

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 685 175**

51 Int. Cl.:

A61K 31/415 (2006.01)

C07D 403/06 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61K 31/454 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.09.2011 PCT/US2011/054368**

87 Fecha y número de publicación internacional: **05.04.2012 WO12045018**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.09.2011 E 11830023 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.03.2018 EP 2621275**

54 Título: **Imidazoles sustituidos con arilo**

30 Prioridad:

30.09.2010 US 388287 P

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

05.10.2018

73 Titular/es:

**ST. JUDE CHILDREN'S RESEARCH HOSPITAL
(100.0%)**

**262 Danny Thomas Place
Memphis, TN 38105, US**

72 Inventor/es:

**GUY, R., KIPLIN;
ZHANG, YIQUN;
YOUNG, BRANDON;
DYER, MICHAEL;
FINCH, KRISTIN;
BASHFORD, DONALD;
BHARATHAM, NAGAKUMAR;
KRIWACKI, RICHARD;
ROYAPPA, GRACE;
MIN, LIE;
FERREIRA, ANTHONY y
MIN, JAEKI**

74 Agente/Representante:

CONTRERAS PÉREZ, Yahel

Observaciones:

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

ES 2 685 175 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

Imidazoles sustituidos con arilo

Antecedentes

5 La proteína p53 se requiere para la embriogénesis normal, la supresión de tumores y la respuesta celular a daño en el ADN. La actividad de p53 no solo guarda la integridad celular, sino que también previene la propagación de células dañadas permanentemente mediante la inducción de la parada del crecimiento o apoptosis. p53 es la proteína más frecuentemente inactivada en el cáncer humano. Una mutación de p53 se encuentra en casi el 50% de los cánceres humanos.

10 En condiciones normales, el regulador celular MDM2 controla p53 a través de un bucle de retroalimentación autoregulatorio. p53 activa la expresión de MDM2, dando lugar a la expresión de p53. MDM2 media la degradación dependiente de ubiquitina de p53 y también es un cofactor para E2F, que está implicado en la regulación del ciclo celular. El bucle de control por retroalimentación asegura que tanto MDM2 como p53 se mantienen a un nivel bajo en las células normales que se proliferan.

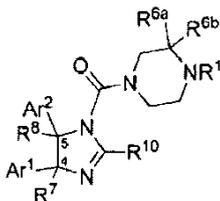
15 La sobreexpresión de MDM2 se ha encontrado en muchas malignidades humanas. De acuerdo con esto, la activación de la ruta de p53 a través de la inhibición de MDM2 se ha propuesto como una terapia para el cáncer. Varios estudios han mostrado que la función de p53 puede reactivarse mediante la disrupción de la interacción MDM2-p53, o mediante la supresión de la expresión de MDM2. Se ha mostrado que una variedad de moléculas pequeñas se unen a p53, incluyendo Nutlina-3 y MI-219.

20 La sobreexpresión de MDMX, que es estructuralmente similar a MDM2, también se ha encontrado en muchas malignidades humanas. MDMX se une a MDM2 y estimula la degradación por MDM2 de p53. Hasta la fecha, solo se han identificado unos pocos inhibidores de MDMX. Muchas moléculas pequeñas que inhiben MDM2, tales como Nutlina, son prácticamente inactivas en la inhibición de MDMX y no inducen la degradación de MDMX en las células tumorales. La activación de p53 por muchas moléculas pequeñas está comprometida en las células que sobreexpresan MDMX. Las moléculas pequeñas dirigidas tanto a MDM2 como a MDMX, y aquellas que muestran preferencia por MDMX, serían, por lo tanto, muy beneficiosas en la regulación de la actividad de p53. US2007/129416 describe derivados de imidazolina como antagonistas de MDM2.

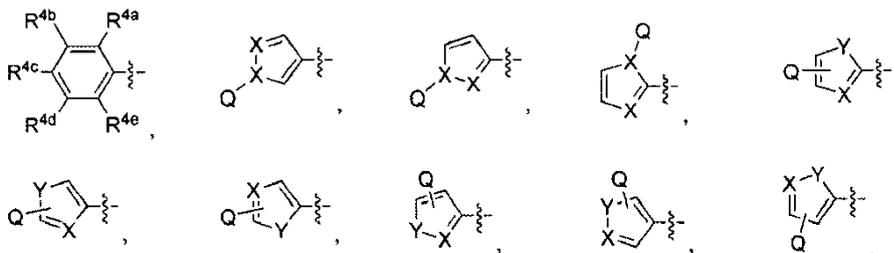
Resumen

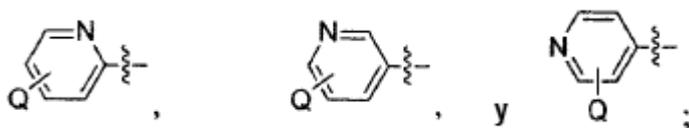
30 Los compuestos de la invención se definen en las reivindicaciones y son antagonistas de MDM2 y MDMX, y pueden presentar especificidad para MDM2 y MDMX sobre otras proteínas, y también pueden presentar una afinidad de unión mejorada para MDMX sobre MDM2, respecto a la relación de unión para nutlina-3a y una afinidad global mejorada para MDMX respecto a nutlina-3a. Los compuestos pueden, por lo tanto, regular la actividad de p53 influyendo en la función de MDMX y tratar una variedad de cánceres.

