aspecto de fórmula (III), X¹ es benzo[d]tiazolilo, que está sustituido con un R⁴, y R⁴ es Cl, F o metoxi. En otro aspecto de fórmula (III), X¹ es benzo[d]tiazolilo, que está sustituido con dos R⁴, y cada R⁴ es independientemente F. En otro aspecto de fórmula (III), X¹ es benzo[d]tiazolilo, que está sustituido con un R⁴, y R⁴ es independientemente F.

5

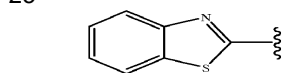
[0131] En un aspecto de fórmula (III), X¹ es



En otro aspecto de fórmula (III), X¹ es



En otro aspecto de fórmula (III), X¹ es



[0132] En un aspecto de fórmula (III), Y¹ es hidrógeno, (CH₂)_tR⁵, (CH₂)_tOR⁵, (CH₂)_tNHR⁵, (CH₂)_tN(R⁵)₂ o (CH₂)_tSR⁵. En otro aspecto de fórmula (III), Y¹ es hidrógeno o (CH₂)_tR⁵. En otro aspecto de fórmula (III), Y¹ es hidrógeno. En otro aspecto de fórmula (III), Y¹ es (CH₂)_tR⁵; R⁵ es fenilo o heteroarilo opcionalmente sustituido; y t es 1, 2 o 3. En otro aspecto de fórmula (III), Y¹ es (CH₂)_tR⁵; R⁵ es fenilo; y t es 1, 2 o 3.

30

[0133] En un aspecto de fórmula (III), Z¹ es arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo o heterocicloalqueno. En otro aspecto de fórmula (III), Z¹ es fenilo o piridinilo sustituido o sin sustituir. En otro aspecto de fórmula (III), Z¹ es fenilo sustituido o sin sustituir.

35

[0134] En un aspecto de fórmula (III), Z¹ está sustituido con uno o dos o tres o cuatro o cinco sustituyentes R¹⁰, OR¹⁰, SR¹⁰, S(O)R¹⁰, SO₂R¹⁰, C(O)R¹⁰, C(O)OR¹⁰, OC(O)R¹⁰, NHR¹⁰, N(R¹⁰)₂, C(N)C(O)R¹⁰, C(O)NHR¹⁰, C(O)N(R¹⁰)₂, C(O)NHOH, C(O)NHOR¹⁰, C(O)NHSO₂R¹⁰, NHC(O)R¹⁰, NR¹⁰C(O)R¹⁰, NHC(O)OR¹⁰, NR¹⁰C(O)OR¹⁰, NR¹⁰C(O)NHR¹⁰, NR¹⁰C(O)N(R¹⁰)₂, NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR¹⁰, NHC(O)N(R¹⁰)₂, SO₂NH₂, SO₂NHR¹⁰, SO₂N(R¹⁰)₂, NHS(O)R¹⁰, NHSO₂R¹⁰, NR¹⁰SO₂R¹⁰, NHSO₂NHR¹⁰, N(CH₃)SO₂N(CH₃)R¹⁰, (O), NH₂, NO₂, N₃, OH, F, Cl, Br, I, CN, CF₃, OCF₃, CF₂CF₃, OCF₂CF₃, C(O)H, C(O)OH, C(N)NH₂, C(N)NHR¹⁰, C(N)N(R¹⁰)₂, CNOH, CNOCH₃ o C(O)NH₂ elegidos independientemente.

40

En otro aspecto de fórmula (III), Z¹ está sustituido con dos sustituyentes SO₂R¹⁰, NHR¹⁰, CF₃, NO₂ o F elegidos independientemente. En otro aspecto de fórmula (III), Z¹ está sustituido con NHR¹⁰ y SO₂R¹⁰, NO₂, CF₃ o F. En otro aspecto de fórmula (III), Z¹ está sustituido con NHR¹⁰ y SO₂CF₃, SO₂CF₂Cl, CF₃, NO₂ o F. En un aspecto de fórmula (III), Z¹ está sustituido con NHR¹⁰ y SO₂CF₃, SO₂CF₂Cl, CF₃, NO₂ o F; donde R¹⁰ es R¹⁴; R¹⁴ es alquilo que no está sustituido o está sustituido con uno o dos o tres sustituyentes OH, R¹⁵, OR¹⁵, SR¹⁵ o N(R¹⁵)₂ elegidos independientemente; R¹⁵ es R¹⁶, R¹⁸ o R¹⁹; R¹⁶ es arilo; R¹⁸ es heterocicloalquilo; y R¹⁹ es alquilo.

45

[0135] En un aspecto de fórmula (III), X¹ es heteroarilo; opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro R⁴;

50

Y¹ es hidrógeno o (CH₂)_tR⁵;

R⁴, cada vez que aparece, es halógeno;

R⁵ es arilo;

t es 1, 2 o 3;

5 m es 0;

n es 0;

Z¹ es arilo;

donde Z¹ está sustituido con uno o dos o tres o cuatro o cinco sustituyentes SO₂R¹⁰, NHR¹⁰, NO₂, F o CF₃, elegidos independientemente;

10 R¹⁰ es R¹⁴;

R¹⁴ es alquilo, que no está sustituido o está sustituido con uno o dos o tres sustituyentes R¹⁵, OR¹⁵, SR¹⁵, N(R¹⁵)₂, OH, CF₃, F o Cl elegidos independientemente;

R¹⁵ es R¹⁶, R¹⁸ o R¹⁹;

R¹⁶ es arilo;

15 R¹⁸ es heterocicloalquilo; y

R¹⁹ es alquilo.

[0136] Aún otra realización de la invención actual se refiere a un compuesto que tiene fórmula (III), elegido del grupo que consiste en

20 *N*-(1,3-benzotiazol-2-il)-2-(4-[[4-[[2(R)-4-hidroxi-1-(fenilsulfanil)butan-2-il]amino]-3-
 [(trifluorometil)sulfonil]fenil]sulfonil]carbamoil)-1,3-tiazol-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida;
N-(1,3-benzotiazol-2-il)-2-[4-[[4-[[3-(dimetilamino)propil]amino]-3-nitrofenil]sulfonil]carbamoil]-5-(3-
 25 fenilpropil)-1,3-tiazol-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida (no cubierta por la invención según
 se reivindica);
 2-(4-[[4-[[2(R)-4-(morfolin-4-il)-1-(fenilsulfanil)butan-2-il]amino]-3-nitrofenil]sulfonil]carbamoil)-1,3-tiazol-2-
 il)-*N*-([1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida;
 2-(4-[[4-[[2(R)-4-(morfolin-4-il)-1-(fenilsulfanil)butan-2-il]amino]-3-nitrofenil]sulfonil]carbamoil)-1,3-tiazol-2-
 30 il)-*N*-([1,3]tiazolo[5,4-*c*]piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida;
 2-(4-[[4-[[2(R)-4-(morfolin-4-il)-1-(fenilsulfanil)butan-2-il]amino]-3-nitrofenil]sulfonil]carbamoil)-1,3-tiazol-2-
 il)-*N*-([1,3]tiazolo[4,5-*c*]piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida;
N-(imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)-2-(4-[[4-[[2(R)-4-(morfolin-4-il)-1-(fenilsulfanil)butan-2-il]amino]-3-
 nitrofenil]sulfonil]carbamoil)-1,3-tiazol-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida;
 35 *N*-(imidazo[1,2-*a*]pirazin-2-il)-2-(4-[[4-[[2(R)-4-(morfolin-4-il)-1-(fenilsulfanil)butan-2-il]amino]-3-
 nitrofenil]sulfonil]carbamoil)-1,3-tiazol-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida;
N-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-2-il)-2-(4-[[4-[[2(R)-4-(morfolin-4-il)-1-(fenilsulfanil)butan-2-il]amino]-3-
 nitrofenil]sulfonil]carbamoil)-1,3-tiazol-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida;
N-(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)-2-(4-[[4-[[2(R)-4-(morfolin-4-il)-1-(fenilsulfanil)butan-2-il]amino]-3-
 nitrofenil]sulfonil]carbamoil)-1,3-tiazol-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida;
 40 *N*-(1,3-benzotiazol-2-il)-2-(4-[[4-[[2(R)-4-(dimetilamino)-1-(fenilsulfanil)butan-2-il]amino]-3-
 [(trifluorometil)sulfonil]fenil]sulfonil]carbamoil)-1,3-tiazol-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida;
 2-(4-[[4-[[2(R)-4-(dimetilamino)-1-(fenilsulfanil)butan-2-il]amino]-3-
 [(trifluorometil)sulfonil]fenil]sulfonil]carbamoil)-1,3-tiazol-2-il)-*N*-([1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-il)-1,2,3,4-
 tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida;
 45 2-(4-[[4-[[2(R)-4-(dimetilamino)-1-(fenilsulfanil)butan-2-il]amino]-3-
 [(trifluorometil)sulfonil]fenil]sulfonil]carbamoil)-1,3-tiazol-2-il)-*N*-([1,3]tiazolo[5,4-*c*]piridin-2-il)-1,2,3,4-
 tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida;
 2-(4-[[4-[[2(R)-4-(dimetilamino)-1-(fenilsulfanil)butan-2-il]amino]-3-
 [(trifluorometil)sulfonil]fenil]sulfonil]carbamoil)-1,3-tiazol-2-il)-*N*-([1,3]tiazolo[4,5-*c*]piridin-2-il)-1,2,3,4-
 50 tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida;
 2-(4-[[4-[[2(R)-4-(dimetilamino)-1-(fenilsulfanil)butan-2-il]amino]-3-
 [(trifluorometil)sulfonil]fenil]sulfonil]carbamoil)-1,3-tiazol-2-il)-*N*-(imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)-1,2,3,4-
 tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida;
 55 2-(4-[[4-[[2(R)-4-(dimetilamino)-1-(fenilsulfanil)butan-2-il]amino]-3-
 [(trifluorometil)sulfonil]fenil]sulfonil]carbamoil)-1,3-tiazol-2-il)-*N*-(imidazo[1,2-*a*]pirazin-2-il)-1,2,3,4-
 tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida;
 2-(4-[[4-[[2(R)-4-(dimetilamino)-1-(fenilsulfanil)butan-2-il]amino]-3-
 [(trifluorometil)sulfonil]fenil]sulfonil]carbamoil)-1,3-tiazol-2-il)-*N*-(imidazo[1,2-*b*] piridazin-2-il)-1,2,3,4-
 60 tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida;
 2-(4-[[4-[[2(R)-4-(dimetilamino)-1-(fenilsulfanil)butan-2-il]amino]-3-
 [(trifluorometil)sulfonil]fenil]sulfonil]carbamoil)-1,3-tiazol-2-il)-*N*-(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)-1,2,3,4-
 tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida;
N-(1,3-benzotiazol-2-il)-2-(4-[[3-[[cloro(difluoro)metil]sulfonil]-4-[[2(R)-4-(morfolin-4-il)-1-(fenilsulfanil)butan-
 2-il]amino]fenil]sulfonil]carbamoil)-1,3-tiazol-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida;

(trifluorometil)fenil]sulfonil]carbamoil)-1,3-tiazol-2-il]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida;
 N-(imidazo[1,2-b]piridazin-2-il)-2-[4-{{(2R)-4-(morfolin-4-il)-1-(fenilsulfanil)butan-2-il]amino}-3-
 (trifluorometil)fenil]sulfonil]carbamoil)-1,3-tiazol-2-il]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida;
 N-(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)-2-[4-{{(2R)-4-(morfolin-4-il)-1-(fenilsulfanil)butan-2-il]amino}-3-
 5 (trifluorometil)fenil]sulfonil]carbamoil)-1,3-tiazol-2-il]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida;
 N-(1,3-benzotiazol-2-il)-2-[4-{{(2R)-4-(dimetilamino)-1-fenoxibutan-2-il]amino}-3-
 nitrofenil]sulfonil]carbamoil)-1,3-tiazol-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida;
 2-(4-{{(2R)-4-(dimetilamino)-1-fenoxibutan-2-il]amino}-3-nitrofenil]sulfonil]carbamoil)-1,3-tiazol-2-il)-N-
 ([1,3]tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida;
 10 2-(4-{{(2R)-4-(dimetilamino)-1-fenoxibutan-2-il]amino}-3-nitrofenil]sulfonil]carbamoil)-1,3-tiazol-2-il)-N-
 ([1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida;
 2-(4-{{(2R)-4-(dimetilamino)-1-fenoxibutan-2-il]amino}-3-nitrofenil]sulfonil]carbamoil)-1,3-tiazol-2-il)-N-
 ([1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida;
 15 2-(4-{{(2R)-4-(dimetilamino)-1-fenoxibutan-2-il]amino}-3-nitrofenil]sulfonil]carbamoil)-1,3-tiazol-2-il)-N-
 (imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida;
 2-(4-{{(2R)-4-(dimetilamino)-1-fenoxibutan-2-il]amino}-3-nitrofenil]sulfonil]carbamoil)-1,3-tiazol-2-il)-N-
 (imidazo[1,2-a]pirazin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida;
 2-(4-{{(2R)-4-(dimetilamino)-1-fenoxibutan-2-il]amino}-3-nitrofenil]sulfonil]carbamoil)-1,3-tiazol-2-il)-N-
 (imidazo[1,2-b]piridazin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida;
 20 2-(4-{{(2R)-4-(dimetilamino)-1-fenoxibutan-2-il]amino}-3-nitrofenil]sulfonil]carbamoil)-1,3-tiazol-2-il)-N-(6-
 fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida;
 N-(1,3-benzotiazol-2-il)-2-[4-{{(2R)-4-(dimetilamino)-1-(fenilsulfanil)butan-2-il]amino}-5-nitropiridin-3-
 il]sulfonil]carbamoil)-1,3-tiazol-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida;
 2-(4-{{(2R)-4-(dimetilamino)-1-(fenilsulfanil)butan-2-il]amino}-5-nitropiridin-3-il]sulfonil]carbamoil)-1,3-
 25 tiazol-2-il)-N-([1,3]tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida;
 2-(4-{{(2R)-4-(dimetilamino)-1-(fenilsulfanil)butan-2-il]amino}-5-nitropiridin-3-il]sulfonil]carbamoil)-1,3-
 tiazol-2-il)-N-([1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida;
 2-(4-{{(2R)-4-(dimetilamino)-1-(fenilsulfanil)butan-2-il]amino}-5-nitropiridin-3-il]sulfonil]carbamoil)-1,3-
 30 tiazol-2-il)-N-([1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida;
 2-(4-{{(2R)-4-(dimetilamino)-1-(fenilsulfanil)butan-2-il]amino}-5-nitropiridin-3-il]sulfonil]carbamoil)-1,3-
 tiazol-2-il)-N-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida;
 2-(4-{{(2R)-4-(dimetilamino)-1-(fenilsulfanil)butan-2-il]amino}-5-nitropiridin-3-il]sulfonil]carbamoil)-1,3-
 35 tiazol-2-il)-N-(imidazo[1,2-b]piridazin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida;
 2-(4-{{(2R)-4-(dimetilamino)-1-(fenilsulfanil)butan-2-il]amino}-5-nitropiridin-3-il]sulfonil]carbamoil)-1,3-
 tiazol-2-il)-N-(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida;
 N-(1,3-benzotiazol-2-il)-2-[4-{{(2R)-4-(morfolin-4-il)-1-(fenilsulfanil)butan-2-il]amino}-3-
 40 nitrofenil]sulfonil]carbamoil)-1,3-tiazol-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida; y sus sales
 farmacéuticamente aceptables. *Composiciones farmacéuticas, terapias de combinación, uso en métodos
 de tratamiento y administración*

45 **[0137]** Otra realización de la invención actual apunta a composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la presente invención y un excipiente.

50 **[0138]** Aún otra realización comprende los compuestos o las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención para usar en el tratamiento del cáncer en un mamífero donde dicho uso consiste en administrarle una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto o de una sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la presente invención.

55 **[0139]** Aún otra realización comprende los compuestos o las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención para usar en el tratamiento de una enfermedad autoinmunitaria en un mamífero donde dicho uso consiste en administrarle una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto o de una sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la presente invención.

60 **[0140]** Aún otra realización se refiere a composiciones para usar en el tratamiento de enfermedades durante las cuales se expresan las proteínas antiapoptóticas Bcl-xL, donde dichas composiciones contienen un excipiente y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o de una sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la presente invención

[0141] Aún otra realización se refiere a los compuestos o las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención para usar en el tratamiento en un paciente de enfermedades durante las cuales se expresan las proteínas antiapoptóticas Bcl-xL, donde dicho uso consiste en administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o de una sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la presente invención.

- 5 **[0142]** Aún otra realización se refiere a composiciones para utilizar en el tratamiento de cáncer de vejiga, cáncer de cerebro, cáncer de mama, cáncer de médula ósea, cáncer de cuello uterino, leucemia linfocítica crónica, cáncer colorrectal, cáncer esofágico, cáncer hepatocelular, leucemia linfoblástica, linfoma folicular, neoplasias linfoides originadas en linfocitos T o linfocitos B, melanoma, leucemia mielógena, mieloma, cáncer oral, cáncer de ovario, carcinoma pulmonar no microcítico, cáncer de próstata, carcinoma pulmonar microcítico o cáncer de bazo, dichas composiciones contienen un excipiente y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o de una sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la presente invención.
- 10 **[0143]** Aún otra realización se refiere a los compuestos de la presente invención o sus sales farmacéuticamente aceptables para utilizar en el tratamiento de cáncer de vejiga, cáncer de cerebro, cáncer de mama, cáncer de médula ósea, cáncer de cuello uterino, leucemia linfocítica crónica, cáncer colorrectal, cáncer esofágico, cáncer hepatocelular, leucemia linfoblástica, linfoma folicular, neoplasias linfoides originadas en linfocitos T o linfocitos B, melanoma, leucemia mielógena, mieloma, cáncer oral, cáncer de ovario, carcinoma pulmonar no microcítico, cáncer de próstata, carcinoma pulmonar microcítico o cáncer de bazo en un paciente, donde dicho uso consiste en administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o de una sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la presente invención.
- 15 **[0144]** Aún otra realización se refiere a composiciones para usar en el tratamiento de enfermedades durante las cuales se expresan las proteínas antiapoptóticas Bcl-xL, donde dichas composiciones contienen un excipiente y una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto o de una sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la presente invención y una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente terapéutico adicional o más de un agente terapéutico adicional.
- 20 **[0145]** Aún otra realización se refiere a los compuestos o las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención para usar en el tratamiento de enfermedades en un paciente durante las cuales se expresan las proteínas antiapoptóticas Bcl-xL, donde dicho uso consiste en administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o de una sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la presente invención y una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente terapéutico adicional o más de un agente terapéutico adicional.
- 25 **[0146]** Aún otra realización se refiere a composiciones para utilizar en el tratamiento de cáncer de vejiga, cáncer de cerebro, cáncer de mama, cáncer de médula ósea, cáncer de cuello uterino, leucemia linfocítica crónica, cáncer colorrectal, cáncer esofágico, cáncer hepatocelular, leucemia linfoblástica, linfoma folicular, neoplasias linfoides originadas en linfocitos T o linfocitos B, melanoma, leucemia mielógena, mieloma, cáncer oral, cáncer de ovario, carcinoma pulmonar no microcítico, leucemia linfocítica crónica, mieloma, cáncer de próstata, carcinoma pulmonar microcítico o cáncer de bazo, dichas composiciones contienen un excipiente y una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto o de una sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la presente invención y una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente terapéutico adicional o más de un agente terapéutico adicional.
- 30 **[0147]** Aún otra realización se refiere a los compuestos o las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención para utilizar en el tratamiento de cáncer de vejiga, cáncer de cerebro, cáncer de mama, cáncer de médula ósea, cáncer de cuello uterino, leucemia linfocítica crónica, cáncer colorrectal, cáncer esofágico, cáncer hepatocelular, leucemia linfoblástica, linfoma folicular, neoplasias linfoides originadas en linfocitos T o linfocitos B, melanoma, leucemia mielógena, mieloma, cáncer oral, cáncer de ovario, carcinoma pulmonar no microcítico, leucemia linfocítica crónica, mieloma, cáncer de próstata, carcinoma pulmonar microcítico o cáncer de bazo en un paciente, donde dicho uso consiste en administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto o de una sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la presente invención y una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente terapéutico adicional o más de un agente terapéutico adicional.
- 40 **[0148]** Los compuestos que tienen fórmula (I) y más en particular los compuestos de acuerdo con la invención actual pueden existir como sales de adición de ácido, sales de adición de base o zwitteriones. Las sales de los compuestos se preparan durante el aislamiento de los compuestos o luego de su purificación. Las sales de adición de ácido de los compuestos son las derivadas de la reacción de los compuestos con un ácido. Por ejemplo, las sales de acetato, adipato, alginato, bicarbonato, citrato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato, bisulfato, butirato, canforato, canforsulfonato, digluconato, formiato, fumarato, glicerosulfato, glutamato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, clorhidrato, bromhidrato, yodohidrato, lactobionato, lactato, maleato, mesitilenosulfonato, metanosulfonato, naftilenosulfonato, nicotinato, oxalato, pamoato, pectinato, persulfato, fosfato, picrato, propionato, succinato, tartrato, tiocianato, tricloroacético, trifluoroacético, para-toluenosulfonato y undecanoato de los compuestos están contempladas y abarcadas por esta invención. Las sales de adición de base de los compuestos son las derivadas de la reacción de los compuestos con el hidróxido, carbonato o bicarbonato de los cationes como litio, sodio, potasio, calcio y magnesio.
- 50 **[0149]** Los compuestos que tienen fórmula (I) y más en particular los compuestos de la invención actual se pueden administrar, por ejemplo, por vías bucal, oftálmica, oral, osmótica, parenteral (intramuscular, intraperitoneal,
- 60

intraesternal, intravenosa, subcutánea), rectal, tópica, transdérmica o vaginal.

[0150] Las cantidades terapéuticamente eficaces de los compuestos de fórmula (I) y más en particular de los compuestos de la presente invención dependen del receptor del tratamiento, el trastorno que se va a tratar y su gravedad, la composición que contiene el compuesto, el tiempo de administración, la vía de administración, la duración del tratamiento, la concentración del compuesto, su velocidad de depuración y si se cual ministra o lo con otro fármaco. La cantidad de un compuesto de esta divulgación que tiene fórmula (I) y más en particular de la presente invención utilizada para preparar una composición destinada a la administración diaria a un paciente en una sola dosis o en dosis fraccionadas es entre aproximadamente 0.03 y aproximadamente 200 mg/kg de peso corporal. Las composiciones de una sola dosis contienen estas cantidades una combinación de submúltiplos de éstas.

[0151] Los compuestos que tienen fórmula (I) y más en particular de la presente invención pueden estar destinados a la administración con o sin un excipiente. Los excipientes incluyen, por ejemplo, materiales encapsulantes o aditivos como aceleradores de la absorción, antioxidantes, aglutinantes, tampones, agentes de recubrimiento, colorantes, diluyentes, desintegrantes, emulsionantes, cargas, rellenos, saborizantes, humectantes, lubricantes, perfumes, conservantes, propelentes, agentes de liberación, esterilizantes, edulcorantes, solubilizantes, humectantes y sus mezclas.

[0152] Los excipientes para la preparación de composiciones que contienen un compuesto que tiene fórmula (I) y más en particular de la presente invención para utilizar en administración oral en formas farmacéuticas sólidas incluyen, por ejemplo, agar, ácido alginico, hidróxido de aluminio, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, 1,3-butilenglicol, carbómeros, aceite de ricino, celulosa, acetato de celulosa, manteca de cacao, almidón de maíz, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, crospovidona, diglicéridos, etanol, etilcelulosa, laurato de etilo, oleato de etilo, ésteres de ácidos grasos, gelatina, aceite de germen, glucosa, glicerol, aceite de cacahuete, hidroxipropilmetilcelulosa, isopropanol, solución salina isotónica, lactosa, hidróxido de magnesio, estearato de magnesio, malta, manitol, monoglicéridos, aceite de oliva, aceite de maní, sales de fosfato de potasio, almidón de patata, povidona, propilenglicol, solución de Ringer, aceite de cártamo, aceite de sésamo, carboximetilcelulosa sódica, sales de fosfato de sodio, laurilsulfato de sodio, sorbitol sódico, aceite de soja, ácidos esteáricos, fumarato de estearilo, sacarosa, surfactantes, talco, tragacanto, tetrahidrofurfuro, triglicéridos, agua y sus mezclas. Los excipientes para la preparación de composiciones que contienen un compuesto de esta divulgación que tiene fórmula (I) y más en particular de la presente invención, para usar en la administración oftálmica u oral en formas farmacéuticas líquidas incluyen, por ejemplo, 1,3-butilenglicol, aceite de ricino, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, etanol, ésteres de ácidos grasos de sorbitán, aceite de germen, aceite de cacahuete, glicerol, isopropanol, aceite de oliva, polietilenglicoles, propilenglicol, aceite de sésamo, agua y sus mezclas. Los excipientes para la preparación de composiciones que contienen un compuesto de esta divulgación que tiene fórmula (I) y más en particular de la presente invención para usar en la administración parenteral incluyen, por ejemplo, 1,3-butanodiol, aceite de ricino, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, dextrosa, aceite de germen, aceite de cacahuete, liposomas, ácido oleico, aceite de oliva, aceite de maní, solución de Ringer, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de soja, solución de cloruro de sodio isotónica o U.S.P., agua y sus mezclas. Los excipientes para la preparación de composiciones que contienen un compuesto de esta divulgación que tiene fórmula (I) y más en particular de la presente invención para usar en la administración rectal o vaginal incluyen, por ejemplo, manteca de cacao, polietilenglicol, cera y sus mezclas.

[0153] Los compuestos que tienen fórmula (I) y más en particular de la presente invención se espera que sean útiles cuando se emplean para utilizar con agentes alquilantes, inhibidores de la angiogénesis, anticuerpos, antimetabolitos, antimitóticos, antiproliferativos, antivirales, inhibidores de las aurora cinasas, otros inhibidores de promotores de la apoptosis (por ejemplo, Bcl-xL, Bcl-w y Bfl-1), activadores de la vía de los receptores inductores de muerte, inhibidores de la Bcr-Abl cinasa, anticuerpos BiTE (captador biespecífico de linfocitos T), conjugados anticuerpo-fármaco, modificadores de la respuesta biológica, inhibidores de la cinasa dependiente de ciclina, inhibidores del ciclo celular, inhibidores de la ciclooxigenasa-2, DVD, inhibidores del receptor (ErbB2) del oncogén homólogo de la leucemia viral, inhibidores del factor de crecimiento, inhibidores de la proteína de choque térmico (HSP)-90, inhibidores de la histona desacetilasa (HDAC), terapias hormonales, productos inmunológicos, inhibidores de los inhibidores de las proteínas de apoptosis (IAP), antibióticos intercalantes, inhibidores de las cinasas, inhibidores de las quinasas, inhibidores de Jak2, inhibidores de la molécula diana de rapamicina en mamíferos, microARN, inhibidores de las cinasas reguladas por señales extracelulares activadas por mitógenos, proteínas de unión multivalentes, antiinflamatorios no esteroideos (AINE), inhibidores de la polimerasa poli-ADP(difosfato de adenosina)-ribosa (PARP), antineoplásicos de platino, inhibidores de la cinasa tipo polo (Plk), inhibidores de la fosfoinositida-3 cinasa (PI3K), inhibidores del proteosoma, análogos de purina, análogos de pirimidina, inhibidores de los receptores tirosina cinasa, retinoides/deltoides alcaloides vegetales, ácidos ribonucleicos inhibitorios pequeños (ARNip), inhibidores de la topoisomerasa, inhibidores de la ubiquitina ligasa, y similares, y en combinación con uno o más de esos agentes.

5 **[0154]** Los anticuerpos BiTE son anticuerpos biespecíficos que dirigen a los linfocitos T para que ataquen a las células cancerosas mediante unión simultánea a las dos células. Luego el linfocito T ataca a la célula cancerosa diana. Los ejemplos de anticuerpos BiTE incluyen adecatumumab (Micromet MT201), blinatumomab (Micromet MT103) y similares. Sin quedar restringidos por la teoría, uno de los mecanismos mediante los cuales los linfocitos T provocan apoptosis de la célula cancerosa diana es por exocitosis de los componentes de los gránulos citolíticos, que incluyen perforina y granzima B.

10 **[0155]** Los ARNip son moléculas que tienen bases de ARN endógenas o nucleótidos modificados químicamente. Las modificaciones no anulan la actividad celular, sino que imparten mayor estabilidad y/o mayor potencia celular. Los ejemplos de modificaciones químicas incluyen grupos fósforotioato, 2'-desoxinucleótidos, ribonucleótidos que contienen 2'-OCH₃, 2'-F-ribonucleótidos, 2'-metoxietil ribonucleótidos, sus combinaciones y similares. Los ARNip pueden tener diferentes longitudes (por ejemplo, 10-200 bps) y estructuras (por ej., horquillas, una o dos hebras, protuberancias, mellas/huecos, apareamientos erróneos) y se procesan en las células para proporcionar el silenciamiento de genes activos. Un ARNip bicatenario (ARNbc) puede tener el mismo número de nucleótidos en cada hebra (extremos romos) o extremos asimétricos (voladizos). El voladizo de 1-2 nucleótidos puede estar presente en la hebra sentido y/o en la hebra antisentido, así como en los extremos 5' y/o 3' de una determinada hebra. Por ejemplo, los ARNip dirigidos a Mcl-1 han demostrado potenciar la actividad de ABT-263, (es decir, N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonil)benzenosulfonamida) o ABT-737 (es decir, N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitro benzenosulfonamida) en múltiples líneas celulares tumorales (Tse et. al, Cancer Research 2008, 68(9), 3421 y las referencias en este documento).

25 **[0156]** Las proteínas de unión multivalentes son proteínas de unión que contienen dos o más sitios de unión al antígeno. Las proteínas de unión multivalentes se diseñan para que tengan tres o más sitios de unión al antígeno y generalmente son anticuerpos que no son de origen natural. La expresión "proteína de unión multiespecífica" significa una proteína capaz de unirse a dos o más dianas relacionadas o no relacionadas. Las proteínas de unión con dominio variable dual (DVD) son proteínas de unión tetraivalentes o multivalentes que contienen dos o más sitios de unión al antígeno. Dichas DVD pueden ser mono-específicas (es decir, capaces de unirse a un antígeno) o multiespecíficas (es decir, capaces de unirse a dos o más antígenos). Las proteínas de unión DVD que contienen dos polipéptidos DVD de cadena pesada y dos polipéptidos DVD de cadena ligera se denominan DVD de Ig. Cada mitad de una DVD Ig contiene un polipéptido DVD de cadena pesada, un polipéptido DVD de cadena ligera y dos sitios de unión al antígeno. Cada sitio de unión contiene un dominio variable de cadena pesada y un dominio variable de cadena ligera con un total de 6 CDR implicadas en la unión al antígeno por sitio de unión al antígeno.

40 **[0157]** Los agentes alquilantes incluyen altretamina, AMD-473, AP-5280, apazicuona, bendamustina, brostalicina, busulfán, carbocicua, carmustina (BCNU), clorambucilo, CLORETAZINA® (laromustina, VNP 40101M), ciclofosfamida, dacarbazina, estramustina, fotemustina, glufosfamida, ifosfamida, KW-2170, lomustina (CCNU), mafosfamida, melfalán, mitobronitol, mitolactol, nimustina, N-óxido de mostaza de nitrógeno, ranimustina, temozolomida, tiotepa, TREANDA® (bendamustina), treosulfán, trofosfamida y similares.

45 **[0158]** Los inhibidores de la angiogénesis incluyen inhibidores del receptor tirosina cinasa específico de células endoteliales (Tie-2), inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), inhibidores del receptor del factor de crecimiento semejante a la insulina tipo 2 (IGFR-2), inhibidores de la metaloproteasa de matriz-2 (MMP-2), inhibidores de la metaloproteasa de matriz-9 (MMP-9), inhibidores del receptor del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGFR), análogos de trombospondina, inhibidores del receptor tirosina cinasa del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR) y similares.

50 **[0159]** Los antimetabolitos incluyen ALIMTA® (pemetrexed disódico, LY231514, MTA), 5-azacitidina, XELODA® (capecitabina), carmofur, LEUSTAT® (cladribina), clofarabina, citarabina, ocfosfato de citarabina, arabinósido de citosina, decitabina, deferoxamina, doxifluridina, eflornitina, EICAR (5-etinil-1-β-D-ribofuranosilimidazol-4-carboxamida), encitabina, etenilcitidina, fludarabina, 5-fluorouracilo solo o en combinación con leucovorina, GEMZAR® (gemcitabina), hidroxurea, ALKERAN® (melfalán), mercaptopurina, ribósido de 6-mercaptopurina, metotrexato, ácido micofenólico, nelarabina, nolatrexed, ocfosfato, pelitrexol, pentostatina, raltitrexed, Ribavirina, triapina, trimetrexato, S-1, tiazofurina, tegafur, TS-1, vidarabina, UFT y similares.

[0160] Los antivirales incluyen ritonavir, hidroxicloroquina y similares.

60 **[0161]** Los inhibidores de las aurora cinasas incluyen ABT-348, AZD-1152, MLN-8054, VX-680, inhibidores específicos de la aurora cinasa A, inhibidores específicos de la aurora cinasa B, inhibidores de la aurora cinasa pan y similares.

[0162] Los inhibidores de la proteína Bcl-2 incluyen AT-101 ((-)-gospol), GENASENSE® (G3139 o oblimersen

oligonucleótido antisentido dirigido a Bcl-2, IPI-194, IPI-565, N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida (ABT-737), N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonil) benzenosulfonamida (ABT-263), GX-070 (obatoclax) y similares.

[0163] Los inhibidores de la Bcr-Abl cinasa incluyen DASATINIB® (BMS-354825), GLEEVEC® (imatinib) y similares.

[0164] Los inhibidores de CDK incluyen AZD-5438, BMI-1040, BMS-032, BMS-387, CVT-2584, flavopiridol, GPC-286199, MCS-5A, PD0332991, PHA-690509, seliciclib (CYC-202, R-roscovitina), ZK-304709 y similares.

[0165] Los inhibidores de la COX-2 incluyen ABT-963, ARCOXIA® (etoricoxib), BEXTRA® (valdecoxib), BMS-347070, CELEBREX® (celecoxib), COX-189 (lumiracoxib), CT-3, DERAMAXX® (deracoxib), JTE-522, 4-metil-2-(3,4-dimetilfenil)-1-(4-sulfamoilfenil-1H-pirrol), MK-663 (etoricoxib), NS-398, parecoxib, RS-57067, SC-58125, SD-8381, SVT-2016, S-2474, T-614, VIOXX® (rofecoxib) y similares.

[0166] Los inhibidores de EGFR incluyen ABX-EGF, inmunoliposomas anti-EGFR, vacuna anti-EGF, EMD-7200, ERBITUX®(cetuximab), HR3, anticuerpos IgA, IRESSA® (gefitinib), TARCEVA® (erlotinib o OSI-774), TP-38, proteína de fusión EGFR, TYKERB® (lapatinib) y similares.

[0167] Los inhibidores del receptor ErbB2 incluyen CP-724-714, CI-1033 (canertinib), HERCEPTIN® (trastuzumab), TYKERB® (lapatinib), OMNITARG® (2C4, petuzumab), TAK-165, GW-572016 (ionafarnib), GW-282974, EKB-569, PI-166, dHER2 (vacuna anti-HER2), APC-8024 (vacuna anti-HER2), anticuerpo biespecífico anti-HER/2neu, B7.her2IgG3, anticuerpos biespecíficos trifuncionales AS HER2, mAB AR-209, mAB 2B-1 y similares.

[0168] Los inhibidores de la histona desacetilasa incluyen depsipéptido, LAQ-824, MS-275, trapoxina, ácido hidroxámico suberoilánilida (SAHA), TSA, ácido valproico y similares.

[0169] Los inhibidores de HSP-90 incluyen 17-AAG-nab, 17-AAG, CNF-101, CNF-1010, CNF-2024, 17-DMAG, geldanamicina, IPI-504, KOS-953, MYCOGRAB® (anticuerpo recombinante humano para HSP-90), NCS-683664, PU24FCI, PU-3, radicol, SNX-2112, STA-9090, VER49009 y similares.

[0170] Los inhibidores de los inhibidores de las proteínas de la apoptosis incluyen HGS1029, GDC-0145, GDC-0152, LCL-161, LBW-242 y similares.

[0171] Los conjugados anticuerpo-fármaco incluyen anti-CD22-MC-MMAF, anti-CD22-MC-MMAE, anti-CD22-MCC-DM1, CR-011-vcMMAE, PSMA-ADC, MEDI-547, SGN-19Am SGN-35, SGN-75y similares.

[0172] Los activadores de la vía de los receptores inductores de muerte incluyen TRAIL y anticuerpos u otros agentes dirigidos a TRAIL o los receptores inductores de muerte (por ejemplo, DR4 y DR5) como Apomab, conatumumab, ETR2-ST01, GDC0145 (lexatumumab), HGS-1029, LBY-135, PRO-1762 y trastuzumab.

[0173] Los inhibidores de la quinesina incluyen inhibidores de Eg5 como AZD4877, ARRY-520, inhibidores de CENPE como GSK-923295A y similares.

[0174] Los inhibidores de JAK2 incluyen CEP-701 (lesaurtinib), XL019, INCB018424 y similares.

[0175] Los inhibidores de MEK incluyen ARRY-142886, ARRY-438162, PD-325901, PD-98059 y similares.

[0176] Los inhibidores de mTOR incluyen AP-23573, CCI-779, everolimus, RAD-001, rapamicina, temsirolimus, inhibidores de TORC1/TORC2 competitivos con el ATP, que incluyen PI103, PP242, PP30, Torin 1 y similares.

[0177] Los antiinflamatorios no esteroideos incluyen AMIGESIC® (salsalato), DOLOBID® (diflunisal), MOTRIN® (ibuprofeno), ORUDIS® (ketoprofeno), RELAFEN® (nabumetona), FELDENE® (piroxicam), crema de ibuprofeno, ALEVE® y NAPROSYN® (naproxeno), VOLTAREN® (diclofenac), INDOCIN® (indometacina), CLINORIL® (sulindac), TOLECTIN® (tolmetina), LODINE® (etodolac), TORADOL® (ketorolac), DAYPRO® (oxaprozina) y similares.

[0178] Los inhibidores de PDGFR incluyen C-451, CP-673, CP-868596 y similares.

[0179] Los antineoplásicos de platino incluyen cisplatino, ELOXATIN® (oxaliplatino), eptaplatino, lobaplatino, nedaplatino, PARAPLATIN® (carboplatino), satraplatino picoplatino y similares.

[0180] Los inhibidores de la cinasa tipo polo incluyen BI-2536 y similares.