En un aspecto, la invención se refiere a compuestos que tienen la fórmula:

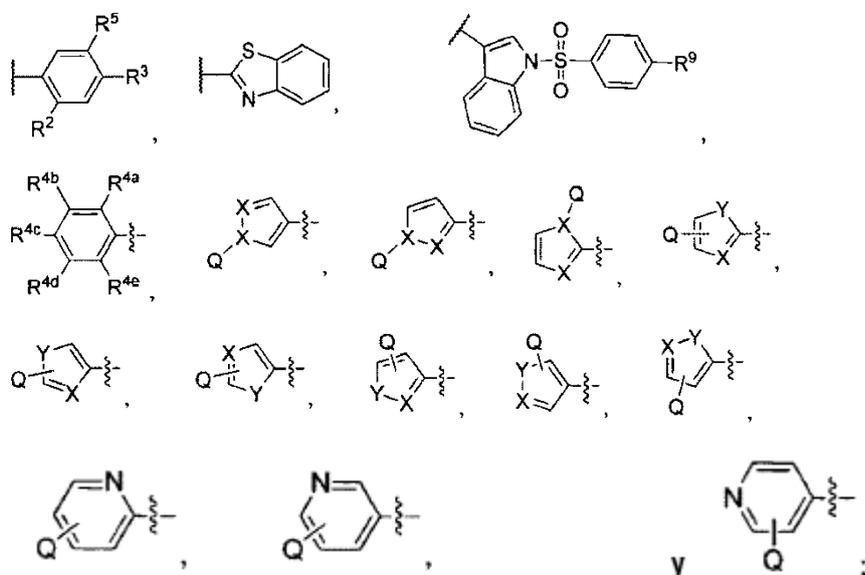


35 en donde Ar¹ y Ar² se seleccionan independientemente de:





en donde cada X se selecciona independientemente de N y CH; en donde cada Y se selecciona independientemente de S y O; en donde cada Q se selecciona independientemente de hidrógeno, halógeno, nitro, y alquilo C₁-C₄; en donde Ar¹ y Ar² son diferentes; en donde Ar¹ y Ar² tienen una relación cis; en donde R¹ se selecciona de hidrógeno y alquilo C₁-C₄ y sustituido con 0-2 grupos seleccionados de halógeno, alcoxi, carboximetilo, carboxietilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, y -SO₂Me; en donde R², R³, y R⁵ se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, t-butilo, trifluorometilo, trifluoroetilo, metoxi, etoxi, n-propoxilo, i-propoxilo, n-butoxilo, i-butoxilo y t-butoxilo; en donde R^{4a}-R^{4e} se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, alquilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, alcoxi y -SO₂Me; en donde R^{6a} y R^{6b} se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo C₁-C₄, o en donde R^{6a} y R^{6b} conjuntamente comprenden =O; en donde R⁷ y R⁸ son hidrógeno; en donde R⁹ se selecciona de hidrógeno, halógeno, metilo, etilo, metoxi, etoxi, carboximetilo y carboxietilo; en donde R¹⁰ se selecciona de alquilo C₁-C₄ y Ar³; y en donde Ar³ se selecciona de:



o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

También se describen sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos y composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos.

También se describen métodos de tratamiento que comprenden administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto descrito para tratar un trastorno proliferativo celular.

También se describen métodos para preparar los compuestos descritos.

También se describen los productos de los métodos de preparación descritos.

25 Descripción breve de los dibujos

La Figura 1 muestra curvas de unión competitiva de los compuestos **1A** y **1B** (véanse los Ejemplos) frente a hMDMX (Figura 1A) y hMDM2 (Figura 1B). La CE₅₀ se proporcionó en μ M. La estereoquímica de cada isómero se asignó sobre la base de la rotación óptica comparada con la de Nutlina-3a ($[\alpha] = -151,7^\circ$ en Metanol, 18,5 °C).

La Figura 2 muestra las Perturbaciones en el Desplazamiento Químico de RMN de MDM4 inducidas por la unión de SJ558295. A. Diferencia en la perturbación en el desplazamiento químico del complejo MDM4-SJ558295 y el complejo MDM4-P53_NTD frente al aminoácido B. Mapeo del desplazamiento químico de SJ558295 en MDM4 codificado por el nivel de perturbaciones en el desplazamiento químico

La Figura 3 muestra una fórmula representativa para derivados sintéticos.