- [0181]** Los inhibidores de la fosfoinositida-3 cinasa (PI3K) incluyen wortmanina, LY294002, XL-147, CAL-120, ONC-21, AEZS-127, ETP-45658, PX-866, GDC-0941, BGT226, BEZ235, XL765 y similares.
- 5 **[0182]** Los análogos de la trombospondina incluyen ABT-510, ABT-567, ABT-898, TSP-1 y similares.
- [0183]** Los inhibidores de VEGFR incluyen AVASTIN® (bevacizumab), ABT-869, AEE-788, ANGIOZYME™ (una ribozima que inhibe la angiogénesis (Ribozyme Pharmaceuticals (Boulder, CO.) y Chiron (Emeryville, CA)), axitinib (AG-13736), AZD-2171, CP-547,632, IM-862, MACUGEN (pegaptanib), NEXAVAR® (sorafenib, BAY43-9006), pazopanib (GW-786034), vatalanib (PTK-787, ZK-222584), SUTENT® (sunitinib o SU-11248), VEGF trap, ZACTIMA™ (vandetanib, ZD-6474) y similares.
- 10 **[0184]** Los antibióticos incluyen antibióticos intercalantes como aclarrubicina, actinomicina D, amrubicina, anamicina, adriamicina, BLENOXANE® (bleomicina), daunorrubicina, CAELYX® o MYOCET® (doxorubicina liposómica), elsamitrucina, epirubicina, glarrubicina, ZAVEDOS® (idarrubicina), mitomicina C, nemorrubicina, neocarzinostatina, peplocina, pirarrubicina, rebecamicina, estimalamero, estreptozocina, VALSTAR® (valrubicina), zinostatina y análogos.
- 15 **[0185]** Los inhibidores de la topoisomerasa incluyen aclarrubicina, 9-aminocamptotecina, amonafida, amsacrina, becatearina, belotecán, BN-80915, CAMPTOSAR® (clorhidrato de irinotecán), camptotecina, CARDIOXANE® (dexrazoxane), diflomotecán, edotecarina, ELLENCE® o PHARMORUBICIN® (epirubicina), etopósido, exatecán, 10-hidroxicamptotecina, gimatecán, lurtotecán, mitoxantrona, oratecina, pirarubicina, pixantrona, rubitecán, sobuzoxana, SN-38, taflupósido, topotecán y similares.
- 20 **[0186]** Los anticuerpos incluyen AVASTIN® (bevacizumab), anticuerpos específicos para CD40, chTNT-1/B, denosumab, ERBITUX® (cetuximab), HUMAX-CD4® (zanolimumab), anticuerpos específicos para IGF1R, lintuzumab, PANOREX® (edrecolomab), RENCAREX® (WX G250), RITUXAN® (rituximab), ticilimumab, trastuzumab, anticuerpos anti-CD20 tipos I y II, y similares.
- 25 **[0187]** Las terapias hormonales incluyen ARIMIDEX® (anastrozol), AROMASIN® (exemestano), arzoxifeno, CASODEX® (bicalutamida), CETROTIDE® (cetorelix), degarelix, deslorelina, DESOPAN® (trilostano), dexametasona, DROGENIL® (flutamida), EVISTA® (raloxifeno), AFEMA™ (fadrozol), FARESTON® (toremifeno), FASLODEX® (fulvestrant), FEMARA® (letrozol), formestano, glucocorticoides, HECTOROL® (doxercalciferol), RENAGEL® (carbonato de sevelamer), lasofoxifeno acetato de leuprolida, MEGACE® (megestrol), MIFEPREX® (mifepristona), NILANDRON™ (nilutamida), NOLVADEX® (citrate de tamoxifeno), PLENAXIS™ (abarelix), prednisona, PROPECIA® (finasterida), rilostano, SUPREFACT® (buserelina), TRELSTAR® (hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH), VANTAS® (implante de histrelina), VETORYL® (trilostano o modrastano), ZOLADEX® (fosrelina, goserelina) y similares.
- 30 **[0188]** Los deltoides y retinoides incluyen seocalcitol (EB1089 o CB1093), lexacalcitol (KH1060), fenretinida, PANRETIN® (alitretinoína), ATRAGEN® (tretinoína liposómica), TARGRETIN® (bexaroteno), LGD-1550 y similares.
- 40 **[0189]** Los inhibidores de la PARP incluyen ABT-888 (veliparib), olaparib, KU-59436 AZD-2281, AG-014699, BSI-201, BGP-15, INO-1001, ONO-2231 y similares.
- 45 **[0190]** Los alcaloides vegetales incluyen, pero no exclusivamente, vincristina, vinblastina, vindesina, vinorelbina y similares.
- 50 **[0191]** Los inhibidores del proteosoma incluyen VELCADE® (bortezomib), MG132, NPI-0052, PR-171 y similares.
- [0192]** Los ejemplos de productos inmunológicos incluyen interferones y otros agentes potenciadores de la inmunidad. Los interferones comprenden: interferón alfa, interferón alfa-2a, interferón alfa-2b, interferón beta, interferón gamma-1a, ACTIMMUNE® (interferón gamma-1b), interferón gamma-nl, sus combinaciones y similares. Otros agentes incluyen ALFAFERONE® (IFN-α), BAM-002 (glutación oxidado), BEROMUN® (tasonermin), BEXXAR® (tositumomab), CAMPATH® (alemtuzumab), CTLA4 (antígeno 4 del linfocito T citotóxico), dacarbazina, denileucina, epratuzumab, GRANOCYTE® (lenograstim), lentinano, interferón alfa leucocitario, imiquimod, MDX-010 (anti-CTLA-4), vacuna contra el melanoma, mitumomab, molgramostim, MYLOTARG™ (gemtuzumab ozogamicina), NEUPOGEN® (filgrastim), OncoVAC-CL, OVAREX® (oregovomab), pemtumomab (Y-muHMFG1), PROVENGE® (sipuleucel-T), sargamostim, sizofilán, teceleucina, THERACYS® (Bacillus Calmette-Guerin), ubenimex, VIRULIZIN® (inmunoterápicos, Lorus Pharmaceuticals), Z-100 (sustancia específica de Maruyama (SSM)), WF-10 (tetraclorodecaóxido (TCDO)), PROLEUKIN® (aldesleucina), ZADAXIN® (timalfasina), ZENAPAX® (daclizumab), ZEVALIN® (90Y-tiuxetano de ibritumomab) y similares.
- 60 **[0193]** Los modificadores de la respuesta biológica son agentes que modifican los mecanismos de defensa de los

organismos vivos o de las respuestas biológicas, tales como la supervivencia, la multiplicación o la diferenciación de las células de los tejidos para dirigirlos a tener actividad antitumoral e incluyen krestin, lentinán, sizofirán, picibanilo, PF-3512676 (CpG-8954), ubenimex y similares.

5 **[0194]** Los análogos de pirimidina incluyen citarabina (ara C o arabinósido C), arabinósido de citosina, doxifluridina, FLUDARA®(fludarabina), 5-FU (5-fluorouracilo), floxuridina, GEMZAR®(gemcitabina), TOMUDEX®(raltitrexed), TROXATYL™ (triacetiluridina troxacitabina) y similares.

10 **[0195]** Los análogos de purina incluyen LANVIS® (tioguanina) y PURI-NETHOL® (mercaptapurina).

[0196] Los antimitóticos incluyen batabulina, epotilona D (KOS-862), N-(2-((4-hidroxifenil)amino)piridin-3-il)-4-metoxibencenosulfonamida, ixabepilona (BMS 247550), paclitaxel, TAXOTERE® (docetaxel), (PNU100940 (109881), patupilona, XRP-9881 (larotaxel), vinflunina, ZK-EPO (epotilona sintética) y similares.

15 **[0197]** Los inhibidores de la ubiquitina ligasa incluyen inhibidores de MDM2 como nutlinas, inhibidores de NEDD8 como MLN4924, y similares.

[0198] Los compuestos de esta divulgación y más en particular de la invención actual también se pueden utilizar como radiosensibilizadores para aumentar la eficacia de la radioterapia. Los ejemplos de radioterapia incluyen radioterapia de haz externo, teleterapia, braquiterapia y radioterapia de fuente sellada o no sellada y similares.

[0199] Adicionalmente, los compuestos que tienen fórmula (I) y más en particular de la invención actual se pueden combinar con otros agentes antineoplásicos como ABRAXANE™ (ABI-007), ABT-100 (inhibidor de la farnesil transferasa), ADVEXIN® (vacuna contra Ad5CMV-p53), ALTOCOR® o MEVACOR® (lovastatina), AMPLIGEN® (poli I:poli C12U, un ARN sintético), APTOSYN® (exisulind), AREDIA® (ácido pamidróico), arglabin, L-asparaginasa, atamestano (1-metil-3,17-diona-androsta-1,4-dieno), AVAGE® (tazaroteno), AVE-8062 (derivado de combreastatina) BEC2 (mitumomab), cacquectina o caquexina (factor de necrosis tumoral), canvaxina (vacuna), CEAVAC® (vacuna contra el cáncer), CELEUK® (celmoleucina), CEPLENE® (diclorhidrato de histamina), CERVARIX® (vacuna contra el virus del papiloma humano), CHOP® (C: CYTOXAN® (ciclofosfamida); H: ADRIAMYCIN® (hidroxidoxorrubicina); O: vincristina (ONCOVIN®), P: prednisona), CYPAT™ (acetato de ciproterona), combestatina A4P, DAB(389)EGF (dominios catalíticos y de translocación de la toxina diftérica fusionada a través de un enlazador His-Ala al factor de crecimiento epidérmico humano) o TransMID-107R™ (toxinas diftéricas), dacarbazina, dactinomicina, ácido 5,6-dimetilxantenona-4-acético (DMXAA), eniluracilo, EVIZON™ (lactato de escualamina), DIMERICINE® (Loción liposómica T4N5), discodermolida, DX-8951f (mesilato de exatecan), enzastaurina, EPO906 (epitilona B), GARDASIL® (vacuna recombinante tetravalente del virus del papiloma humano (tipos 6, 11, 16, 18)), GASTRIMMUNE®, GENASENSE®, GMK (vacuna conjugada de gangliósidos), GVAX® (vacuna contra el cáncer de próstata), halofuginona, histerelina, hidroxycarbamida, ácido ibandróico, IGN-101, IL-13-PE38, IL-13-PE38QQR (cintredekin besudotox), exotoxina de pseudomonas-IL-13, interferón- α , interferón- γ , JUNOVAN™ o MEPACT™ (mifamurtida), lonafarnib, 5,10-metilentetrahidrofolato, miltefosina (hexadecilfosfocolina), NEOVASTAT® (AE-941), NEUTREXIN® (glucuronato de trimetrexato), NIPENT® (pentostatina), ONCONASE® (una enzima ribonucleasa), ONCOPHAGE® (tratamiento de vacuna contra el melanoma), ONCOVAX® (vacuna de IL-2), ORATHECIN™ (rubitecan), OSIDEM® (fármaco celular basado en anticuerpos), OVAREX® MAb (anticuerpo monoclonal múrido), paclitaxel, PANDIMEX™ (saponinas de aglicona de ginseng que contienen 20(S)protopanaxadiol (aPPD) y 20(S)protopanaxatriol (aPPT)), panitumumab, PANVAC®-VF (vacuna experimental contra el cáncer), pegaspargasa, PEG Interferón A, fenoxodiol, procarbazona, rebimastat, REMOVAB® (catumaxomab), REVLIMID® (lenalidomida), RSR13 (efaproxiral), SOMATULINE® LA (lanreotida), SORIATANE® (acitretina), estaurosporina (Streptomyces staurospores), talabostat (PT100), TARGRETIN® (bexaroteno), TAXOPREXIN® (DHA-paclitaxel), TELCYTA® (canfosfamida, TLK286), temilifeno, TEMODAR® (temozolomida), tesimalifeno, talidomida, THERATOPE® (STn-KLH), thymitaq (diclorhidrato de 2-amino-3,4-dihidro-6-metil-4-oxo-5-(4-piridiltio)quinazolina), TNFERADE™ (adenovector: portador de ADN que contiene el gen para el factor de necrosis tumoral- α), TRACLEER® o ZAVESCA® (bosentán), tretinoína (Retin-A), tetrandrina, TRISENOX® (trióxido de arsénico), VIRULIZIN®, ukrain (derivado de alcaloides de la planta de celidonia mayor), vitaxina (anticuerpo anti-alfavbeta3), XCYTRIN® (gadolinio motexafina), XINLAY™ (atrasentan), XYOTAX™ (paclitaxel poliglumex), YONDELIS® (trabectedina), ZD-6126, ZINECARD® (dexrazoxano), ZOMETA® (ácido zolendróico), zorrubicina y similares.

55 *Datos*

[0200] La determinación de la utilidad de los compuestos que tienen fórmula (I) como aglutinantes e inhibidores de las proteínas antiapoptóticas Bcl-xL se realizó usando el ensayo de Transferencia de energía de resonancia fluorescente resuelta en el tiempo (TR-FRET). El anticuerpo Tb-anti-GST se adquirió a Invitrogen (Nº de catálogo PV4216).

Síntesis de sonda

[0201] Todos los reactivos se utilizaron como se obtuvieron del vendedor a menos que se indique lo contrario. Los reactivos de síntesis de péptidos que incluyen diisopropiletilamina (DIEA), diclorometano (DCM), N-metilpirrolidona (NMP), hexafluorofosfato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HBTU), N-hidroxibenzotriazol (HOBT) y piperidina se obtuvieron de Applied Biosystems, Inc. (ABI), Foster City, CA o American Bioanalytical, Natick, MA. Los cartuchos de aminoácido 9-fluorenilmetiloxycarbonilo (Fmoc) precargados (Fmoc-Ala-OH, Fmoc-Cys (Trt)-OH, Fmoc-Asp(tBu)-OH, Fmoc-Glu(tBu)-OH, Fmoc-Phe-OH, Fmoc-Gly-OH, Fmoc-His(Trt)-OH, Fmoc-Ile-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Lys(Boc)-OH, Fmoc-Met-OH, Fmoc-Asn(Trt)-OH, Fmoc-Pro-OH, Fmoc-Gln(Trt)-OH, Fmoc-Arg(Pbf)-OH, Fmoc-Ser(tBu)-OH, Fmoc-Thr(tBu)-OH, Fmoc-Val-OH, Fmoc-Trp(Boc)-OH, Fmoc-Tyr(tBu)-OH) se obtuvieron de ABI o Anaspec, San Jose, CA. La resina de síntesis peptídica (resina Fmoc-Rink amida MBHA) y Fmoc-Lys(Mtt)-OH se obtuvieron de Novabiochem, San Diego, CA. El succinimidil éster de 6-carboxifluoresceína de un solo isómero (6-FAM-NHS) se obtuvo de Anaspec. El ácido trifluoroacético (TFA) se obtuvo de Oakwood Products, West Columbia, SC. El tioanisol, fenol, triisopropilsilano (TIS), 3,6-dioxa-1,8-octanoditiol (DODT) y el isopropanol se obtuvieron de Aldrich Chemical Co., Milwaukee, WI. Los espectros de masas de ionización por desorción con láser asistida por matriz (MALDI-MS) se registraron en un Voyager DE-PRO MS de Applied Biosystems). Se registraron los espectros de masas por electronebulización (ESI-MS) en Finnigan SSQ7000 (Finnigan Corp., San Jose, CA) tanto en modo ion positivo como negativo.

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

[0202] Los péptidos se sintetizaron con, a lo sumo, 250 μ mol de resina de Wang precargada/recipiente en un sintetizador de péptidos ABI 433A usando ciclos de acoplamiento Fastmoc™ a escala de 250 μ moles. Los cartuchos precargados que contenían 1 mmol de Fmoc-aminoácidos estándar, excepto para la posición de anclaje del fluoróforo, donde se colocó 1 mmol de Fmoc-Lys (Mtt)-OH en el cartucho, se usaron con monitoreo de la retroalimentación de conductividad. La acetilación N-terminal se realizó usando 1 mmol de ácido acético en un cartucho en condiciones de acoplamiento estándar.

Eliminación de 4-metiltrilito (Mtt) de lisina

[0203] La resina de sintetizador se lavó tres veces con DCM y se mantuvo húmeda. se hicieron fluir 150 mL de diclorometano:triisopropilsilano:ácido trifluoroacético 95:4:1 a través del lecho de resina en el correr de 30 minutos. La mezcla se volvió de color amarillo intenso y luego se desvaneció hasta amarillo pálido. se hicieron fluir 100 mL de DMF a través del lecho en el correr de 15 minutos. Luego la resina se lavó tres veces con DMF y se filtró. Las pruebas de ninhidrina mostraron una señal fuerte para amina primaria.

Marcaje de resina con 6-carboxifluoresceína-NHS (6-FAM-NHS)

[0204] La resina se trató con 2 equivalentes de 6-FAM-NHS en DIEA al 1%/DMF y se revolvió se agitó a temperatura ambiente toda la noche. Cuando se completó, la resina se drenó, se lavó tres veces con DMF, tres veces con (1 \times DCM y 1 \times metanol) y se secó para dar una resina anaranjada que fue negativa a las pruebas de ninhidrina.

Procedimiento general para la escisión y la desprotección de un péptido unido a resina

[0205] Los péptidos se escindieron de la resina agitando durante 3 horas a temperatura ambiente en un cóctel de escisión que constaba de 80% de TFA, 5% de agua, 5% de tioanisol, 5% de fenol, 2.5% de TIS y 2.5% de EDT (1 mL/0.1 g de resina). La resina se separó por filtración y se enjuagó dos veces con TFA. El TFA se evaporó de los filtrados, y el producto se precipitó con éter (10 mL/0.1 g de resina), se recuperó por centrifugación, se lavó dos veces con éter (10 mL/0.1 g de resina) y se secó para dar el péptido crudo.

Procedimiento general para la purificación de péptidos

[0206] Los péptidos crudos se purificaron en un sistema de HPLC preparativa Gilson utilizando el software de análisis Unipoint® (Gilson, Inc., Middleton, WI) en una columna de compresión radial que contenía dos segmentos de 25 \times 100 mm empacados con partículas Delta-Pak™ C18 de 15 μ m con tamaño de poro de 100 Å y se eluyeron con uno de los métodos de gradiente indicados a continuación. Se purificaron uno a dos ml de solución de péptido crudo (10 mg/mL en DMSO al 90%/agua) por inyección. Los picos que contenían los productos de cada corrida se juntaron y se liofilizaron. Todas las corridas preparativas se corrieron a 20 mL/min con eluyentes como tampón A: 0.1% de TFA-agua; y tampón B: acetonitrilo.

Procedimiento general para HPLC analítica

[0207] Se realizó una HPLC analítica en un sistema Hewlett-Packard serie 1200 con un detector de arreglo de diodos y un detector de fluorescencia Hewlett-Packard 1046A utilizando el software HPLC 3D ChemStation versión A.03.04 (Hewlett-Packard, Palo Alto, CA) en una columna YMC de 4.6 \times 250 mm empacada con partículas ODS-AQ

de 5 μm con un tamaño de poro de 120 \AA se eluyó con uno de los métodos de gradiente indicados a continuación después de preequilibrar a las condiciones iniciales durante 7 minutos. Los eluyentes fueron tampón A: 0.1% de TFA-agua; y tampón B: acetonitrilo. La velocidad de flujo para todos los gradientes fue de 1 mL/min.

5 *F-Bak*: Acetil-GQVGRQLAIGDK(6-FAM)INR-NH₂(SEC. ID N°: 1)

10 [0208] La resina Fmoc-Rink amida MBHA se extendió usando el procedimiento general de síntesis de péptidos para proporcionar el péptido unido a la resina protegido (1.020 g). Se quitó el grupo Mtt, se marcó con 6-FAM-NHS y se escindió y desprotegió como se describe antes para dar el producto crudo como un sólido anaranjado (0.37 g). Este producto se purificó por RP-HPLC. Las fracciones a través del pico principal se analizaron mediante RP-HPLC analítica, y las fracciones puras se aislaron y se liofilizaron, proporcionando el pico principal el compuesto del título (0.0802 g) como un sólido amarillo; MALDI-MS $m/z = 2137.1$ [(M+H)⁺].

15 *Síntesis alternativa de sonda peptídica F-Bak*: Acetil-GQVGRQLAIGDK(6-FAM)INR-NH₂(SEC. ID N°: 1)

20 [0209] El péptido protegido se ensambló en 0.25 mmol de resina Fmoc-Rink amida MBHA (Novabiochem) en un sintetizador de péptidos automático Applied Biosystems 433A que ejecuta ciclos de acoplamiento Fastmoc™ usando cartuchos precargados con 1 mmol de aminoácido, excepto para la lisina marcada con fluoresceína (6-FAM), en que se pesó 1 mmol de Fmoc-Lys(4-metiltrilito) en el cartucho. El grupo acetilo N-terminal se incorporó colocando 1 mmol de ácido acético en un cartucho y acoplándolo como se describió antes. La eliminación selectiva del grupo 4-metiltrilito se llevó a cabo con una solución de DCM:TIS:TFA 95:4:1 (v/v/v) que se hizo fluir a través de la resina en el correr de 15 minutos, seguido de enfriamiento con un flujo de dimetilformamida. Se hizo reaccionar 6-carboxifluoresceína-NHS de un sólo isómero con la cadena lateral de lisina en DIEA al 1% en DMF y se confirmó que se había completado por la prueba de ninhidrina. El péptido se escindió de la resina y se le protegieron las cadenas laterales tratando con TFA/agua/fenol/tioanisol/triisopropilsilano:3,6-dioxo-1,8-octanodiol 80:5:5:5:2.5:2.5 (v/v/v/v/v/v), y el producto crudo se recuperó por precipitación con éter dietílico. El péptido crudo se purificó por cromatografía de líquidos de alto rendimiento en fase reversa, su pureza e identidad se confirmaron por cromatografía de líquidos de alto rendimiento en fase reversa espectrometría de masas de ionización por desorción con láser asistida por matriz ($m/z = 2137.1$ ((M+H)⁺).

30

Ensayo de transferencia de energía de resonancia fluorescente resuelta en el tiempo (TR-FRET)

35 [0210] Medición de la competición de los compuestos de fórmula (I) con *F-Bak* por un sitio de unión de una proteína de la familia Bcl-2 (Bcl-xL) usando un ensayo de unión de Transferencia de Energía de Resonancia Fluorescente resuelta en el tiempo (TR-FRET):

40 [0211] Los compuestos de prueba se diluyeron en serie en DMSO partiendo de 50 μM (2x la concentración inicial; 10% DMSO) y se transfirieron 10 μL a una placa de 384 pocillos. Después se agregaron 10 μL de una mezcla de proteína/sonda/anticuerpo a cada pocillo a concentraciones finales indicadas en la Tabla 1.

45

Tabla 1

Proteína	Sonda	Proteína (nM)	Sonda (nM)	Anticuerpo	Anticuerpo (nM)
GST-Bcl-xL	<i>F-Bak</i> (GQVGRQLAIGDK(6-FAM)INR-amida (SEC. ID N°: 1))	1	100	Tb-anti-GST	1

50 [0212] Después las muestras se mezclaron en un agitador durante 1 minuto y se incubaron por otras 2 horas a temperatura ambiente. Para cada placa de ensayo, se incluyeron una mezcla de sonda/anticuerpo y proteína/anticuerpo/sonda como control negativo y positivo, respectivamente. La fluorescencia se midió en el equipo Envision (Perkin Elmer) usando un filtro de excitación de 340/35 nm y filtros de emisión 520/525 (*F-Bak*) y 495/510 nm (anticuerpo anti-his marcado con Tb). Se determinaron las constantes de disociación (K_i) usando la ecuación de Wang (Wang, Z.X. An exact mathematical expression for describing competitive binding of two different ligands to a protein molecule. FEBS Lett. 1995 360:111-114). El ensayo TR-FRET se puede realizar en presencia de concentraciones variables de suero humano (HS) o suero fetal bovino (FBS). Los resultados del ensayo TR-FRET (K_i en nanomolar) para los compuestos representativos de fórmula (I) se proporcionan a continuación en la Tabla 2.

55 [0213] A efectos de comparar, se llevó a cabo la medición de la competición de compuestos de fórmula (I) por otros sitios de unión a proteínas de la familia Bcl-2 (por ej., Bcl-2) usando el ensayo de unión TR-FRET sustituyendo GST-Bcl-xL en el ensayo TR-FRET con otra proteína marcada con GST, por ej., GST-Bcl-2, preparada en el lugar.

[0214] En un aspecto, los compuestos de fórmula (I) y más en particular de la invención actual inhiben selectivamente la proteína de la familia Bcl-2, Bcl-xL, sobre otras proteínas de la familia Bcl-2, como Bcl-2. A efectos comparativos, los datos (K_i en micromolar) de la medición de la competición por ciertos compuestos de fórmula (I)

(por ej., Ejemplos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 13, 14 y 15) con F-Bak por el sitio de unión a Bcl-2 usando el ensayo de unión TR-FRET son 0.031, 0.19, >1.2, 0.395, >1.2, 0.724, 0.230, >1.2, 0.106, >1.2, 0.034, 0.322, 0.092, 0.120 y > 0.120, respectivamente .

5 *Ensayo celular FL5.12*

[0215] La eficacia de los compuestos de fórmula (I) también se puede determinar en ensayos de muerte basados en células usando diversas líneas celulares y modelos de tumores en ratón. Por ejemplo, su actividad sobre la viabilidad celular se puede evaluar en un panel de líneas celulares oncógenas y no oncógenas cultivadas, así como en poblaciones de células primarias humanas o de ratón. En un conjunto ejemplar de condiciones, las células FL5.12 de ratón transfectadas con Bcl-XL se cultivaron en condiciones estándar en RPMI con glutamina 2 mM, 1% de piruvato sódico 100 mM, 2% de HEPES 1 M, 4 µL/l de β-mercaptoetanol, 1% de penicilina-estreptomicina, 10% de FBS, y 10% de medio condicionado WEHI-3B (para IL-3). Para ensayar la actividad del compuesto, las células se intercambiaron en un medio de privación exento de IL-3, que era idéntico al medio de crecimiento excepto por la ausencia de FBS y medio condicionado WEHI-3B, durante 2 días. A continuación, las células se intercambiaron al medio de ensayo FBS al 3% (RPMI con glutamina 2 mM, 1% de piruvato sódico 100 mM, 2% de HEPES 1 M, 4 µL/l de β-mercaptoetanol, 1% de penicilina-estreptomicina, 3% de FBS). Se agregaron los compuestos diluidos en serie, y las células se cultivaron durante 24 horas. La viabilidad celular se analizó usando el ensayo CellTiter-Glo (Promega Corp., Madison, WI) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Las determinaciones individuales fueron el resultado de valores por duplicado. Los resultados del ensayo de viabilidad celular (EC₅₀ en nanomolar) para los compuestos representativos se proporcionan a continuación en la Tabla 2. se debe observar que los compuestos de los ejemplos 4-6, 8, 9, 11, 13 y 15 no son parte de la invención según se reivindica.

Tabla 2. Datos *in vitro*

Ej.	unión TR-FRET Bcl-xL Ki (nM)	FL5.12 Bcl-xL, - IL3, EC ₅₀ (nM)
1	0.1	56
2	0.1	12
3	12	>1,000
4	9	>1,000
5	48	>1,000
6	17	>1,000
7	1.7	>1,000
8	11	>1,000
9	41	>1,000
10	0.14	n.d.
11	0.06	22
12	0.04	3
13	0.8	94
14	0.2	n.d.
15	5	n.d.

Ej. = Ejemplo, n.d. = no se dispone de datos

25

Ensayo celular Molt-4

[0216] Se sembraron en placas células de leucemia linfoblástica aguda humana Molt-4 (ATCC, Manassas, VA) a razón de 50 000 células por pocillo en placas de cultivo tisular de 96 pocillos en un volumen total de 100 µl de medio de cultivo tisular complementado con 10% de suero humano (Invitrogen, Carlsbad, CA) y se trataron con una dilución en serie de 3 veces de los compuestos de interés desde 5 µM hasta 0.020 µL. Cada concentración se probó por duplicado al menos 3 veces en diferentes momentos. El número de células viables después de 48 horas de tratamiento con el compuesto se determinó usando el ensayo MTS de proliferación celular no radiactiva acuosa CellTiter 96® de acuerdo con las recomendaciones del fabricante (Promega Corp., Madison, WI). Resultados de viabilidad de células Molt-4 (es decir EC₅₀ en micromolar) para ciertos compuestos de fórmula (I), (es decir, Ejemplos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 11, 12, 13, y 14), son >5, 0.082, >5, >5, >5, >5, >5, >5, >5, >5, >5, 0.18, >5 y >5, respectivamente.

35

- 5 **[0217]** Los datos de la Tabla 2 y los datos citados de Molt-4 muestran la utilidad de los compuestos de la divulgación y de la invención actual para inhibir funcionalmente la proteína antiapoptótica Bcl-xL en un contexto celular. La capacidad de los compuestos para matar células FL5.12 que sobreexpresan Bcl-xL o líneas de células tumorales humanas que dependen de Bcl-xL como las células Molt-4, es una medida directa de la capacidad de los compuestos para inhibir la función de la proteína antiapoptótica Bcl-xL. Los compuestos de la invención son muy efectivos matando células FL5.12 que sobreexpresan Bcl-xL o líneas de células tumorales humanas que dependen de Bcl-xL como las células Molt-4, como se demuestra por los bajos valores de EC₅₀.
- 10 **[0218]** La sobreexpresión de las proteínas Bcl-xL se correlaciona con la resistencia a la quimioterapia, el resultado clínico, la progresión de la enfermedad, el pronóstico general o una combinación de los mismos en diversos cánceres y trastornos del sistema inmunitario. Los tumores malignos incluyen, pero no exclusivamente, tipos de tumores sólidos y hematológicos como neuroma acústico, leucemia aguda, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mielógena aguda (monocítica mieloblástica, adenocarcinoma, angiosarcoma, astrocitoma, mielomonocítica y promielocítica), leucemia de linfocitos T aguda, carcinoma basocelular, carcinoma del conducto biliar, cáncer de vejiga, cáncer cerebral, cáncer de mama (incluido cáncer de mama positivo para receptores de estrógenos), carcinoma broncogénico, linfoma de Burkitt, cáncer de cuello de útero, condrosarcoma, cordoma, coriocarcinoma, leucemia crónica, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielocítica crónica (granulocítica), leucemia mielógena crónica, cáncer de colon, cáncer colorrectal, craneofaringioma, cistoadenocarcinoma, cambios disproliferativos (displasias y metaplasias), carcinoma embrionario, cáncer de endometrio, endoteliosarcoma, ependimoma, carcinoma epitelial, eritroleucemia, cáncer de esófago, cáncer de mama positivo para receptores de estrógenos, trombocitemia esencial, tumor de Ewing, fibrosarcoma, carcinoma gástrico, cáncer testicular de células germinales, enfermedad trofoblástica gestacional, glioblastoma, cáncer de cabeza y cuello, enfermedad de las cadenas pesadas, hemangioblastoma, hepatoma, cáncer hepatocelular, cáncer de próstata no sensible a hormonas, leiomioma, liposarcoma, cáncer de pulmón (incluidos carcinoma pulmonar microcítico y no microcítico), linfagoendoteliosarcoma, linfangiosarcoma, leucemia linfoblástica, linfoma (linfoma, incluidos linfoma difuso de linfocitos B grandes, linfoma folicular, linfoma de Hodgkin y no hodgkiniano), tumores malignos y trastornos hiperproliferativos de vejiga, mama, colon, pulmón, ovarios, páncreas, próstata, piel y útero, neoplasias linfoides originadas en linfocitos T o linfocitos B, leucemia, carcinoma medular, meduloblastoma, melanoma, meningioma, mesotelioma, mieloma múltiple, leucemia mielógena, mieloma, mixosarcoma, neuroblastoma, oligodendroglioma, cáncer oral, sarcoma osteogénico, cáncer de ovario, cáncer pancreático, adenocarcinomas papilares, carcinoma papilar, linfoma periférico de linfocitos T, pinealoma, policitemia vera, cáncer de próstata (incluido el cáncer de próstata y sensible hormonas (refractario)), cáncer rectal, carcinoma de células renales, retinoblastoma, rhabdomyosarcoma, sarcoma, carcinoma de la glándula sebácea, seminoma, cáncer de piel, carcinoma pulmonar microcítico, tumores sólidos (carcinomas y sarcomas), cáncer de estómago, carcinoma de células escamosas, sinovioma, carcinoma de glándulas sudoríparas, cáncer testicular, incluido el cáncer testicular de células germinales), cáncer de tiroides, macroglobulinemia de Waldenstrom, tumores testiculares, cáncer de útero, tumor de Wilms y similares.
- 40 **[0219]** También se espera que los compuestos de fórmula (I) y más específicamente, de acuerdo con la invención actual, inhiban el crecimiento de células que expresan proteínas Bcl-xL derivadas de un cáncer o neoplasia pediátrica incluidos rhabdomyosarcoma embrionario, leucemia linfoblástica aguda pediátrica, leucemia mielógena aguda pediátrica, rhabdomyosarcoma alveolar pediátrico, ependimoma anaplásico pediátrico, linfoma anaplásico pediátrico de células grandes, meduloblastoma anaplásico pediátrico, tumor teratoideo/rabdoideo pediátrico atípico del sistema nervioso central, leucemia aguda bifenotípica pediátrica, linfoma de Burkitt pediátrico, tumores pediátricos de la familia de tumores de Ewing tales como tumores neuroectodérmicos primitivos, tumor de Wilms anaplásico difuso pediátrico, tumor de Wilms pediátrico con histología favorable, glioblastoma pediátrico, meduloblastoma pediátrico, neuroblastoma pediátrico, mielocitomas pediátrica derivada de neuroblastoma, neoplasias pediátricas pre-B (como leucemia), osteosarcoma pediátrico, tumor de riñón rabdoide pediátrico, rhabdomyosarcoma pediátrico y neoplasias pediátricas de linfocitos T como linfoma y cáncer de piel, y similares.
- 55 **[0220]** Los trastornos autoinmunitarios incluyen el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), síndrome linfoproliferativo autoinmunitario, anemia hemolítica, enfermedades inflamatorias y trombocitopenia, enfermedad inmunitaria aguda o crónica asociada a trasplante de órganos, enfermedad de Addison, enfermedades alérgicas, alopecia, alopecia areata, enfermedad ateromatosa/arteriosclerosis, aterosclerosis, artritis (incluidas artrosis, artritis crónica juvenil, artritis séptica, artritis de Lyme, artritis psoriásica y artritis reactiva), enfermedad ampollosa autoinmunitaria, abetalipoproteinemia, enfermedades relacionadas con inmunodeficiencia adquirida, enfermedad inmunitaria aguda asociada con trasplante de órganos, acrocianosis adquirida, procesos parasitarios o infecciosos agudos y crónicos, pancreatitis aguda, insuficiencia renal aguda, fiebre reumática aguda, mielitis transversa aguda, adenocarcinomas, latidos ectópicos aéreos, síndrome de dificultad respiratoria adulta (aguda), complejo de demencia asociado al SIDA, cirrosis alcohólica, daño hepático inducido por el alcohol, hepatitis inducida por alcohol, conjuntivitis alérgica, dermatitis de contacto alérgica, rinitis alérgica, alergia y asma, rechazo de aloinjerto, deficiencia de alfa-1-antitripsina, enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica, anemia, angina de pecho, enfermedad pulmonar asociada a espondilitis anquilosante, degeneración de células del cuerno anterior, citotoxicidad mediada

por anticuerpos, síndrome antifosfolípido, reacciones de hipersensibilidad anti-receptor, aneurismas aórticos y periféricos, disección aórtica, hipertensión arterial, arterioesclerosis, fístula arteriovenosa, artropatía, astenia, asma, ataxia, alergia atópica, fibrilación auricular (sostenida o paroxística), aleteo auricular, bloqueo auriculoventricular, hipotiroidismo autoinmunitario atrófico, anemia hemolítica autoinmunitaria, hepatitis autoinmunitaria, hepatitis autoinmunitaria tipo 1 (hepatitis autoinmunitaria clásica o lupoides), hipoglucemia autoinmunitaria mediada, neutropenia autoinmunitaria, trombocitopenia autoinmunitaria, enfermedad tiroidea autoinmunitaria, linfoma de linfocitos B, rechazo de injerto óseo, rechazo de trasplante de médula ósea (BMT), bronquiolitis obliterante, bloqueo de rama, quemaduras, caquexia, arritmias cardíacas, síndrome de aturdimiento cardíaco, tumores cardíacos, miocardiopatía, respuesta inflamatoria en bypass cardiopulmonar, rechazo de trasplante de cartílago, degeneraciones corticales cerebelosas, trastornos cerebelosos, taquicardia auricular caótica o multifocal, trastornos asociados a quimioterapia, clamidia, colestasis, alcoholismo crónico, hepatitis crónica activa, síndrome de fatiga crónica, enfermedad inmunitaria crónica asociada a trasplante de órganos, neumonía eosinofílica crónica, patologías inflamatorias crónicas, candidiasis mucocutánea crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), intoxicación crónica con salicilato, inmunodeficiencia común variada (hipogammaglobulinemia variable común), conjuntivitis, enfermedad pulmonar intersticial asociada a enfermedad del tejido conectivo, dermatitis de contacto, anemia hemolítica positiva de Coombs, cor pulmonale, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, hepatitis autoinmunitaria criptogénica, alveolitis fibrosante criptogénica, sepsis con cultivo negativo, fibrosis quística, trastornos asociados a terapia con citocinas, enfermedad de Crohn, demencia pugilística, enfermedades desmielinizantes, fiebre hemorrágica del dengue, dermatitis, esclerodermia, afecciones dermatológicas, enfermedad pulmonar asociada a dermatomiositis/polimiositis, diabetes, enfermedad arteriosclerótica diabética, diabetes mellitus, enfermedad difusa con cuerpos de Lewy, miocardiopatía dilatada, miocardiopatía congestiva dilatada, lupus eritematoso discoide, trastornos de los ganglios basales, coagulación intravascular diseminada, síndrome de Down en la mediana edad, enfermedad pulmonar intersticial inducida por fármacos, hepatitis inducida por fármacos, trastornos del movimiento inducidos por fármacos que bloquean la dopamina del SNC, receptores, sensibilidad a los fármacos, eccema, encefalomielitis, endocarditis, endocrinopatía, sinovitis enteropática, epiglotitis, infección por virus de Epstein-Barr, eritromelalgia, trastornos extrapiramidales y cerebelosos, linfocitosis hematofagocítica familiar, rechazo de implantes de timo fetal, ataxia de Friedreich, trastornos arteriales periféricos funcionales, infertilidad femenina, fibrosis, enfermedad fibrótica pulmonar, sepsis fúngica, gangrena gaseosa, úlcera gástrica, arteritis de células gigantes, nefritis glomerular, glomerulonefritis, síndrome de Goodpasture, hipotiroidismo autoinmunitario (enfermedad de Hashimoto), artritis gotosa, rechazo de injerto de cualquier órgano o tejido, enfermedad del injerto contra el huésped, sepsis gramnegativa, sepsis grampositiva, granulomas debidos a organismos intracelulares, infección por estreptococos del grupo B (GBS), enfermedad de Grave, enfermedad pulmonar asociada a hemosiderosis, leucemia de células pilosas, leucemia de células pilosas, enfermedad de Hallerorden-Spatz, tiroiditis de Hashimoto, fiebre del heno, rechazo de trasplante cardíaco, hemacromatosis, neoplasias hematopoyéticas (leucemia y linfoma), anemia hemolítica, síndrome urémico hemolítico/púrpura trombocitopénica trombótica, hemorragia, púrpura Henoch-Schoenlein, hepatitis A, hepatitis B, hepatitis C, infección por VIH/neuropatía por VIH, enfermedad de Hodgkin, hipoparatiroidismo, corea de Huntington, trastornos del movimiento hiperkinéticos, reacciones de hipersensibilidad, neumonitis por hipersensibilidad, hipertiroidismo, trastornos del movimiento hipocinéticos, evaluación del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, enfermedad de Addison idiopática, leucopenia idiopática, fibrosis pulmonar idiopática, trombocitopenia idiopática, enfermedad hepática idiosincrásica, atrofia muscular espinal infantil, enfermedades infecciosas, inflamación de la aorta, enfermedad inflamatoria intestinal, diabetes mellitus dependiente de insulina, neumonitis intersticial, iridociclitis/uveítis/neuritis óptica, lesión por isquemia-reperusión, accidente cerebrovascular isquémico, anemia perniciosa juvenil, artritis reumatoide juvenil, atrofia muscular espinal juvenil, sarcoma de Kaposi, enfermedad de Kawasaki, rechazo de trasplante renal, legionella, leishmaniasis, lepra, lesiones del sistema corticoespinal, enfermedad lineal de IgA, lipidema, rechazo de trasplante de hígado, enfermedad de Lyme, linfedema, enfermedad pulmonar linfocítica infiltrativa, malaria, infertilidad masculina idiopática o NOS, histiocitosis maligna, melanoma maligno, meningitis, meningococcemia, vasculitis microscópica de los riñones, cefalea migrañosa, trastorno mitocondrial multisistémico, enfermedad mixta del tejido conectivo, enfermedad pulmonar asociada a la enfermedad mixta del tejido conectivo, gammapatía monoclonal, mieloma múltiple, degeneraciones de sistemas múltiples (Mencey Dejerine-Thomas Shi-Drager y Machado-Joseph), encefalitis mialgica/enfermedad de Royal Free, miastenia gravis, vasculitis microscópica de los riñones, mycobacterium avium intracellulare, mycobacterium tuberculosis, síndrome mielodisplásico, infarto de miocardio, trastornos de isquemia miocárdica, carcinoma nasofaríngeo, enfermedad pulmonar crónica neonatal, nefritis, nefrosis, síndrome nefrótico, enfermedades neurodegenerativas, atrofas musculares neurogénicas I, fiebre neutropénica, esteatohepatitis no alcohólica, oclusión de la aorta abdominal y sus ramas, trastornos arteriales oclusivos, rechazo de trasplante de órganos, orquitis/epididimitis, procedimientos de reversión de orquitis/vasectomía, organomegalia, osteoartritis, osteoporosis, insuficiencia ovárica, rechazo de trasplante de páncreas , enfermedades parasitarias, rechazo de trasplante paratiroideo, enfermedad de Parkinson, enfermedad inflamatoria pélvica, pénfigo vulgar, pénfigo foliáceo, penfigoide, rinitis perenne, enfermedad pericárdica, enfermedad aterosclerótica periférica, trastornos vasculares periféricos, peritonitis, anemia perniciosa, uveítis facogénica, neumonía por Pneumocystis carinii, neumonía, Síndrome de POEMS (síndrome de polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, gammapatía monoclonal y cambios cutáneos), síndrome post perfusión, síndrome post bomba, síndrome de cardiectomía post IM, enfermedad pulmonar intersticial postinfecciosa, insuficiencia ovárica prematura, cirrosis biliar primaria, hepatitis esclerosante primaria, mixedema primario, hipertensión pulmonar primaria, colangitis