La Figura 4 muestra bloques de construcción de la biblioteca de imidazolina representativos. La Figura 4a muestra el

bloque de construcción de aldehído I. La Figura 4b muestra el bloque de construcción de diamina II.

Las ventajas adicionales de la invención se mostrarán, en parte, en la descripción que sigue y, en parte, serán obvias a partir de la descripción, o pueden aprenderse por la práctica de la invención. Las ventajas de la invención se completarán y conseguirán mediante los elementos y combinaciones resaltadas particularmente en las reivindicaciones adjuntas. Debe entenderse que tanto la descripción general anterior como la descripción detallada siguiente son solo ejemplares y explicativas y no son restrictivas de la invención, según se reivindica.

Descripción detallada

La presente invención puede entenderse más fácilmente por referencia a la siguiente descripción detallada de la invención y a los Ejemplos incluidos en ella.

10 Antes de divulgar y describir los presentes compuestos, composiciones, artículos, sistemas, dispositivos y/o métodos, debe entenderse que no están limitados a los métodos sintéticos específicos a no ser que se especifique otra cosa, o a los reactivos particulares a no ser que se especifique otra cosa, ya que estos, por supuesto, pueden variar. También debe entenderse que la terminología usada en la presente memoria es solo para el propósito de describir aspectos particulares y no se pretende que sea limitante. Aunque pueden usarse cualesquiera métodos y materiales similares o equivalentes a los descritos en la presente memoria en la práctica o ensayo de la presente invención, ahora se describen ejemplos de métodos y materiales.

15 Aunque los aspectos de la presente invención pueden describirse y reivindicarse en una clase estatutaria particular, tal como la clase estatutaria de sistema, esto se hace solo por conveniencia y un experto en la técnica entenderá que cada aspecto de la presente invención puede describirse y reivindicarse en cualquier clase estatutaria. A no ser que se afirme expresamente otra cosa, no se pretende de ninguna manera que se considere que cualquier método o aspecto mostrado en la presente memoria requiere que sus etapas se realicen en un orden específico. De acuerdo con esto, cuando un método reivindicado no indica específicamente en las reivindicaciones o descripciones que las etapas deben estar limitadas a un orden específico, no se pretende de ninguna manera que pueda inferirse un orden, en ningún respecto. Esto se mantiene para cualquier posible base para la interpretación no expresa, incluyendo contenidos de lógica respecto a la disposición de etapas o flujo operacional, significado simple derivado de la organización gramática o la puntuación, o el número o tipo de aspectos descritos en la memoria descriptiva.

20 Tal y como se usa en la presente memoria, la nomenclatura de los compuestos, incluyendo compuestos orgánicos, puede proporcionarse usando los nombres comunes, recomendaciones de la IUPAC, IUBMB, o CAS para la nomenclatura. Cuando están presentes una o más características estereoquímicas, pueden emplearse las reglas de Cahn-Ingold-Prelog para la estereoquímica para designar la prioridad estereoquímica, especificación *E/Z*, y semejantes. Un experto en la técnica puede averiguar fácilmente la estructura de un compuesto si se proporciona un nombre, bien por la reducción sistémica de la estructura del compuesto usando convenciones de denominación, o por software disponible comercialmente, tal como CHEMDRAW™ (Cambridgesoft Corporation, EEUU).

25 Tal y como se usa en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "una" y "el" incluyen los referentes plurales a no ser que el contexto dicte claramente otra cosa. Así, por ejemplo, la referencia a "un grupo funcional", "un alquilo" o "un residuo" incluye mezclas de dos o más de dichos grupos funcionales, alquilos o residuos, y semejantes.

30 Los intervalos pueden expresarse en la presente memoria como de "aproximadamente" un valor particular, y/o a "aproximadamente" otro valor particular. Cuando dicho intervalo se expresa, otro aspecto incluye de un valor particular y/o al otro valor particular. De forma similar, cuando los valores se expresan como aproximaciones, por el uso del antecedente "aproximadamente", se entenderá que el valor particular forma otro aspecto. Se entenderá además que los puntos finales de cada uno de los intervalos son significativos tanto en relación con el otro punto final, e independientemente del otro punto final. También se entiende que hay varios valores descritos en la presente memoria y que cada valor también se describe en la presente memoria como "aproximadamente" ese valor particular además del valor en sí mismo. Por ejemplo, si se describe el valor "10", entonces también se describe "aproximadamente 10". También se entiende que también se describe cada unidad entre dos unidades particulares. Por ejemplo, si se describen 10 y 15, entonces también se describen 11, 12, 13, y 14.

35 Las referencias en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones concluyentes a partes en peso de un elemento o componente particular en una composición indica la relación en peso entre el elemento o componente y cualesquiera otros elementos o componentes en la composición o artículo para el que se expresa una parte en peso. Así, en un compuesto que contiene 2 partes en peso del componente X y 5 partes en peso del componente Y, X e Y están presentes en una relación en peso de 2:5, y están presentes en dicha relación independientemente de si están contenidos en el compuesto componentes adicionales.