esclerosante primaria, vasculitis primaria, parálisis supranuclear progresiva, psoriasis, psoriasis tipo 1, psoriasis tipo 2, artropatía psoriásica, hipertensión pulmonar secundaria a enfermedad del tejido conectivo, manifestación pulmonar de poliarteritis nodosa, enfermedad pulmonar intersticial post inflamatoria, fibrosis por radiación, radioterapia, fenómeno y enfermedad de Raynaud, enfermedad de Raynoud, enfermedad de Refsum, taquicardia regular de QRS estrecho, enfermedad de Reiter, enfermedad renal NOS, hipertensión renovascular, lesión por reperfusión, miocardiopatía restrictiva, enfermedad pulmonar intersticial asociada a artritis reumatoide, espondilitis reumatoide, sarcoidosis, síndrome de Schmidt, esclerodermia, corea senil, demencia senil de tipo cuerpos de Lewy, síndrome de sepsis, choque séptico, artropatías seronegativas, shock, anemia de células falciformes, enfermedad pulmonar asociada a enfermedad de Sjögren, síndrome de Sjögren, rechazo de aloinjerto de piel, síndrome de cambios de piel, rechazo de trasplante de intestino delgado, autoinmunidad de los espermatozoides, esclerosis múltiple (todos los subtipos), ataxia espinal, degeneraciones espinocerebelosas, espondiloartropatía, deficiencia esporádica poliglandular tipo I, deficiencia esporádica poliglandular tipo II, enfermedad de Still, miositis estreptocócica, accidente cerebrovascular, lesiones estructurales del cerebelo, panencefalitis esclerosante subaguda, oftalmía simpática, síncope, sífilis del sistema cardiovascular, anafilaxia sistémica, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, artritis reumatoide sistémica de inicio juvenil, lupus eritematoso sistémico, enfermedad pulmonar asociada al lupus eritematoso sistémico, esclerosis sistémica, enfermedad pulmonar intersticial asociada a esclerosis sistémica, linfocitos T o FAB ALL, enfermedad de Takayasu/arteritis, telangiectasia, enfermedades mediadas tipo Th2 y tipo Th1, tromboangitis obliterante, trombocitopenia, tiroiditis, toxicidad, síndrome de shock tóxico, trasplantes, traumatismo/hemorragia, hepatitis autoinmunitaria tipo 2 (hepatitis por anticuerpos anti-LKM), resistencia a la insulina tipo B con acantosis nigricans, reacciones de hipersensibilidad tipo III, hipersensibilidad tipo IV, artropatía colítica ulcerosa, colitis ulcerosa, angina inestable, uremia, urosepsis, urticaria, uveítis, enfermedades cardíacas valvulares, varices, vasculitis, enfermedad pulmonar vasculítica difusa, enfermedades venosas, trombosis venosa, fibrilación ventricular, vitiligo asociado a enfermedad hepática aguda, infecciones virales y fúngicas, encefalitis vital/meningitis aséptica, síndrome hemafagocítico asociado a virus, granulomatosis de Wegener, síndrome de Wernicke-Korsakoff, enfermedad de Wilson, rechazo de xenoinjertos de cualquier órgano o tejido, artropatía asociada a yersinia y salmonella, y similares.

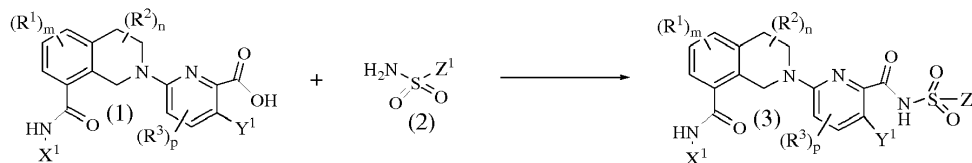
Esquemas y parte experimental

[0221] Las abreviaturas siguientes tienen los significados indicados. ADDP significa 1,1'-(azodicarbonil)dipepiridina; AD-mix- β significa una mezcla de (DHQD)₂PHAL, K₃Fe(CN)₆, K₂CO₃ y K₂SO₄; 9-BBN significa 9-borabicyclo(3.3.1)nonano; Boc significa tert-butoxicarbonilo; (DHQD)₂PHAL significa hidroquinidina 1,4-ftalazinediil dietil éter; DBU significa 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno; DIBAL significa hidruro de diisobutilaluminio; DIEA significa diisopropiletilamina; DMAP significa N,N-dimetilaminopiridina; DMF significa N,N-dimetilformamida; dmpe significa 1,2-bis(dimetilfosfino)etano; DMSO significa dimetilsulfóxido; dppb significa 1,4-bis(difenilfosfino)-butano; dppe significa 1,2-bis(difenilfosfino)etano; dppf significa 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno; dppm significa 1,1-bis(difenilfosfino)metano; EDAC·HCl significa clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida; Fmoc significa fluorenilmetoxycarbonilo; HATU significa hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio; HMPA significa hexametilfosforamida; IPA significa alcohol isopropílico; MP-BH₃ significa cianoborohidruro de trimetilamonio metilpoliestireno macroporoso; TEA significa trietilamina; TFA significa ácido trifluoroacético; THF significa tetrahidrofurano; NCS significa N-clorosuccinimida; NMM significa N-metilmorfolina; NMP significa N-metilpirrolidina; PPh₃ significa trifenilfosfina.

[0222] Los esquemas siguientes se presentan para proporcionar lo que se cree que es la descripción más útil y fácilmente comprensible de procedimientos y aspectos conceptuales de esta invención. Los compuestos de esta invención se pueden preparar mediante procesos químicos sintéticos, ejemplos de los cuales se muestran en este documento. Se pretende que se comprenda que el orden de los pasos en los procesos se puede variar, que los reactivos, los solventes y las condiciones de reacción pueden ser sustituidas por las mencionadas específicamente y que los restos vulnerables se pueden proteger y desproteger, según sea necesario.

Esquemas

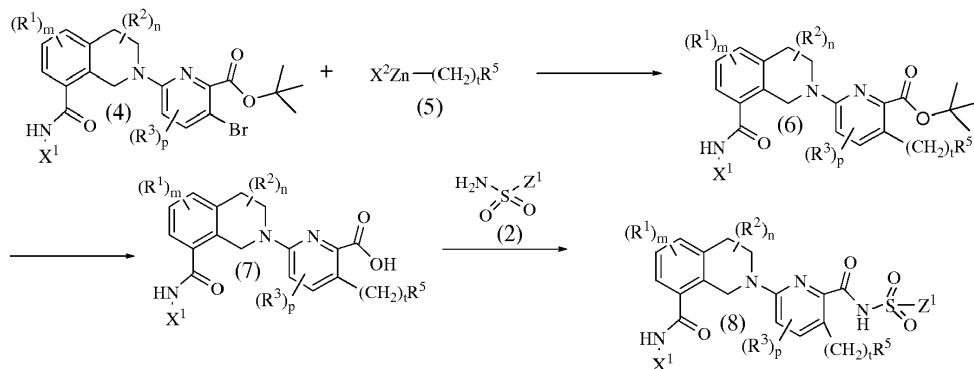
Esquema 1



[0223] Como se muestra en el Esquema 1, los compuestos de fórmula (1) en los que X¹, Y¹, R¹, R², R³, m, n y p son los descritos en este documento, se pueden acoplar con compuestos de fórmula (2) en los que Z¹ es el descrito en este documento, en presencia de 4-(dimetilamino)piridina y clorhidrato de 1-etil-3-[3-(dimetilamino)propil]-carbodiimida para dar compuestos de fórmula (3) que son representativos de los compuestos de fórmula (1). La

reacción se realiza generalmente a temperatura ambiente en un solvente como, pero no exclusivamente, diclorometano.

Esquema 2



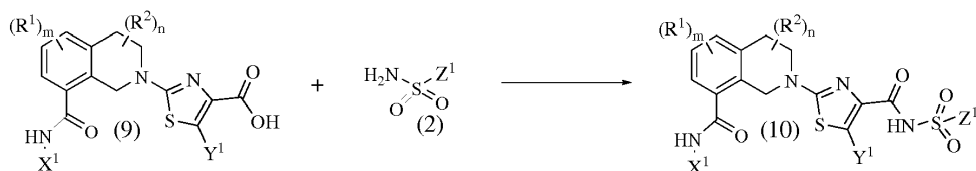
5

[0224] Los compuestos de fórmula (4), en los que X^1 , R^1 , R^2 , R^3 , m , n y p son los descritos en este documento, se pueden hacer reaccionar con compuestos de fórmula (5), en los que R^5 y t son los descritos en este documento, y X^2 es cloro, bromo, yodo o triflato, en presencia de un catalizador como, pero no exclusivamente, diclorometano de bis(difenilfosfino)ferroceno[dicloropaladio (II)], y un ligando como, pero no exclusivamente, 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo para dar compuestos de fórmula (6). La reacción se realiza generalmente en un solvente como, pero no exclusivamente, tetrahidrofurano, y habitualmente implica el uso de calor. Los compuestos de fórmula (6) se pueden tratar con LiOH en agua para dar compuestos de fórmula (7). La reacción se realiza habitualmente a temperatura ambiente en un solvente como, pero no exclusivamente, tetrahidrofurano. Los compuestos de fórmula (7) se pueden hacer reaccionar con compuestos de fórmula (2) como se describe en el Esquema 1 para dar compuestos de fórmula (8) que son representativos de los compuestos de fórmula (I).

10

15

Esquema 3

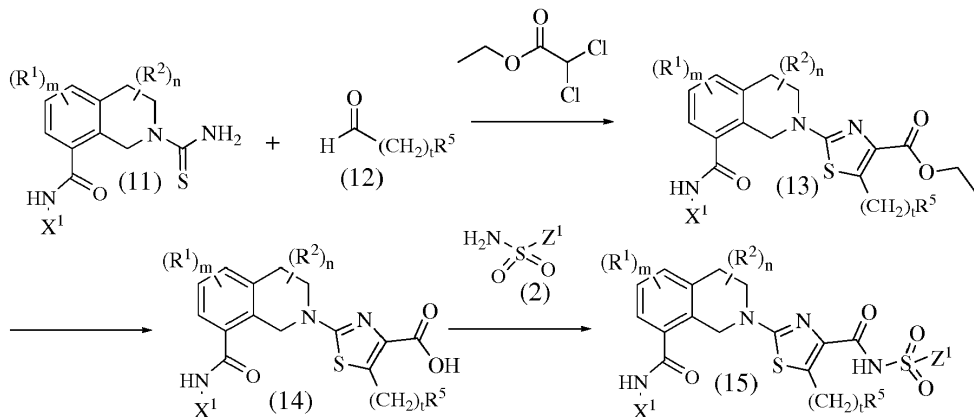


20

[0225] Los compuestos de fórmula (9) en los que X^1 , Y^1 , R^1 , R^2 , m y n son los descritos en este documento, se pueden acoplar con compuestos de fórmula (2) en los que Z^1 es el descrito en este documento, en presencia de 4-(dimetilamino)piridina y clorhidrato de 1-etil-3-[3-(dimetilamino)propil]-carbodiimida para dar compuestos de fórmula (10) que son representativos de los compuestos de fórmula (I). La reacción se realiza generalmente a temperatura ambiente en un solvente como, pero no exclusivamente, diclorometano.

25

Esquema 4



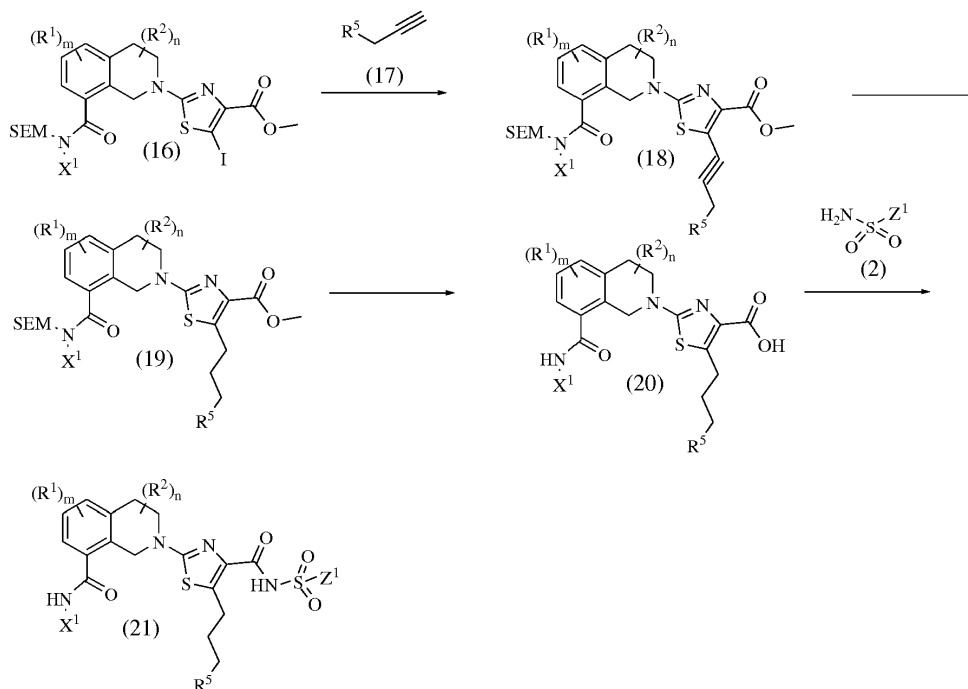
30

[0226] Como se muestra en el Esquema 4, una mezcla etanólica de 2,2-dicloroacetato de etilo y compuestos de fórmula (12), en los que R^5 y t son los descritos en este documento, tratada con una base como, pero no

exclusivamente, hidruro de sodio, se puede hacer reaccionar con compuestos de fórmula (11), en los que X¹, R¹, R², m y n son los descritos en este documento, para dar compuestos de fórmula (13). La reacción se realiza generalmente a temperatura reducida en un solvente como, pero no exclusivamente, N,N-dimetilformamida. Los compuestos de fórmula (13) se pueden tratar con LiOH en agua para dar compuestos de fórmula (14). La reacción se realiza generalmente a temperatura ambiente en un solvente como, pero no exclusivamente, tetrahidrofurano. Los compuestos de fórmula (15), que son representativos de los compuestos de fórmula (I), se pueden preparar mediante acoplamiento con compuestos de fórmula (2) en los que Z¹ es el descrito en este documento, en presencia de 4-(dimetilamino)piridina y clorhidrato de 1-etil-3-[3-(dimetilamino)propil]-carbodiimida. La reacción se realiza generalmente a temperatura ambiente en un solvente como, pero no exclusivamente, diclorometano.

10

Esquema 5



[0227] Los compuestos de fórmula (16), en los que X¹, R¹, R², m y n son los descritos en este documento, y en los que SEM es un grupo protector de silil éter, se pueden hacer reaccionar con compuestos de fórmula (17) en los que R⁵ es el descrito en este documento, en presencia de un catalizador de paladio como, pero no exclusivamente, dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II), un catalizador de sal de cobre como, pero no exclusivamente, CuI, y una base como, pero no exclusivamente, trietilamina, para dar compuestos de fórmula (18). La reacción se realiza generalmente a temperatura ambiente y se puede llevar a cabo en un solvente como, pero no exclusivamente, tetrahidrofurano. Los compuestos de fórmula (19) se pueden preparar haciendo reaccionar compuestos de fórmula (18) con hidrógeno en presencia de Pd/C. La reacción se realiza generalmente a temperatura ambiente en un solvente como, pero no exclusivamente, acetato de etilo. Los compuestos de fórmula (19) se pueden tratar con LiOH en agua para dar compuestos de fórmula (20). La reacción se realiza generalmente a temperatura ambiente en tetrahidrofurano. Los compuestos de fórmula (21), que son representativos de los compuestos de esta invención, se pueden preparar mediante acoplamiento con compuestos de fórmula (2) en los que Z¹ es el descrito en este documento, en presencia de 4-(dimetilamino)piridina y clorhidrato de 1-etil-3-[3-(dimetilamino)propil]-carbodiimida. La reacción se realiza generalmente a temperatura ambiente en un solvente como, pero no exclusivamente, diclorometano.

[0228] Los ejemplos siguientes se presentan para proporcionar lo que se cree que es la descripción más útil y fácilmente comprensible de procedimientos y aspectos conceptuales de esta invención. Y los compuestos ejemplificados se nombraron utilizando ACD/ChemSketch versión 5.06 (5 de junio de 2001, Advanced Chemistry Development Inc., Toronto, Ontario), ACD/ChemSketch versión 12.01 (13 de mayo de 2009), Advanced Chemistry Development Inc., Toronto, Ontario), o ChemDraw® Ver. 9.0.5 (CambridgeSoft, Cambridge, MA). Los productos intermedios se nombraron usando ChemDraw® Ver. 9.0.5 (CambridgeSoft, Cambridge, MA).

Ejemplos

Ejemplo 1

40

N-(1,3-benzotiazol-2-il)-2-(4-[[4-[(2R)-4-(dimetilamino)-1-(fenilsulfanil)butan-2-il]amino]-3-nitrofenil]sulfonil]carbamoil)-1,3-tiazol-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida

Ejemplo 1A

5

Ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)tiazol-4-carboxílico

10 **[0229]** A una solución de ácido 2-(tert-butoxicarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-carboxílico (6.8 g) y benzo[d]tiazol-2-amina (5.52 g) en diclorometano (80 mL) se le agregó clorhidrato de 1-etil-3-[3-(dimetilamino)propil]-carbodiimida (9.4 g) y 4-(dimetilamino)piridina (6 g). La mezcla se agitó toda la noche, se diluyó con diclorometano (400 mL) y se lavó con ácido clorhídrico acuoso al 5% y solución saturada de cloruro de sodio. La capa orgánica se secó en Na₂SO₄ y se concentró para dar el compuesto del título.

Ejemplo 1B

15

(R)-4-(4-(dimetilamino)-1-(feniltio)butan-2-ilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida

20 **[0230]** A una solución del Ejemplo 1A (8.5 g) en diclorometano (80 mL) se le agregó HCl 2 N en éter (80 mL). La mezcla de reacción se agitó toda la noche y se concentró para dar el producto del título.

Ejemplo 1C

25

2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)tiazol-4-carboxilato de metilo

30 **[0231]** A una solución del Ejemplo 1B (5.3 g) y 2-clorotiazol-4-carboxilato de metilo (2.5 g) en N, N-dimetilacetamida (60 mL) se le agregó Cs₂CO₃ (25 g). La mezcla se agitó a 50 °C toda la noche, se enfrió hasta temperatura ambiente y se acidificó con HCl acuoso al 5%. La mezcla resultante se extrajo con diclorometano y se lavó con agua y solución saturada de cloruro de sodio. La capa orgánica se secó en Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía instantánea, eluyendo con 5% de metanol en diclorometano para dar el compuesto del título.

Ejemplo 1D

35

Ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)tiazol-4-carboxílico

40 **[0232]** A una solución del Ejemplo 1C (180 mg) en tetrahidrofurano (4 mL) y metanol (2 mL) se le agregó NaOH 2 N (2 mL). La mezcla se agitó a 50 °C durante 4 horas, se enfrió y se neutralizó mediante adición lenta de HCl acuoso al 5%. Los precipitados se recogieron por filtración y se secaron para dar el compuesto del título.

Ejemplo 1E

45

(R)-N,N-dimetil-3-(2-nitro-4-sulfamoilfenilamino)-4-(feniltio)butanamida

50 **[0233]** El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 10E, reemplazando morfolina con dimetilamina.

Ejemplo 1F

55

(R)-4-(4-(dimetilamino)-1-(feniltio)butan-2-ilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida

60 **[0234]** El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 10, reemplazando el Ejemplo 10E con el Ejemplo 1E.

Ejemplo 1G

65

N-(1,3-benzotiazol-2-il)-2-(4-[[4-[(2R)-4-(dimetilamino)-1-(fenilsulfanil)butan-2-il]amino]-3-nitrofenil]sulfonil]carbamoil)-1,3-tiazol-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida

70 **[0235]** El Ejemplo 1D (100 mg), el Ejemplo 1F (117 mg) y 4-(dimetilamino)piridina (84 mg) en diclorometano se trataron con clorhidrato de 1-etil-3-[3-(dimetilamino)propil]-carbodiimida (52.7 mg) toda la noche. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo se purificó por cromatografía en fase reversa, eluyendo con 40%-70% de acetonitrilo en agua que contenía 0.1% v/v de ácido trifluoroacético, para dar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12.93 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 8.57 (d, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.87 (dd, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.68-7.73 (m, 2H), 7.45-7.51 (m, 2H), 7.34-7.43 (m, 2H), 7.22-7.26 (m, 2H), 7.10-7.19 (m, 4H), 4.86 (s, 2H), 4.10-4.23 (m, 1H), 3.83-3.92 (m, 2H), 3.32-3.42 (m, 2H), 3.00-3.19 (m, 4H), 2.67-2.80 (m, 6H), 2.14 (q, 2H).

Ejemplo 2

5 N-(1,3-benzotiazol-2-il)-2-(4-[[4-[(2R)-4-(morfolin-4-il)-1-(fenilsulfanil)butan-2-il]amino]-3-
[(trifluorometil)sulfonil]fenil)sulfonil]carbamoil)-1,3-tiazol-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida

Ejemplo 2A

10 (R)-4-(feniltio)-3-(4-sulfamoil-2-(trifluorometilsulfonil)fenilamino)butanoato de tert-butilo

[0236] El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 10C, reemplazando 4-fluoro-3-nitrobenzenosulfonamida con 4-fluoro-3-(trifluorometilsulfonil)benzenosulfonamida.

Ejemplo 2B

15 Ácido (R) 4-(feniltio)-3-(4-sulfamoil-2-(trifluorometilsulfonil)fenilamino)butanoico

[0237] El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 10D, reemplazando el Ejemplo 10C con el Ejemplo 2A.

Ejemplo 2C

20 (R)-4-(4-morfolino-4-oxo-1-(feniltio)butan-2-ilamino)-3-(trifluorometilsulfonil)benzenosulfonamida

25 **[0238]** El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 10E, reemplazando el Ejemplo 10D con el Ejemplo 2B.

Ejemplo 2D

30 (R)-4-(4-morfolino-1-(feniltio)butan-2-ilamino)-3-(trifluorometilsulfonil)benzenosulfonamida

[0239] El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 10F, reemplazando el Ejemplo 10E con el Ejemplo 2C.

Ejemplo 2E

35 N-(1,3-benzotiazol-2-il)-2-(4-[[4-[(2R)-4-(morfolin-4-il)-1-(fenilsulfanil)butan-2-il]amino]-3-
[(trifluorometil)sulfonil]fenil)sulfonil]carbamoil)-1,3-tiazol-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida

40 **[0240]** El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1G, reemplazando el Ejemplo 1F con el Ejemplo 2D. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12.91 (s, 1H), 8.13 (d, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.96 (dd, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.44-7.54 (m, 3H), 7.31-7.42 (m, 4H), 7.27 (t, 2H), 7.18 (t, 1H), 7.00 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 4.84 (s, 2H), 4.06 (d, 1H), 3.82 (t, 2H), 3.57 (s, 4H), 3.24-3.39 (m, 6H), 3.04 (t, 2H), 2.53-2.71 (m, 2H), 1.92-2.05 (m, 1H), 1.79-1.90 (m, 1H).

Ejemplo 3

50 N-(1,3-benzotiazol-2-il)-2-(6-[[4-[(2R)-4-(morfolin-4-il)-1-(fenilsulfanil)butan-2-il]amino]-3-
[(trifluorometil)sulfonil]fenil)sulfonil]carbamoil]piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida

Ejemplo 3A

6-8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H-il)picolinato de tert-butilo

55 **[0241]** Se purgó una mezcla del Ejemplo 5D (0.9 g) y 10% de Pd-C (0.169 g) en metanol (50 mL) con gas de hidrógeno y se agitó en atmósfera de hidrógeno durante 24 horas a temperatura ambiente. El material insoluble se separó por filtración y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC para dar el compuesto del título.

Ejemplo 3B

60 Ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H-il)picolínico

[0242] Se disolvió el Ejemplo 3A (110 mg) en diclorometano (3 mL) y se trató con ácido trifluoroacético (3 mL) durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró para dar el compuesto del título.

Ejemplo 3C

5 N-(1,3-benzotiazol-2-il)-2-(6-[[4-[[2R)-4-(morfolin-4-il)-1-(fenilsulfanil)butan-2-il]amino]-3-
[(trifluorometil)sulfonyl]fenil]sulfonyl]carbamoil]piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida

10 **[0243]** El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1G, reemplazando el Ejemplo 1D y el
Ejemplo 1F con el Ejemplo 3 B y el Ejemplo 2D, respectivamente. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12.87 (s,
1H), 11.18 (s, 1H), 8.21 (d, 1H), 7.97-8.04 (m, 2H), 7.80 (d, 1H), 7.69 (dd, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.42-7.50 (m, 2H), 7.30-
7.39 (m, 4H), 7.20-7.28 (m, 3H), 7.13-7.18 (m, 1H), 6.96-7.07 (m, 3H), 4.94 (s, 2H), 3.97-4.15 (m, 3H), 3.23-3.42 (m,
8H), 3.01 (t, 2H), 2.26-2.48 (m, 4H), 1.89-2.04 (m, 1H), 1.72-1.87 (m, 1H).

Ejemplo 4 (no cubierto por la invención según se reivindica)

15 N-(1,3-benzotiazol-2-il)-2-[6-[[4-[[3-(dimetilamino)propil]amino]-3-nitrofenil]sulfonyl]carbamoil]-5-(3-fenilpropil)piridin-
2-il]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida

Ejemplo 4A

20 4-(3-(dimetilamino)propilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida

[0244] El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 10C, reemplazando el
Ejemplo 10B con N,N'-dimetilpropano-1,3-diamina.

25 Ejemplo 4B

N-(1,3-benzotiazol-2-il)-2-[6-[[4-[[3-(dimetilamino)propil]amino]-3-nitrofenil]sulfonyl]carbamoil]-5-(3-fenilpropil)piridin-
2-il]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida

30 **[0245]** El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1C, reemplazando el
Ejemplo 1A y el Ejemplo 1B con el Ejemplo 5F y el Ejemplo 4A, respectivamente. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm
9.07 (s, 1H), 8.86 (d, 1H), 8.07 (dd, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.52-7.57 (m, 2H), 7.23-7.34 (m, 5H), 7.14-7.18 (m, 2H), 7.06-
7.09 (m, 3H), 6.89 (d, 1H), 6.78 (d, 1H), 4.99 (s, 2H), 3.82 (t, 2H), 3.31 (q, 2H), 2.96 (t, 2H), 2.89 (t, 2H), 2.54 (t, 2H),
2.39 (t, 2H), 2.20 (s, 6H), 1.73-1.80 (m, 4H).

35 Ejemplo 5 (no cubierto por la invención según se reivindica) N-(1,3-benzotiazol-2-il)-2-[6-[[4-[[3-
(dimetilamino)propil]amino]-3-[(trifluorometil)sulfonyl]fenil]sulfonyl]carbamoil]-5-(3-fenilpropil)piridin-2-il]-1,2,3,4-
tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida

40 Ejemplo 5A

8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)carboxilato de tert-butilo

45 **[0246]** Se trataron ácido 2-(*tert*-butoxicarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-carboxílico (6.7 g), benzo[d]tiazol-2-
amina (5.5 g) y 4-dimetilaminopiridina (6.6 g) en diclorometano (78 mL) con clorhidrato de 1-etil-3-[3-
(dimetilamino)propil]-carbodiimida (9.3 g) a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla de reacción se diluyó
con diclorometano (450 mL) y se lavó con ácido clorhídrico acuoso al 3%, agua y solución saturada de cloruro de
sodio. La capa orgánica se secó en Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar el compuesto del título.

50 Ejemplo 5B

Diclorhidrato de N-(benzo[d]tiazol-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida

55 **[0247]** El Ejemplo 5A (6.7 g) en diclorometano (70 mL) se trató con HCl 2 N (en éter, 80 mL) a temperatura ambiente
toda la noche. La mezcla de reacción se concentró para dar el compuesto del título.

Ejemplo 5C

60 3-Bromo-6-cloropicolinato de tert-butilo

[0248] A una solución de ácido 2-cloro-5-bromopicolínico (4 g) y piridina (9.2 mL) en t-butanol (33 mL) a 0 °C se le
agregó cloruro de p-toluenosulfonilo (7.7 g). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas.
Se le agregó solución acuosa saturada de NaHCO₃, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. Las capas
orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio, se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se

concentraron para dar el compuesto del título.

Ejemplo 5D

5 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-bromopicolinato de tert-butilo

10 **[0249]** Una mezcla del Ejemplo 5C (0.736 g), el Ejemplo 5B (1.62 g) y Cs₂CO₃ (4.1 g) en N,N-dimetilformamida (15 mL) se calentó a 120 °C durante 12 horas, se enfrió, se diluyó con acetato de etilo y se acidificó con ácido cítrico al 10%. La capa orgánica se lavó con agua y solución saturada de cloruro de sodio, se secó en Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con 0-40% de acetato de etilo en hexanos, para dar el compuesto del título.

Ejemplo 5E

15 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-yl)-3-(3-fenilpropil)picolinato de tert-butilo

20 **[0250]** A una mezcla del Ejemplo 5D (200 mg), diclorometano de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (28.9 mg) y 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (22 mg) en tetrahidrofurano (3 mL) se le agregó bromuro de (3-fenilpropil)zinc(II) (1.42 mL). La suspensión resultante se calentó en un sintetizador de microondas Biotage a 100 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se filtró a través de un embudo de vidrio sinterizado. El filtrado se concentró, y el residuo se purificó por TLC preparativa, eluyendo con 40% de acetona en éter de petróleo, para dar el compuesto del título.

Ejemplo 5F

25 Ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-il)-3-(3-fenilpropil)picolínico

30 **[0251]** El Ejemplo 5E (200 mg) en diclorometano (5 mL) se trató con ácido trifluoroacético (5 mL) toda la noche. La solución se concentró para dar el compuesto del título.

Ejemplo 5G

4-(3-(dimetilamino)propilamino)-3-(trifluorometilsulfonyl)bencenosulfonamida

35 **[0252]** El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 10C, reemplazando el Ejemplo 10B y 4-fluoro-3-nitrobencenosulfonamida con N,N'-dimetilpropano-1,3-diamina y 4-fluoro-3-(trifluorometilsulfonyl)bencenosulfonamida, respectivamente.

Ejemplo 5H

40 N-(1,3-benzotiazol-2-il)-2-[6-[[4-[[3-(dimetilamino)propil]amino]-3-[(trifluorometil)sulfonyl]fenil]sulfonyl]carbamoil]-5-(3-fenilpropil)piridin-2-il]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida

45 **[0253]** El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1C, reemplazando el Ejemplo 1A y el Ejemplo 1B con el Ejemplo 5F y el Ejemplo 5G, respectivamente. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.44 (d, 1H), 8.16 (dd, 1H), 7.76-7.78 (m, 2H), 7.49 (d, 1H), 7.21-7.30 (m, 5H), 7.14-7.19 (m, 3H), 7.05-7.08 (m, 3H), 6.87 (d, 1H), 6.67 (d, 1H), 4.96 (s, 2H), 3.77 (t, 2H), 3.21-3.25 (m, 2H), 2.93 (t, 2H), 2.84-2.88 (m, 2H), 2.54 (t, 2H), 2.41 (t, 2H), 2.21 (s, 6H), 1.70-1.77 (m, 4H).

50 Ejemplo 6 (no cubierto por la invención según se reivindica)

N-(1,3-benzotiazol-2-il)-2-[6-[[4-[[3-(dimetilamino)propil]amino]-3-nitrofenil]sulfonyl]carbamoil]-5-(2-feniletil)piridin-2-il]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida

55 Ejemplo 6A

6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-fenetilpicolinato de tert-butilo

60 **[0254]** El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 5E, reemplazando bromuro de (3-fenilpropil)zinc(II) con bromuro de fenetilzinc(II).

Ejemplo 6B

Ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-fenetilpicolínico

[0255] El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 5F, reemplazando el Ejemplo 5E con el Ejemplo 6A.

5 Ejemplo 6C

N-(1,3-benzotiazol-2-il)-2-[6-[[4-[[3-(dimetilamino)propil]amino]-3-nitrofenil]sulfonyl]carbamoil]-5-(2-feniletil)piridin-2-il]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida

10 **[0256]** El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1C, reemplazando el Ejemplo 1A y el Ejemplo 1B con el Ejemplo 6B y el Ejemplo 4A, respectivamente. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.98 (s, 1H), 8.90 (d, 1H), 8.09 (dd, 1H), 7.78-7.80 (m, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.38-7.40 (m, 1H), 7.23-7.28 (m, 4H), 7.14-7.18 (m, 3H), 7.07-7.08 (m, 3H), 6.77-6.84 (m, 2H), 4.79 (t, 2H), 3.79 (t, 2H), 3.70 (t, 1H), 3.57 (t, 1H), 3.33 (q, 2H), 3.09 (t, 2H), 2.95 (t, 2H), 2.68 (t, 2H), 2.46 (t, 2H), 2.26 (s, 6H), 1.80-1.84 (m, 2H).

15 Ejemplo 7

N-(1,3-benzotiazol-2-il)-2-(4-[[4-[[3-(dimetilamino)propil]amino]-3-[(trifluorometil)sulfonyl]fenil]sulfonyl]carbamoil]-1,3-tiazol-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida

20 **[0257]** El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1C, reemplazando el Ejemplo 1B con el Ejemplo 5G. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.37 (s, 1H), 8.16 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.26-7.39 (m, 7H), 6.75 (dd, 1H), 4.91 (s, 2H), 3.81 (t, 2H), 3.30 (s, 2H), 3.04 (t, 2H), 2.47 (s, 2H), 2.26 (s, 6H), 1.84-1.79 (m, 2H).

25 Ejemplo 8 (no cubierto por la invención según se reivindica) N-(1,3-benzotiazol-2-il)-2-(5-bencil-4-[[4-[[3-(dimetilamino)propil]amino]-3-[(trifluorometil)sulfonyl]fenil]sulfonyl]carbamoil]-1,3-tiazol-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida

30 Ejemplo 8A

[0258] A una mezcla del Ejemplo 1B (1.1 g) y trietilamina (1.439 g) en DMF (18 mL) se le agregó di-1H-imidazol-1-il)metanotiona (0.76 g). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, y se le agregó lentamente amoníaco 7 N en metanol (40 equiv.). La mezcla de reacción se agitó durante 12 horas y se concentró para dar el producto del título, que se usó en el paso siguiente sin purificación posterior.

Ejemplo 8B

2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-benciltiazol-4-carboxilato de etilo

40 **[0259]** Se agregó en porciones NaH (74.9 mg) a etanol (0.109 mL). La mezcla se enfrió en un baño de hielo y se agregó lentamente a una mezcla de 2,2-dicloro acetato de etilo (294 mg, 1.87) y 2-fenilacetaldehído (225 mg) en N,N-dimetilformamida (20 mL) a 0 °C. La solución resultante se agitó a 0 °C durante 1.5 horas y se diluyó con éter. Se separaron las capas, y la capa orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, se secó en Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se agregó a una solución del Ejemplo 8A (690 mg) en N,N-dimetilformamida (20 mL). La mezcla resultante se agitó 50 °C toda la noche, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con solución saturada de cloruro de sodio. La capa orgánica se secó en MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por TLC preparativa, eluyendo con acetato de etilo al 30% en heptano, para dar el producto del título.

50 Ejemplo 8C

Ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-benciltiazol-4-carboxílico

55 **[0260]** El Ejemplo 8B (669 mg) en tetrahydrofurano (3 mL) se trató con LiOH (289 mg) en agua (1 mL) durante 12 horas. La solución se acidificó con HCl concentrado y se concentró. El residuo se disolvió en diclorometano y se lavó con solución saturada de cloruro de sodio. La capa orgánica se secó en MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por TLC preparativa, eluyendo con acetato de etilo al 60% en heptano, para dar el compuesto del título.

Ejemplo 8D

60 N-(1,3-benzotiazol-2-il)-2-(5-bencil-4-[[4-[[3-(dimetilamino)propil]amino]-3-[(trifluorometil)sulfonyl]fenil]sulfonyl]carbamoil]-1,3-tiazol-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida

[0261] El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1C, reemplazando el

Ejemplo 1A y el Ejemplo 1B con el Ejemplo 8C y el Ejemplo 5G, respectivamente. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.15 (d, 1H), 8.05 (dd, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.48 (t, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.36 (t, 2H), 7.19-7.21 (m, 5H), 7.13-7.15 (m, 1H), 7.05 (d, 1H), 4.73 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 3.68 (t, 2H), 3.37-3.42 (m, 2H), 2.97 (t, 2H), 2.92 (t, 2H), 2.64 (s, 6H), 1.81-1.88 (m, 2H).

5

Ejemplo 9 (no cubierto por la invención según se reivindica)

N-(1,3-benzotiazol-2-il)-2-(5-bencil-4-[[4-[[3-(dimetilamino)propil]amino]-3-nitrofenil]sulfonyl]carbamoil)-1,3-tiazol-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida

10

[0262] El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1C, reemplazando el Ejemplo 1A y el Ejemplo 1B con el Ejemplo 8C y el Ejemplo 4A, respectivamente. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.52 (d, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.91 (dd, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.47 (t, 1H), 7.34-7.43 (m, 4H), 7.17-7.22 (m, 4H), 7.11-7.14 (m, 1H), 7.07 (d, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 3.67 (t, 2H), 3.45 (q, 2H), 2.96 (t, 2H), 2.87 - 2.90 (m, 2H), 2.58 (s, 6H), 1.85-1.92 (m, 2H).

15

Ejemplo 10

N-(1,3-benzotiazol-2-il)-2-(4-[[4-[[2R)-4-(morfolin-4-il)-1-(fenilsulfanil)butan-2-il]amino]-3-nitrofenil]sulfonyl]carbamoil)-1,3-tiazol-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida

20

Ejemplo 10A

(R)-3-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carboniloxi)carbonilamino)-4-(feniltio)butanoato de tert-butilo

25

[0263] A una solución de (R)-3-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonilamino)-4-hidroxi-butanoato de tert-butilo (2.6 g) en tolueno (15 mL) se le agregó 1,2-difenildisulfano (2.86 g) y tributilfosfina (1.588 g). La solución resultante se calentó en un sintetizador de microondas Biotage a 110 °C durante 30 minutos y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título.