40 Un porcentaje en peso (% en peso) de un componente, a no ser que se indique específicamente lo contrario, se basa en el peso total de la formulación o composición en donde está incluido el componente.

45 Tal y como se usan en la presente memoria, los términos "opcional" u "opcionalmente" significan que el evento o circunstancia descrito posteriormente puede o no puede ocurrir, y que la descripción incluye casos en los que dicho

evento o circunstancia ocurre y casos en los que no.

Tal y como se usa en la presente memoria, el término "sujeto" puede ser un vertebrado, tal como un mamífero, un pez, un pájaro, un reptil o un anfibio. Así, el sujeto de los métodos descritos en la presente memoria puede ser un ser humano, primate no humano, caballo, cerdo, conejo, perro, oveja, cabra, vaca, gato, cobaya o roedor. El término no indica una edad o sexo particular. Así, se pretende que estén cubiertos los sujetos adultos y recién nacidos, así como los fetos, ya sean macho o hembra. En un aspecto, el sujeto es un mamífero. Un paciente se refiere a un sujeto que padece una enfermedad o trastorno. El término "paciente" incluye sujetos humanos y veterinarios. En algunos aspectos de los métodos descritos, se ha diagnosticado que el sujeto necesita tratamiento para uno o más trastornos neurológicos y/o psiquiátricos asociados con disfunción de glutamato antes de la etapa de administración. En algunos aspectos del método descrito, se ha diagnosticado que el sujeto necesita una modulación alostérica positiva de la actividad del receptor de glutamato metabotrópico antes de la etapa de administración. En algunos aspectos del método descrito, se ha diagnosticado que el sujeto necesita un agonismo parcial de la actividad del receptor de glutamato metabotrópico antes de la etapa de administración.

Tal y como se usa en la presente memoria, el término "tratamiento" se refiere a la gestión médica de un paciente con la intención de curar, mejorar, estabilizar o prevenir una enfermedad, afección patológica o trastorno. Este término incluye el tratamiento activo, esto es, el tratamiento dirigido específicamente hacia la mejora de una enfermedad, afección patológica o trastorno, y también incluye el tratamiento causal, esto es, el tratamiento dirigido hacia la eliminación de la causa de la enfermedad, afección patológica o trastorno asociado. Además, este término incluye el tratamiento paliativo, esto es, el tratamiento diseñado para el alivio de los síntomas en lugar de la cura de la enfermedad, afección patológica o trastorno; el tratamiento preventivo, esto es, el tratamiento dirigido a minimizar o inhibir parcialmente o completamente el desarrollo de la enfermedad, afección patológica o trastorno asociado; y el tratamiento de apoyo, esto es, el tratamiento empleado para suplementar otra terapia específica dirigido hacia la mejora de la enfermedad, afección patológica o trastorno asociado. En varios aspectos, el término abarca cualquier tratamiento de un sujeto, incluyendo un mamífero (p. ej., un ser humano), e incluye: (i) prevenir que la enfermedad ocurra en un sujeto que puede estar predispuesto a la enfermedad pero que todavía no se ha diagnosticado que la tiene; (ii) inhibir la enfermedad, es decir, parar su desarrollo; o (iii) aliviar la enfermedad, es decir, causar la regresión de la enfermedad. En un aspecto, el sujeto es un mamífero tal como un primate, y, en un aspecto adicional, el sujeto es un ser humano. El término "sujeto" también incluye animales domesticados (p. ej., gatos, perros, etc.), ganado (p. ej., bovino, caballos, cerdos, ovejas, cabras, etc.), y animales de laboratorio (p. ej., ratón, conejo, rata, cobaya, mosca de la fruta, etc.).

Tal y como se usa en la presente memoria, el término "prevenir" o "que previene" se refiere a impedir, evitar, obviar, frustrar, parar o dificultar que algo pase, especialmente por una acción anticipada. Se entiende que cuando reducir, inhibir o prevenir se usan en la presente memoria, a no ser que se indique específicamente de otra forma, el uso de las otras dos palabras también se describe expresamente.

Tal y como se usa en la presente memoria, el término "diagnosticado" significa que ha sido sometido a un examen físico por un experto, por ejemplo, un médico, y se ha encontrado que tiene una afección que puede diagnosticarse o tratarse por los compuestos, composiciones o métodos descritos en la presente memoria. En algunos aspectos de los métodos descritos, se ha diagnosticado que el sujeto necesita el tratamiento de un trastorno de la proliferación celular antes de la etapa de administración. Tal y como se usa en la presente memoria, la expresión "se ha identificado que necesita el tratamiento de un trastorno", o semejantes, se refiere a la selección de un sujeto sobre la base de la necesidad de un tratamiento del trastorno. Se contempla que la identificación puede realizarse, en un aspecto, por una persona diferente de la persona que hace el diagnóstico. También se contempla, en un aspecto adicional, que la administración puede realizarla uno que posteriormente realiza la administración.