30

Ejemplo 10B

(R)-3-amino-4-(feniltio)butanoato de tert-butilo

35

[0264] El Ejemplo 10A (3.6 g) en diclorometano (16 mL) se trató con piperidina (4 mL) a 25 °C durante 6 horas. El solvente se eliminó para dar el compuesto del título.

Ejemplo 10C

40

(R)-3-(2-nitro-4-sulfamoilfenilamino)-4-(feniltio)butanoato de tert-butilo

[0265] 4-Fluoro-3-nitrobencenosulfonamida (1.23 g) y el Ejemplo 10B (1.49 g) en N,N-dimetilformamida (20 mL) se trataron con N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (2.88 g) a 25 °C toda la noche. La mezcla se lavó con agua. La capa orgánica se secó en Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía instantánea, eluyendo con acetato de etilo al 10% en hexano, para dar el producto del título.

45

Ejemplo 10D

Ácido (R)-3-(2-nitro-4-sulfamoilfenilamino)-4-(feniltio)butanoico

50

[0266] El Ejemplo 10C (2.3 g) en diclorometano (20 mL) se trató con ácido 2,2,2-trifluoroacético (4 mL) durante 6 horas. El solvente se eliminó para dar el compuesto del título.

Ejemplo 10E

55

(R)-4-(4-morfolino-4-oxo-1-(feniltio)butan-2-ilamino)-3-nitrobencenosulfonamida

[0267] A una mezcla del Ejemplo 10D (0.75 g) y morfolina (0.318 g) en N,N-dimetilformamida (5 mL) se le agregaron N,N-dimetilpiridin-4-amina (0.445 g) y clorhidrato de 1-etil-3-[3-(dimetilamino)propil]-carbodiimida (0.699 g). La mezcla se agitó toda la noche, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con HCl acuoso al 5% y agua. La capa orgánica se secó en Na₂SO₄ y se concentró para dar el compuesto del título.

60

Ejemplo 10F

(R)-4-(4-morfolino-1-(feniltio)butan-2-ilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida

- 5 **[0268]** El Ejemplo 10E (0.68 g) en tetrahidrofurano (5 mL) se trató con solución de BH3-THF 1 M (5 mL) a 25 °C toda la noche. La solución se concentró y el residuo se purificó por cromatografía instantánea, eluyendo con 10% de metanol en diclorometano para dar el compuesto del título.

Ejemplo 10G

- 10 N-(1,3-benzotiazol-2-il)-2-(4-[[4-[[2R)-4-(morfolin-4-il)-1-(fenilsulfanil)butan-2-il]amino]-3-nitrofenil]sulfonyl]carbamoil)-1,3-tiazol-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida

- 15 **[0269]** El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1G, reemplazando el Ejemplo 1F con el Ejemplo 10F, respectivamente. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.77 (d, 1H), 8.55 (d, 1H), 7.90 (dd, 1H), 7.46-7.76 (m, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.22-7.29 (m, 7H), 7.14-7.18 (m, 3H), 6.64 (d, 1H), 4.88 (s, 2H), 3.93-3.94 (m, 1H), 3.74 (t, 2H), 3.56-3.62 (m, 4H), 3.04-3.07 (m, 2H), 2.98 (t, 2H), 2.29-2.37 (m, 4H), 2.03-2.06 (m, 2H), 1.70-1.76 (m, 2H).

- 20 Ejemplo 11 (no cubierto por la invención según se reivindica)

N-(1,3-benzotiazol-2-il)-2-[4-[[4-[[3-(dimetilamino)propil]amino]-3-[(trifluorometil)sulfonyl]fenil]sulfonyl]carbamoil]-5-(2-feniletil)-1,3-tiazol-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida

- 25 Ejemplo 11A

2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-fenetiltiazol-4-carboxilato de etilo

- 30 **[0270]** A una solución de 3-fenilpropanal (2 g) y 2,2-dicloroacetato de etilo (2.34 g) en éter dietílico (11 mL) a 0 °C se le agregó gota a gota una solución de NaH (0.656 g) en etanol (0.8 mL). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1.5 horas y se diluyó con éter dietílico. La mezcla resultante se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, y la capa orgánica se secó en Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se secó al vacío y se disolvió en etanol (1.6 mL). La solución resultante se trató después con el Ejemplo 8A (0.5 g) en N,N-dimetilformamida. La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 12 horas y se concentró. El residuo se disolvió en diclorometano y se purificó por TLC preparativa, eluyendo con acetato de etilo al 33% en éter de petróleo, para dar el compuesto del título.

Ejemplo 11B

- 40 Ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-fenetiltiazol-4-carboxílico

[0271] El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 8C, reemplazando el Ejemplo 8B con el Ejemplo 11A.

- 45 Ejemplo 11C

N-(1,3-benzotiazol-2-il)-2-[4-[[4-[[3-(dimetilamino)propil]amino]-3-[(trifluorometil)sulfonyl]fenil]sulfonyl]carbamoil]-5-(2-feniletil)-1,3-tiazol-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida

- 50 **[0272]** El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1C, reemplazando el Ejemplo 1A y el Ejemplo 1B con el Ejemplo 11B y el Ejemplo 5G, respectivamente. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.15 (d, 1H), 8.03-8.06 (m, 2H), 7.80 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.48 (t, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.34-7.39 (m, 2H), 7.19-7.24 (m, 5H), 7.11-7.15 (m, 1H), 7.04 (d, 1H), 4.74 (s, 2H), 3.72 (t, 2H), 3.21-3.26 (m, 4H), 3.00 (t, 2H), 2.85-2.89 (m, 2H), 2.77 (t, 2H), 2.60 (s, 6H), 1.71-1.86 (m, 2H).

- 55 Ejemplo 12

N-(1,3-benzotiazol-2-il)-2-(4-[[4-[[2R)-4-(dimetilamino)-1-(fenilsulfanil)butan-2-il]amino]-3-[(trifluorometil)sulfonyl]fenil]sulfonyl]carbamoil)-1,3-tiazol-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida

- 60 Ejemplo 12A

(R)-N,N-dimetil-4-(feniltio)-3-(4-sulfamoil-2-(trifluorometilsulfonyl)fenilamino)butanamida

[0273] El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 10E, reemplazando el Ejemplo 10D y morfolina con el Ejemplo 2B y dimetilamina, respectivamente.

Ejemplo 12B

(R)-4-(4-(dimetilamino)-1-(feniltio)butan-2-ilamino)-3-(trifluorometilsulfonil)bencenosulfonamida

[0274] El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 10F, reemplazando el Ejemplo 10E con el Ejemplo 12A.

Ejemplo 12C

N-(1,3-benzotiazol-2-il)-2-(4-[[4-[[3-(dimetilamino)-1-(fenilsulfanil)butan-2-il]amino]-3-(trifluorometil)sulfonil]fenil]sulfonil]carbamoil)-1,3-tiazol-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida

[0275] El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1G, reemplazando el Ejemplo 1F con el Ejemplo 12B. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.36 (s, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.78 (d, 2H), 7.51 (t, 1H), 7.40-7.43 (m, 4H), 7.31 (d, 2H), 7.22 (t, 2H), 6.88 (d, 1H), 6.54 (d, 1H), 4.96 (s, 2H), 3.77 (t, 2H), 2.97-3.06 (m, 5H), 2.84-2.96 (m, 2H), 2.70 (s, 6H), 1.88-2.03 (m, 2H).

Ejemplo 13 (no cubierto por la invención según se reivindica)

N-(1,3-benzotiazol-2-il)-2-[4-[[4-[[3-(dimetilamino)propil]amino]-3-nitrofenil]sulfonil]carbamoil]-5-(2-feniletil)-1,3-tiazol-2-il]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida

[0276] El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1C, reemplazando el Ejemplo 1A y el Ejemplo 1B con el Ejemplo 11B y el Ejemplo 4A, respectivamente. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.55 (d, 2H), 8.04 (d, 1H), 7.92 (dd, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.48 (t, 1H), 7.34-7.44 (m, 3H), 7.19-7.24 (m, 4H), 7.11-7.15 (m, 1H), 7.08 (d, 1H), 4.74 (s, 2H), 3.72 (t, 2H), 3.45 (q, 2H), 3.23-3.27 (m, 2H), 3.00 (t, 2H), 2.90-2.94 (m, 2H), 2.75 - 2.79 (m, 2H), 2.61 (s, 6H), 1.85-1.92 (m, 2H).

Ejemplo 14

N-(1,3-benzotiazol-2-il)-2-(4-[[4-[[2R)-4-hidroxi-1-(fenilsulfanil)butan-2-il]amino]-3-(trifluorometil)sulfonil]fenil]sulfonil]carbamoil)-1,3-tiazol-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida

Ejemplo 14A

(R)-3-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonilamino)-4-hidroxibutanoato de tert-butilo

[0277] El ácido (R)-2-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonilamino)-4-tert-butoxi-4-oxobutanoico (8.2 g) en tetrahidrofurano (2 mL) se trató con BH₃-THF (39.9 mL) toda la noche. La mezcla de reacción se enfrió con agua y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica combinada se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, se secó en MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía instantánea, eluyendo con acetato de etilo al 30% en éter de petróleo, para dar el compuesto del título.

Ejemplo 14B

(R)-3-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonilamino)-4-(feniltio)butanoato de tert-butilo

[0278] Una mezcla del Ejemplo 14A (2.2 g), tributilfosfina (1.23 g) y 1,2-difenildisulfano (1.81 g) en tolueno (12 mL) se calentó a 110 °C durante 2 horas en un sintetizador de microondas CME, se enfrió y se diluyó con acetato de etilo. La solución resultante se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, y la capa orgánica se secó en MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía instantánea, eluyendo con acetato de etilo al 20% en éter de petróleo, para dar el compuesto del título.

Ejemplo 14C

(R)-3-amino-4-(feniltio)butanoato de tert-butilo

[0279] El Ejemplo 14B (2.2 g) en diclorometano (50 mL) se trató con piperidina (4.45 mL) toda la noche. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua. La capa orgánica se secó en MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 30% en éter de petróleo, para dar el compuesto del título.

Ejemplo 14D

(R)-4-(feniltio)-3-(4-sulfamoil-2-(trifluorometilsulfonyl)fenilamino)butanoato de tert-butilo

[0280] Una mezcla del Ejemplo 14C (330 mg), 4-fluoro-3-(trifluorometilsulfonyl)benzenosulfonamida (455 mg) y trietilamina (1 mL) en N,N-dimetilformamida (8 mL) se calentó a 65 °C toda la noche y se concentró. El residuo se disolvió en diclorometano y se lavó con agua. La capa orgánica se secó en MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 50% en éter de petróleo, para dar el compuesto del título.

Ejemplo 14E

Ácido (R)-4-(feniltio)-3-(4-sulfamoil-2-(trifluorometilsulfonyl)fenilamino)butanoico

[0281] El Ejemplo 14D (250 mg) en diclorometano (2 mL) se trató con ácido trifluoroacético (0.347 mL) durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró para dar el compuesto del título.

Ejemplo 14F

(R)-4-(4-hidroxi-1-(feniltio)butan-2-ilamino)-3-(trifluorometilsulfonyl)benzenosulfonamida

[0282] El Ejemplo 14E (60 mg) en tetrahidrofurano (1 mL) se trató con BH₃-THF 1 M (1.204 mL) toda la noche. La mezcla de reacción se enfrió con agua, y la mezcla de reacción resultante se extrajo con diclorometano. La capa orgánica combinada se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, se secó en MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía instantánea, eluyendo con 14% de metanol en diclorometano, para dar el compuesto del título.

Ejemplo 14G

(R)-2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-N-(4-(4-hidroxi-1-(feniltio)butan-2-ilamino)-3-(trifluorometilsulfonyl)fenilsulfonyl)tiazol-4-carboxamida

[0283] Una mezcla del Ejemplo 1A (20 mg), el Ejemplo 14F (22.2 mg), HATU Hexafluorofosfato de (O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio, 17.4 mg), trietilamina (0.007 mL) y 4-(dimetilamino)piridina (5.6 mg) en diclorometano se agitó a 50 °C toda la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró. El residuo se purificó por HPLC, eluyendo con un gradiente de 40 a 80% de acetonitrilo en agua que contenía ácido trifluoroacético al 0.1% v/v, para dar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 12.90 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.47 (dd, 3H), 7.38 (t, 2H), 7.34 (d, 3H), 7.27 (t, 2H), 7.17 (t, 1H), 6.95-7.07 (m, 2H), 4.83 (s, 2H), 4.70 (t, 1H), 4.07 (s, 1H), 3.79 (s, 2H), 3.40-3.50 (m, 2H), 3.04 (t, 2H), 1.91-1.83 (m, 1H), 1.80-1.71 (m, 1H), 1.24 (s, 1H).

Ejemplo 15 (no cubierto por la invención según se reivindica)

N-(1,3-benzotiazol-2-il)-2-[4-[[4-[[3-(dimetilamino)propil]amino]-3-nitrofenil]sulfonyl]carbamoil]-5-(3-fenilpropil)-1,3-tiazol-2-il]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida

Ejemplo 15A

2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-yodotiazol-4-carboxilato de metilo

[0284] A una solución del Ejemplo 1B (2 g) y 2-cloro-5-yodotiazol-4-carboxilato de metilo (1.66 g) en N, N-dimetilacetamida (10 mL) se le agregó Cs₂CO₃ (8.5 g). La mezcla se agitó a 60 °C toda la noche, después se enfrió hasta temperatura ambiente y se acidificó con HCl acuoso al 5%. La mezcla resultante se extrajo con diclorometano y se lavó con agua y solución saturada de cloruro de sodio, se secó en Na₂SO₄, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía instantánea, eluyendo con 5% de metanol en diclorometano para dar el compuesto del título.

Ejemplo 15B

2-(8-(benzo[d]tiazol-2-il((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)carbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-yodotiazol-4-carboxilato de metilo

[0285] A una solución del Ejemplo 15A (2.0 g) y (2-(clorometoxi)etil)trimetilsilano (1.2 g) en diclorometano (20 mL) se

le agregó trietilamina (1.55 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía instantánea, eluyendo con acetato de etilo al 20% en hexano, para dar el compuesto del título.

5 Ejemplo 15C

2-(8-(benzo[d]tiazol-2-il((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)carbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-fenilpropil-1-inil)tiazol-4-carboxilato de metilo

10 **[0286]** A una solución del Ejemplo 15B (1.69 g) en tetrahydrofurano (30 mL) se le agregó dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (88 mg), CuI (4.8 mg), prop-2-inilbenceno (584 mg) y trietilamina (1.5 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, se diluyó con éter dietílico y se lavó con agua y solución saturada de cloruro de sodio. La capa orgánica se secó en Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía instantánea, eluyendo con acetato de etilo al 10% en hexanos, para dar el compuesto del título.

15 Ejemplo 15D

2-(8-(benzo[d]tiazol-2-il((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)carbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-fenilpropil)tiazol-4-carboxilato de metilo

20 **[0287]** A una solución del Ejemplo 15C (1.2 g) en acetato de etilo (120 mL) se le agregó Pd/C (500 mg, 5%). La mezcla se agitó en atmósfera de hidrógeno (globo) toda la noche. El material insoluble se separó por filtración y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se concentró para dar el compuesto del título.

25 Ejemplo 15E

Ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-fenilpropil)tiazol-4-carboxílico

30 **[0288]** El Ejemplo 15D (1.2 g) en diclorometano (30 mL) se trató con ácido trifluoroacético (30 mL) toda la noche. La mezcla se concentró, y el residuo se tomó en acetato de etilo (400 mL) y se lavó con NaHCO₃ acuoso, agua y solución saturada de cloruro de sodio. La capa orgánica se secó en Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en una mezcla de solventes de tetrahydrofurano (20 mL) y metanol (10 mL) y se trató con solución de hidróxido de litio monohidratado (1.2 g) en agua (10 mL) toda la noche. La mezcla se concentró. El residuo se suspendió en acetato de etilo (400 mL), se lavó con HCl acuoso 2 N (60 mL) y solución saturada de cloruro de sodio, se secó en Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar el compuesto del título.

Ejemplo 15F

40 *N*-(1,3-benzotiazol-2-il)-2-[4-[[4-[[3-(dimetilamino)propil]amino]-3-nitrofenil]sulfonil]carbamoil]-5-(3-fenilpropil)-1,3-tiazol-2-il]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida

45 **[0289]** El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1G, reemplazando el Ejemplo 1D y el Ejemplo 1F con el Ejemplo 15E y el Ejemplo 4A, respectivamente. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12.88 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.69 (m, 2H), 8.00 (m, 2H), 7.74 (m, 2H), 7.43 (m, 5H), 7.16 (m, 7H), 4.80 (s, 2H), 3.91 (t, 2H), 3.05 (m, 8H), 2.75 (m, 6H), 1.85 (m, 4H).

Se ha contemplado que los compuestos siguientes de fórmula (I) se podrían preparar empleando métodos similares a los descritos en la sección de Esquemas y parte experimental de este documento.

50 Ejemplo 16 2-(6-[[4-[[2R)-4-(morfolin-4-il)-1-(fenilsulfanil)butan-2-il]amino]-3-nitrofenil]sulfonil]carbamoil]piridin-2-il)-N-([1,3]tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida

Ejemplo 17 2-(4-[[4-[[2R)-4-(morfolin-4-il)-1-(fenilsulfanil)butan-2-il]amino]-3-nitrofenil]sulfonil]carbamoil]-1,3-tiazol-2-il)-N-([1,3]tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida

55 Ejemplo 18 2-(6-[[4-[[2R)-4-(morfolin-4-il)-1-(fenilsulfanil)butan-2-il]amino]-3-nitrofenil]sulfonil]carbamoil]piridin-2-il)-N-([1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida

Ejemplo 19 2-(4-[[4-[[2R)-4-(morfolin-4-il)-1-(fenilsulfanil)butan-2-il]amino]-3-nitrofenil]sulfonil]carbamoil]-1,3-tiazol-2-il)-N-([1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida

60 Ejemplo 20 2-(6-[[4-[[2R)-4-(morfolin-4-il)-1-(fenilsulfanil)butan-2-il]amino]-3-nitrofenil]sulfonil]carbamoil]piridin-2-il)-N-([1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida

Ejemplo 21 2-(4-[[4-[[2R)-4-(morfolin-4-il)-1-(fenilsulfanil)butan-2-il]amino]-3-nitrofenil]sulfonil]carbamoil]-1,3-tiazol-2-il)-N-([1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida

Ejemplo 22 *N*-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-2-(6-[[4-[[2R)-4-(morfolin-4-il)-1-(fenilsulfanil)butan-2-il]amino]-3-

2-il)-N-(imidazo[1,2-b]piridazin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida
 Ejemplo 123 2-(4-{{(4-{{(2R)-4-(dimetilamino)-1-fenoxibutan-2-il]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]carbamoil}-1,3-tiazol-2-il)-N-(imidazo[1,2-b]piridazin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida
 Ejemplo 124 2-(6-{{(4-{{(2R)-4-(dimetilamino)-1-fenoxibutan-2-il]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]carbamoil}piridin-2-il)-N-(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida
 Ejemplo 125 2-(4-{{(4-{{(2R)-4-(dimetilamino)-1-fenoxibutan-2-il]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]carbamoil}-1,3-tiazol-2-il)-N-(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida
 Ejemplo 126 N-(1,3-benzotiazol-2-il)-2-(6-{{(6-{{(2R)-4-(dimetilamino)-1-(fenilsulfanil)butan-2-il]amino}-5-nitropiridin-3-il)sulfonil]carbamoil}piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida
 Ejemplo 127 N-(1,3-benzotiazol-2-il)-2-(4-{{(6-{{(2R)-4-(dimetilamino)-1-(fenilsulfanil)butan-2-il]amino}-5-nitropiridin-3-il)sulfonil]carbamoil}-1,3-tiazol-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida
 Ejemplo 128 2-(6-{{(6-{{(2R)-4-(dimetilamino)-1-(fenilsulfanil)butan-2-il]amino}-5-nitropiridin-3-il)sulfonil]carbamoil}piridin-2-il)-N-([1,3]tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida
 Ejemplo 129 2-(4-{{(6-{{(2R)-4-(dimetilamino)-1-(fenilsulfanil)butan-2-il]amino}-5-nitropiridin-3-il)sulfonil]carbamoil}-1,3-tiazol-2-il)-N-([1,3]tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida
 Ejemplo 130 2-(6-{{(6-{{(2R)-4-(dimetilamino)-1-(fenilsulfanil)butan-2-il]amino}-5-nitropiridin-3-il)sulfonil]carbamoil}piridin-2-il)-N-([1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida
 Ejemplo 131 2-(4-{{(6-{{(2R)-4-(dimetilamino)-1-(fenilsulfanil)butan-2-il]amino}-5-nitropiridin-3-il)sulfonil]carbamoil}-1,3-tiazol-2-il)-N-([1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida
 Ejemplo 132 2-(6-{{(6-{{(2R)-4-(dimetilamino)-1-(fenilsulfanil)butan-2-il]amino}-5-nitropiridin-3-il)sulfonil]carbamoil}piridin-2-il)-N-([1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida
 Ejemplo 133 2-(4-{{(6-{{(2R)-4-(dimetilamino)-1-(fenilsulfanil)butan-2-il]amino}-5-nitropiridin-3-il)sulfonil]carbamoil}-1,3-tiazol-2-il)-N-([1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida
 Ejemplo 134 2-(6-{{(6-{{(2R)-4-(dimetilamino)-1-(fenilsulfanil)butan-2-il]amino}-5-nitropiridin-3-il)sulfonil]carbamoil}piridin-2-il)-N-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida
 Ejemplo 135 2-(4-{{(6-{{(2R)-4-(dimetilamino)-1-(fenilsulfanil)butan-2-il]amino}-5-nitropiridin-3-il)sulfonil]carbamoil}-1,3-tiazol-2-il)-N-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida
 Ejemplo 136 2-(6-{{(6-{{(2R)-4-(dimetilamino)-1-(fenilsulfanil)butan-2-il]amino}-5-nitropiridin-3-il)sulfonil]carbamoil}piridin-2-il)-N-(imidazo[1,2-a]pirazin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida
 Ejemplo 137 2-(4-{{(6-{{(2R)-4-(dimetilamino)-1-(fenilsulfanil)butan-2-il]amino}-5-nitropiridin-3-il)sulfonil]carbamoil}-1,3-tiazol-2-il)-N-(imidazo[1,2-a]pirazin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida
 Ejemplo 138 2-(6-{{(6-{{(2R)-4-(dimetilamino)-1-(fenilsulfanil)butan-2-il]amino}-5-nitropiridin-3-il)sulfonil]carbamoil}piridin-2-il)-N-(imidazo[1,2-b]piridazin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida
 Ejemplo 139 2-(4-{{(6-{{(2R)-4-(dimetilamino)-1-(fenilsulfanil)butan-2-il]amino}-5-nitropiridin-3-il)sulfonil]carbamoil}-1,3-tiazol-2-il)-N-(imidazo[1,2-b]piridazin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida
 Ejemplo 140 2-(6-{{(6-{{(2R)-4-(dimetilamino)-1-(fenilsulfanil)butan-2-il]amino}-5-nitropiridin-3-il)sulfonil]carbamoil}piridin-2-il)-N-(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida
 Ejemplo 141 2-(4-{{(6-{{(2R)-4-(dimetilamino)-1-(fenilsulfanil)butan-2-il]amino}-5-nitropiridin-3-il)sulfonil]carbamoil}-1,3-tiazol-2-il)-N-(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida
 Ejemplo 142 N-(1,3-benzotiazol-2-il)-2-(6-{{(4-{{(2R)-4-(morfolin-4-il)-1-(fenilsulfanil)butan-2-il]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]carbamoil}piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida
 Ejemplo 143 N-(1,3-benzotiazol-2-il)-2-(4-{{(4-{{(2R)-4-(morfolin-4-il)-1-(fenilsulfanil)butan-2-il]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]carbamoil}-1,3-tiazol-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida

<110> JUDD, ANDREW S.
 SOUERS, ANDREW J.
 TAO, ZHI-FU

<120> AGENTES QUE INDUCEN APOPTOSIS

<130> 11670EP01

<140> PCT/US2013/054525
 <141> 2013-08-12

<150> 61/682,370 US
 <151> 2012-08-143

<160> 1

5 <170> FASTSEQ PARA WINDOWS VERSIÓN 4.0

<210> 1
<211> 16
<212> PRT
10 <213> SECUENCIA ARTIFICIAL

<220>
<223> Sonda peptídica F-BAK

15 <220>
<221> MOD_RES
<222> 1
<223> GLY ES ES MODIFICADA CON ACETILO

20 <220>
<221> MOD_RES
<222> 13
<223> LYS ES MODIFICADA CON 6-FAM

25 <220>
<221> MOD_RES
<222> 16
<223> ARG ES MODIFICADA CON NH2

30 <400> 1

GLY GLN VAL GLY ARG GLN LEU ALA ILE ILE GLY ASP LYS ILE ASN ARG
1 5 10 15

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde el compuesto se elige del grupo que consiste en

- 5 N-(1,3-benzotiazol-2-il)-2-(4-[[4-[[2R)-4-(dimetilamino)-1-(fenilsulfanil)butan-2-il]amino]-3-nitrofenil]sulfonil]carbamoil)-1,3-tiazol-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida;
 N-(1,3-benzotiazol-2-il)-2-(4-[[4-[[2R)-4-(morfolin-4-il)-1-(fenilsulfanil)butan-2-il]amino]-3-
 10 [(trifluorometil)sulfonil]fenil]sulfonil]carbamoil)-1,3-tiazol-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida;
 N-(1,3-benzotiazol-2-il)-2-(6-[[4-[[2R)-4-(morfolin-4-il)-1-(fenilsulfanil)butan-2-il]amino]-3-
 [(trifluorometil)sulfonil]fenil]sulfonil]carbamoil]piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida;
 N-(1,3-benzotiazol-2-il)-2-(4-[[4-[[3-(dimetilamino)propil]amino]-3-
 [(trifluorometil)sulfonil]fenil]sulfonil]carbamoil)-1,3-tiazol-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida;
 N-(1,3-benzotiazol-2-il)-2-(4-[[4-[[2R)-4-(dimetilamino)-1-(fenilsulfanil)butan-2-il]amino]-3-
 15 [(trifluorometil)sulfonil]fenil]sulfonil]carbamoil)-1,3-tiazol-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida;
 N-(1,3-benzotiazol-2-il)-2-(4-[[4-[[2R)-4-hidroxi-1-(fenilsulfanil)butan-2-il]amino]-3-
 [(trifluorometil)sulfonil]fenil]sulfonil]carbamoil)-1,3-tiazol-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida;
 2-(6-[[4-[[2R)-4-(morfolin-4-il)-1-(fenilsulfanil)butan-2-il]amino]-3-nitrofenil]sulfonil]carbamoil]piridin-2-il)-N-
 ([1,3]tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida;
 2-(4-[[4-[[2R)-4-(morfolin-4-il)-1-(fenilsulfanil)butan-2-il]amino]-3-nitrofenil]sulfonil]carbamoil)-1,3-tiazol-2-
 20 il)-N-([1,3]tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida;
 2-(6-[[4-[[2R)-4-(morfolin-4-il)-1-(fenilsulfanil)butan-2-il]amino]-3-nitrofenil]sulfonil]carbamoil]piridin-2-il)-N-
 ([1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida;
 2-(4-[[4-[[2R)-4-(morfolin-4-il)-1-(fenilsulfanil)butan-2-il]amino]-3-nitrofenil]sulfonil]carbamoil)-1,3-tiazol-2-
 25 il)-N-([1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida;
 2-(6-[[4-[[2R)-4-(morfolin-4-il)-1-(fenilsulfanil)butan-2-il]amino]-3-nitrofenil]sulfonil]carbamoil]piridin-2-il)-N-
 ([1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida;
 2-(4-[[4-[[2R)-4-(morfolin-4-il)-1-(fenilsulfanil)butan-2-il]amino]-3-nitrofenil]sulfonil]carbamoil)-1,3-tiazol-2-
 30 il)-N-([1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida;
 N-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-2-(6-[[4-[[2R)-4-(morfolin-4-il)-1-(fenilsulfanil)butan-2-il]amino]-3-
 nitrofenil]sulfonil]carbamoil]piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida;
 N-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-2-(4-[[4-[[2R)-4-(morfolin-4-il)-1-(fenilsulfanil)butan-2-il]amino]-3-
 nitrofenil]sulfonil]carbamoil)-1,3-tiazol-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida;
 35 N-(imidazo[1,2-a]pirazin-2-il)-2-(6-[[4-[[2R)-4-(morfolin-4-il)-1-(fenilsulfanil)butan-2-il]amino]-3-
 nitrofenil]sulfonil]carbamoil]piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida;
 N-(imidazo[1,2-a]pirazin-2-il)-2-(4-[[4-[[2R)-4-(morfolin-4-il)-1-(fenilsulfanil)butan-2-il]amino]-3-
 nitrofenil]sulfonil]carbamoil)-1,3-tiazol-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida;
 N-(imidazo[1,2-b]piridazin-2-il)-2-(6-[[4-[[2R)-4-(morfolin-4-il)-1-(fenilsulfanil)butan-2-il]amino]-3-
 nitrofenil]sulfonil]carbamoil]piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida;
 40 N-(imidazo[1,2-b]piridazin-2-il)-2-(4-[[4-[[2R)-4-(morfolin-4-il)-1-(fenilsulfanil)butan-2-il]amino]-3-
 nitrofenil]sulfonil]carbamoil)-1,3-tiazol-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida;
 N-(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)-2-(6-[[4-[[2R)-4-(morfolin-4-il)-1-(fenilsulfanil)butan-2-il]amino]-3-
 nitrofenil]sulfonil]carbamoil]piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida;
 N-(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)-2-(4-[[4-[[2R)-4-(morfolin-4-il)-1-(fenilsulfanil)butan-2-il]amino]-3-
 45 nitrofenil]sulfonil]carbamoil)-1,3-tiazol-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida;
 N-(1,3-benzotiazol-2-il)-2-(6-[[4-[[2R)-4-(dimetilamino)-1-(fenilsulfanil)butan-2-il]amino]-3-
 [(trifluorometil)sulfonil]fenil]sulfonil]carbamoil]piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida;
 N-(1,3-benzotiazol-2-il)-2-(4-[[4-[[2R)-4-(dimetilamino)-1-(fenilsulfanil)butan-2-il]amino]-3-
 [(trifluorometil)sulfonil]fenil]sulfonil]carbamoil)-1,3-tiazol-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida;
 50 2-(6-[[4-[[2R)-4-(dimetilamino)-1-(fenilsulfanil)butan-2-il]amino]-3-
 [(trifluorometil)sulfonil]fenil]sulfonil]carbamoil]piridin-2-il)-N-([1,3]tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-1,2,3,4-
 tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida;
 2-(4-[[4-[[2R)-4-(dimetilamino)-1-(fenilsulfanil)butan-2-il]amino]-3-
 [(trifluorometil)sulfonil]fenil]sulfonil]carbamoil)-1,3-tiazol-2-il)-N-([1,3]tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-1,2,3,4-
 55 tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida;
 2-(6-[[4-[[2R)-4-(dimetilamino)-1-(fenilsulfanil)butan-2-il]amino]-3-
 [(trifluorometil)sulfonil]fenil]sulfonil]carbamoil]piridin-2-il)-N-([1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)-1,2,3,4-
 tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida;
 2-(4-[[4-[[2R)-4-(dimetilamino)-1-(fenilsulfanil)butan-2-il]amino]-3-
 60 [(trifluorometil)sulfonil]fenil]sulfonil]carbamoil)-1,3-tiazol-2-il)-N-([1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)-1,2,3,4-
 tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida;
 2-(6-[[4-[[2R)-4-(dimetilamino)-1-(fenilsulfanil)butan-2-il]amino]-3-
 [(trifluorometil)sulfonil]fenil]sulfonil]carbamoil]piridin-2-il)-N-([1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-1,2,3,4-
 tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida;

- 2-(4-{{(4-{{(2R)-4-(dimetilamino)-1-(fenilsulfanil)butan-2-il]amino}-3-
 [(trifluorometil)sulfonil]fenil)sulfonil]carbamoil}-1,3-tiazol-2-il)-N-([1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-1,2,3,4-
 tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida;
- 5 2-(6-{{(4-{{(2R)-4-(dimetilamino)-1-(fenilsulfanil)butan-2-il]amino}-3-
 [(trifluorometil)sulfonil]fenil)sulfonil]carbamoil}piridin-2-il)-N-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-1,2,3,4-
 tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida;
- 10 2-(4-{{(4-{{(2R)-4-(dimetilamino)-1-(fenilsulfanil)butan-2-il]amino}-3-
 [(trifluorometil)sulfonil]fenil)sulfonil]carbamoil}-1,3-tiazol-2-il)-N-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-1,2,3,4-
 tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida;
- 15 2-(6-{{(4-{{(2R)-4-(dimetilamino)-1-(fenilsulfanil)butan-2-il]amino}-3-
 [(trifluorometil)sulfonil]fenil)sulfonil]carbamoil}piridin-2-il)-N-(imidazo[1,2-a]pirazin-2-il)-1,2,3,4-
 tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida;
- 20 2-(4-{{(4-{{(2R)-4-(dimetilamino)-1-(fenilsulfanil)butan-2-il]amino}-3-
 [(trifluorometil)sulfonil]fenil)sulfonil]carbamoil}-1,3-tiazol-2-il)-N-(imidazo[1,2-b] piridazin-2-il)-1,2,3,4-
 tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida;
- 25 2-(6-{{(4-{{(2R)-4-(dimetilamino)-1-(fenilsulfanil)butan-2-il]amino}-3-
 [(trifluorometil)sulfonil]fenil)sulfonil]carbamoil}piridin-2-il)-N-(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)-1,2,3,4-
 tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida;
- 30 2-(4-{{(4-{{(2R)-4-(dimetilamino)-1-(fenilsulfanil)butan-2-il]amino}-3-
 [(trifluorometil)sulfonil]fenil)sulfonil]carbamoil}-1,3-tiazol-2-il)-N-(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)-1,2,3,4-
 tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida;
- 35 N-(1,3-benzotiazol-2-il)-2-(6-{{(3-{{[cloro(difluoro)metil]sulfonil}-4-{{(2R)-4-(morfolin-4-il)-1-(fenilsulfanil)butan-
 2-il]amino}fenil)sulfonil]carbamoil}piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida;
- 40 N-(1,3-benzotiazol-2-il)-2-(4-{{(3-{{[cloro(difluoro)metil]sulfonil}-4-{{(2R)-4-(morfolin-4-il)-1-(fenilsulfanil)butan-
 2-il]amino}fenil)sulfonil]carbamoil}-1,3-tiazol-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida;
- 45 2-(6-{{(3-{{[cloro(difluoro)metil]sulfonil}-4-{{(2R)-4-(morfolin-4-il)-1-(fenilsulfanil)butan-2-
 il]amino}fenil)sulfonil]carbamoil}piridin-2-il)-N-([1,3]tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-
 carboxamida;
- 50 2-(4-{{(3-{{[cloro(difluoro)metil]sulfonil}-4-{{(2R)-4-(morfolin-4-il)-1-(fenilsulfanil)butan-2-
 il]amino}fenil)sulfonil]carbamoil}-1,3-tiazol-2-il)-N-([1,3]tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-1,2,3,4-
 tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida;
- 55 2-(6-{{(3-{{[cloro(difluoro)metil]sulfonil}-4-{{(2R)-4-(morfolin-4-il)-1-(fenilsulfanil)butan-2-
 il]amino}fenil)sulfonil]carbamoil}piridin-2-il)-N-([1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-
 carboxamida;
- 60 2-(4-{{(3-{{[cloro(difluoro)metil]sulfonil}-4-{{(2R)-4-(morfolin-4-il)-1-(fenilsulfanil)butan-2-
 il]amino}fenil)sulfonil]carbamoil}-1,3-tiazol-2-il)-N-([1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-
 carboxamida;
- 2-(6-{{(3-{{[cloro(difluoro)metil]sulfonil}-4-{{(2R)-4-(morfolin-4-il)-1-(fenilsulfanil)butan-2-
 il]amino}fenil)sulfonil]carbamoil}piridin-2-il)-N-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-
 carboxamida;
- 2-(4-{{(3-{{[cloro(difluoro)metil]sulfonil}-4-{{(2R)-4-(morfolin-4-il)-1-(fenilsulfanil)butan-2-
 il]amino}fenil)sulfonil]carbamoil}-1,3-tiazol-2-il)-N-(imidazo[1,2-a]pirazin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-
 carboxamida;
- 2-(6-{{(3-{{[cloro(difluoro)metil]sulfonil}-4-{{(2R)-4-(morfolin-4-il)-1-(fenilsulfanil)butan-2-
 il]amino}fenil)sulfonil]carbamoil}piridin-2-il)-N-(imidazo[1,2-b]piridazin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-
 carboxamida;

nitrofenil]sulfonil]carbamoil}-1,3-tiazol-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida;
 N-(1,3-benzotiazol-2-il)-2-(4-[[4-[[2R)-4-(dimetilamino)-1-(fenilsulfanil)butan-2-il]amino]-3-
 [(trifluorometil)sulfonil]fenil]sulfonil]carbamoil}-1,3-tiazol-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida; y
 N-(1,3-benzotiazol-2-il)-2-(4-[[4-[[2R)-4-hidroxi-1-(fenilsulfanil)butan-2-il]amino]-3-
 (trifluorometil)sulfonil]fenil]sulfonil]carbamoil}-1,3-tiazol-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida.

- 5
- 10 **3.** Una composición para utilizar en el tratamiento de cáncer de vejiga, cáncer de cerebro, cáncer de mama, cáncer de médula ósea, cáncer de cuello uterino, leucemia linfocítica crónica, cáncer colorrectal, cáncer esofágico, cáncer hepatocelular, leucemia linfoblástica, linfoma folicular, una neoplasia linfoide originada en linfocitos T o linfocitos B, melanoma, leucemia mielógena, mieloma, cáncer oral, cáncer de ovario, carcinoma pulmonar no microcítico, cáncer de próstata, carcinoma pulmonar microcítico o cáncer de bazo, dicha composición contiene un excipiente y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o de una sal farmacéuticamente aceptable de la reivindicación 1 o la reivindicación 2.
- 15 **4.** Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de la reivindicación 1 o la reivindicación 2 para utilizar el tratamiento de cáncer de vejiga, cáncer de cerebro, cáncer de mama, cáncer de médula ósea, cáncer de cuello uterino, leucemia linfocítica crónica, cáncer colorrectal, cáncer esofágico, cáncer hepatocelular, leucemia linfoblástica, linfoma folicular, una neoplasia linfoide originada en linfocitos T o linfocitos B, melanoma, leucemia mielógena, mieloma, cáncer oral, cáncer de ovario, carcinoma pulmonar no microcítico, cáncer de próstata,
- 20 carcinoma pulmonar microcítico o cáncer de bazo en un paciente.
- 25 **5.** Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de la reivindicación 1 o la reivindicación 2 y un agente terapéutico adicional o más de un agente terapéutico adicional, para utilizar el tratamiento de cáncer de vejiga, cáncer de cerebro, cáncer de mama, cáncer de médula ósea, cáncer de cuello uterino, leucemia linfocítica crónica, cáncer colorrectal, cáncer esofágico, cáncer hepatocelular, leucemia linfoblástica, linfoma folicular, una neoplasia linfoide originada en linfocitos T o linfocitos B, melanoma, leucemia mielógena, mieloma, cáncer oral, cáncer de ovario, carcinoma pulmonar no microcítico, cáncer de próstata, carcinoma pulmonar microcítico o cáncer de bazo en un paciente.