Tal y como se usan en la presente memoria, los términos "administrar" y "administración" se refieren a cualquier método para proporcionar una preparación farmacéutica a un sujeto. Dichos métodos son muy conocidos para los expertos en la técnica e incluyen, pero no están limitados a, administración oral, administración transdérmica, administración por inhalación, administración nasal, administración tópica, administración intravaginal, administración oftálmica, administración intraaural, administración intracerebral, administración rectal y administración parenteral, incluyendo inyectable tal como administración intravenosa, administración intra-arterial, administración intramuscular y administración subcutánea. La administración puede ser continua o intermitente. En varios aspectos, una preparación puede administrarse terapéuticamente; esto es, administrarse para tratar una enfermedad o afección existente. En varios aspectos más, una preparación puede administrarse profilácticamente; esto es, administrarse para la prevención de una enfermedad o afección.

El término "poner en contacto", tal y como se usa en la presente memoria, se refiere a juntar un compuesto descrito y una célula, receptor de histamina diana u otra entidad biológica de una manera tal que el compuesto pueda influir en la actividad de la diana (p. ej., receptor, célula, etc.), bien directamente; es decir, interaccionando con la diana en sí misma, o indirectamente; es decir, interaccionando con otra molécula, cofactor, factor o proteína de la que depende la actividad de la diana.

Tal y como se usan en la presente memoria, los términos "cantidad efectiva" y "cantidad efectiva" se refieren a una cantidad que es suficiente para conseguir el resultado deseado o para tener un efecto en una afección no deseada.

Por ejemplo, una "cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a una cantidad que es suficiente para conseguir el resultado terapéutico deseado o para tener un efecto en síntomas no deseados, pero que es generalmente insuficiente para causar efectos secundarios adversos. El nivel de dosis terapéuticamente efectiva específica para cualquier paciente particular dependerá de una variedad de factores incluyendo el trastorno que se está tratando y la gravedad del trastorno; la composición específica empleada; la edad, peso corporal, salud general, sexo y dieta del paciente; el tiempo de la administración; la ruta de la administración; la tasa de excreción del compuesto específico empleado; la duración del tratamiento; los fármacos usados en combinación o coincidentes con el compuesto específico empleado y factores similares muy conocidos en las artes médicas. Por ejemplo, está dentro de la experiencia en la técnica iniciar con dosis de un compuesto a niveles menores que las requeridas para conseguir el efecto terapéutico deseado e incrementar gradualmente la dosificación hasta que se consiga el efecto deseado. Si se desea, la dosis diaria efectiva puede dividirse en múltiples dosis para propósitos de administración. Consecuentemente, las composiciones de dosis única pueden contener dichas cantidades o submúltiplos de estas para constituir la dosis diaria. La dosificación puede ajustarse por el médico individual en el evento de cualesquiera contraindicaciones. La dosificación puede variar, y puede administrarse en administraciones de una o más dosis diariamente, durante uno o varios días. Las directrices para dosificaciones apropiadas para clases dadas de productos farmacéuticos pueden encontrarse en la bibliografía. En varios aspectos más, una preparación puede administrarse en una "cantidad profilácticamente efectiva"; esto es, una cantidad efectiva para la prevención de una enfermedad o afección.

Tal y como se usa en la presente memoria, "CE₅₀", se pretende que se refiera a la concentración de una sustancia (p. ej., un compuesto o un fármaco) que se requiere para conseguir el 50% de agonismo de un proceso biológico, o componente de un proceso, incluyendo una proteína, subunidad, orgánulo, ribonucleoproteína, etc. En un aspecto, una CE₅₀ puede referirse a la concentración de una sustancia que se requiere para conseguir el 50% de agonismo *in vivo*, como se define adicionalmente en otro lugar de la presente memoria. En un aspecto más, CE₅₀ se refiere a la concentración de agonista que provoca una respuesta a mitad de camino entre la línea base y la respuesta máxima.

Tal y como se usa en la presente memoria, "CI₅₀", se pretende que se refiera a la concentración de una sustancia (p. ej., un compuesto o un fármaco) que se requiere para conseguir el 50% de inhibición de un proceso biológico, o componente de un proceso, incluyendo una proteína, subunidad, orgánulo, ribonucleoproteína, etc. En un aspecto, una CI₅₀ puede referirse a la concentración de una sustancia que se requiere para conseguir el 50% de inhibición *in vivo*, como se define adicionalmente en otro lugar de la presente memoria. En un aspecto más, CI₅₀ se refiere a la concentración inhibitoria (CI) que es mitad de la máxima (50%) de una sustancia.

El término "farmacéuticamente aceptable" describe un material que no es biológicamente o de otra forma indeseable, es decir, que no causa un nivel inaceptable de efectos biológicos indeseables o interacciona de una manera perjudicial.

Tal y como se usa en la presente memoria, el término "derivado" se refiere a un compuesto que tiene una estructura derivada de la estructura de un compuesto parental (p. ej., un compuesto descrito en la presente memoria) y cuya estructura es lo suficientemente similar a las descritas en la presente memoria y sobre la base de esa similitud, un experto en la técnica esperaría que presentara actividades y utilidades iguales o similares que los compuestos reivindicados, o que indujera, como un precursor, actividades y utilidades iguales o similares que los compuestos reivindicados. Los derivados ejemplares incluyen sales, ésteres, amidas, sales de ésteres o amidas y N-óxidos de un compuesto parental.

El término "grupo saliente" se refiere a un átomo (o un grupo de átomos) con capacidad de captar electrones que puede desplazarse como una especie estable, llevando consigo los electrones del enlace. Los ejemplos de grupos salientes adecuados incluyen ésteres de sulfonato, incluyendo triflato, mesilato, tosilato, brosilato y haluros.

Un residuo de una especie química, tal y como se usa en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones concluyentes, se refiere al resto que es el producto resultante de la especie química en un esquema de reacción particular o formulación posterior o producto químico, independientemente de si el resto se obtiene realmente a partir de la especie química. Así, un residuo de etilen glicol en un poliéster se refiere a una o más unidades de -OCH₂CH₂O- en el poliéster, independientemente de si el etilen glicol se usó para preparar el poliéster. De forma similar, un residuo de ácido sebácico en un poliéster se refiere a uno o más restos de -CO(CH₂)₈CO- en el poliéster, independientemente de si el residuo se obtiene haciendo reaccionar ácido sebácico o un éster de este para obtener el poliéster.

Tal y como se usa en la presente memoria, el término "sustituido" se contempla que incluya todos los sustituyentes permisibles de los compuestos orgánicos. En un aspecto amplio, los sustituyentes permisibles incluyen sustituyentes acíclicos y cíclicos, ramificados y no ramificados, carbocíclicos y heterocíclicos, y aromáticos y no aromáticos de los compuestos orgánicos. Los sustituyentes ilustrativos incluyen, por ejemplo, los descritos más adelante. Los sustituyentes permisibles pueden ser uno o más e iguales o diferentes para los compuestos orgánicos apropiados. Para los propósitos de esta descripción, los heteroátomos, tales como nitrógeno, pueden tener sustituyentes de hidrógeno y/o cualesquiera sustituyentes permisibles de los compuestos orgánicos descritos en la presente memoria que satisfagan las valencias de los heteroátomos. No se pretende que esta descripción esté limitada de ninguna manera por los sustituyentes permisibles de los compuestos orgánicos. También, los términos "sustitución" o

"sustituido con" incluyen la condición implícita de que dicha sustitución esté de acuerdo con la valencia permitida del átomo sustituido y el sustituyente, y que la sustitución produzca un compuesto estable, p. ej., un compuesto que no experimenta espontáneamente una transformación tal como por reorganización, ciclación, eliminación, etc. También se contempla que, en determinados aspectos, a no ser que se indique expresamente lo contrario, los sustituyentes individuales pueden estar sustituidos opcionalmente adicionalmente (es decir, sustituidos adicionalmente o no sustituidos).

En la definición de varios términos, "A¹," "A²," "A³," y "A⁴" se usan en la presente memoria como símbolos genéricos para representar varios sustituyentes específicos. Estos símbolos pueden ser cualquier sustituyente, no limitado a los descritos en la presente memoria, y cuando se define que son determinados sustituyentes en un caso, pueden, en otro caso, definirse como algunos otros sustituyentes.

El término "alquilo", tal y como se usa en la presente memoria, es un grupo hidrocarburo saturado ramificado o no ramificado de 1 a 24 átomos de carbono, tal como metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *s*-butilo, *t*-butilo, *n*-pentilo, isopentilo, *s*-pentilo, neopentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, dodecilo, tetradecilo, hexadecilo, eicosilo, tetracosilo, y semejantes. El grupo alquilo también puede estar sustituido o no sustituido. El grupo alquilo puede estar sustituido con uno o más grupos incluyendo, pero no limitado a, alquilo, cicloalquilo, alcoxi, amino, éter, haluro, hidroxilo, nitro, sililo, sulfo-oxo, o tiol sustituido opcionalmente, como se describe en la presente memoria. Un grupo "alquilo inferior" es un grupo alquilo que contiene de uno a seis (p. ej., de uno a cuatro) átomos de carbono.

A lo largo de la memoria descriptiva, "alquilo" se usa generalmente para hacer referencia tanto a grupos alquilo no sustituidos como a grupos alquilo sustituidos; sin embargo, los grupos alquilo sustituidos también se refieren específicamente en la presente memoria mediante la identificación del o de los sustituyentes específicos en el grupo alquilo. Por ejemplo, el término "alquilo halogenado" se refiere específicamente a un grupo alquilo que está sustituido con uno o más haluros, p. ej., flúor, cloro, bromo o yodo. El término "alcoxialquilo" se refiere específicamente a un grupo alquilo que está sustituido con uno o más grupos alcoxi, como se describe más adelante. El término "alquilamino" se refiere específicamente a un grupo alquilo que está sustituido con uno o más grupos amino, como se describe más adelante, y semejantes. Cuando "alquilo" se usa en un caso y un término específico tal como "alquilalcohol" se usa en otro, no se pretende insinuar que el término "alquilo" no se refiera también a términos específicos tales como "alquilalcohol" y semejantes.

Esta práctica también se usa para otros grupos descritos en la presente memoria. Esto es, aunque un término tal como "cicloalquilo" se refiere a restos cicloalquilo tanto no sustituidos como sustituidos, los restos sustituidos pueden, además, estar identificados específicamente en la presente memoria; por ejemplo, un cicloalquilo sustituido particular puede referirse como, p. ej., un "alquilcicloalquilo". De forma similar, un alcoxi sustituido puede referirse específicamente como, p. ej., un "alcoxi halogenado", un alquenilo sustituido particular, p. ej., un "alquenilalcohol", y semejantes. De nuevo, la práctica del uso de un término general, tal como "cicloalquilo" y un término específico, tal como "alquilcicloalquilo", no se pretende que insinúe que el término general no incluye también el término específico.

El término "cicloalquilo", tal y como se usa en la presente memoria, es un anillo basado en carbono no aromático compuesto por al menos tres átomos de carbono. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, pero no están limitados a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, norbornilo, y semejantes. El término "heterocicloalquilo" es un tipo de grupo cicloalquilo como se ha definido anteriormente, y se incluye en el significado del término "cicloalquilo", en donde al menos uno de los átomos de carbono del anillo se reemplaza por un heteroátomo tal como, pero no limitado a, nitrógeno, oxígeno, azufre o fósforo. El grupo cicloalquilo y el grupo heterocicloalquilo puede estar sustituido o no sustituido. El grupo cicloalquilo y el grupo heterocicloalquilo puede estar sustituido con uno o más grupos incluyendo, pero no limitado a, alquilo, cicloalquilo, alcoxi, amino, éter, haluro, hidroxilo, nitro, sililo, sulfo-oxo, o tiol sustituido opcionalmente, como se describe en la presente memoria.

El término "grupo polialquileno", tal y como se usa en la presente memoria, es un grupo que tiene dos o más grupos CH₂ unidos entre sí. El grupo polialquileno puede representarse por la fórmula - (CH₂)_a-, en donde "a" es un número entero de 2 a 500.

Los términos "alcoxi" y "alcoxilo", tal y como se usan en la presente memoria, se refieren a un grupo alquilo o cicloalquilo unido a través de una unión éter; esto es, un grupo "alcoxi" puede definirse como -OA¹ en donde A¹ es alquilo o cicloalquilo como se ha definido anteriormente. "Alcoxi" también incluye polímeros de grupos alcoxi como se acaba de describir; esto es, un alcoxi puede ser un poliéter tal como -OA¹-OA² o -OA¹-(OA²)_a-OA³, en donde "a" es un número entero de 1 a 200 y A¹, A² y A³ son grupos alquilo y/o cicloalquilo.

El término "alquenilo", tal y como se usa en la presente memoria, es un grupo hidrocarburo de 2 a 24 átomos de carbono con una fórmula estructural que contiene al menos un enlace doble carbono-carbono. Se pretende que las estructuras asimétricas tales como (A¹A²)C=C(A³A⁴) incluyan los isómeros *E* y *Z*. Esto puede presumirse en fórmulas estructurales de la presente memoria en las que está presente un alqueno asimétrico, o puede indicarse explícitamente por el símbolo de enlace C=C. El grupo alquenilo puede estar sustituido con uno o más grupos incluyendo, pero no limitado a, alquilo, cicloalquilo, alcoxi, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, cicloalquinilo, arilo, heteroarilo, aldehído, amino, ácido carboxílico, éster, éter, haluro, hidroxilo, cetona, azida, nitro, sililo, sulfo-oxo, o tiol

sustituido opcionalmente, como se describe en la presente memoria.

El término "cicloalquenilo", tal y como se usa en la presente memoria, es un anillo basado en carbono no aromático compuesto por al menos tres átomos de carbono y que contiene al menos un enlace doble carbono-carbono, es decir, C=C. Los ejemplos de grupos cicloalquenilo incluyen, pero no están limitados a, ciclopropenilo, ciclobutenilo, 5 ciclopentenilo, ciclopentadienilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, norbornenilo, y semejantes. El término "heterocicloalquenilo" es un tipo de grupo cicloalquenilo como se ha definido anteriormente, y se incluye en el significado del término "cicloalquenilo", en donde al menos uno de los átomos de carbono del anillo se reemplaza por un heteroátomo tal como, pero no limitado a, nitrógeno, oxígeno, azufre o fósforo. El grupo cicloalquenilo y el grupo heterocicloalquenilo puede estar sustituido o no sustituido. El grupo cicloalquenilo y el grupo heterocicloalquenilo puede estar sustituido con uno o más grupos incluyendo, pero no limitado a, alquilo, cicloalquilo, 10 alcoxi, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, cicloalquinilo, arilo, heteroarilo, aldehído, amino, ácido carboxílico, éster, éter, haluro, hidroxilo, cetona, azida, nitro, sililo, sulfo-oxo, o tiol sustituido opcionalmente, como se describe en la presente memoria.

El término "alquinilo", tal y como se usa en la presente memoria, es un grupo hidrocarburo de 2 a 24 átomos de carbono con una fórmula estructural que contiene al menos un enlace triple carbono-carbono. El grupo alquinilo puede estar no sustituido o sustituido con uno o más grupos incluyendo, pero no limitado a, alquilo, cicloalquilo, 15 alcoxi, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, cicloalquinilo, arilo, heteroarilo, aldehído, amino, ácido carboxílico, éster, éter, haluro, hidroxilo, cetona, azida, nitro, sililo, sulfo-oxo, o tiol sustituido opcionalmente, como se describe en la presente memoria.

El término "cicloalquinilo", tal y como se usa en la presente memoria, es un anillo basado en carbono no aromático compuesto por al menos siete átomos de carbono y que contiene al menos un enlace triple carbono-carbono. Los ejemplos de grupos cicloalquinilo incluyen, pero no están limitados a, cicloheptenilo, ciclooctenilo, ciclónoneno, y semejantes. El término "heterocicloalquinilo" es un tipo de grupo cicloalquinilo como se ha definido anteriormente, y se incluye en el significado del término "cicloalquinilo", en donde al menos uno de los átomos de carbono del anillo se reemplaza por un heteroátomo tal como, pero no limitado a, nitrógeno, oxígeno, azufre o fósforo. El grupo cicloalquinilo y el grupo heterocicloalquinilo puede estar sustituido o no sustituido. El grupo cicloalquinilo y el grupo heterocicloalquinilo puede estar sustituido con uno o más grupos incluyendo, pero no limitado a, alquilo, cicloalquilo, 20 alcoxi, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, cicloalquinilo, arilo, heteroarilo, aldehído, amino, ácido carboxílico, éster, éter, haluro, hidroxilo, cetona, azida, nitro, sililo, sulfo-oxo, o tiol sustituido opcionalmente, como se describe en la presente memoria.

El término "arilo", tal y como se usa en la presente memoria, es un grupo que contiene cualquier grupo aromático basado en carbono incluyendo, pero no limitado a, benceno, naftaleno, fenilo, bifenilo, fenoxibenceno, y semejantes. El término "arilo" también incluye "heteroarilo", que se define como un grupo que contiene un grupo aromático que tiene al menos un heteroátomo incorporado en el anillo del grupo aromático. Los ejemplos de heteroátomos 25 incluyen, pero no están limitados a, nitrógeno, oxígeno, azufre y fósforo. Asimismo, el término "no heteroarilo", que también se incluye en el término "arilo", define un grupo que contiene un grupo aromático que no contiene un heteroátomo. El grupo arilo puede estar sustituido o no sustituido. El grupo arilo puede estar sustituido con uno o más grupos incluyendo, pero no limitado a, alquilo, cicloalquilo, alcoxi, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, cicloalquinilo, arilo, heteroarilo, aldehído, amino, ácido carboxílico, éster, éter, haluro, hidroxilo, cetona, azida, nitro, sililo, sulfo-oxo, o tiol sustituido opcionalmente, como se describe en la presente memoria. El término "biarilo" es un tipo específico de grupo arilo y se incluye en la definición de "arilo". Biarilo se refiere a dos grupos arilo que están unidos entre sí mediante una estructura de anillo fusionado, como en naftaleno, o están unidos mediante uno o más enlaces carbono-carbono, como en bifenilo.

El término "aldehído", tal y como se usa en la presente memoria, se representa por la fórmula $-C(O)H$. A lo largo de esta memoria descriptiva, "C(O)" es una abreviatura para un grupo carbonilo, es decir, $C=O$. 45

Los términos "amina" o "amino", tal y como se usan en la presente memoria, se representan por la fórmula $-NA^1A^2$, en donde A^1 y A^2 pueden ser, independientemente, hidrógeno o grupo alquilo, cicloalquilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, cicloalquinilo, arilo o heteroarilo, como se describe en la presente memoria.

El término "alquilamino", tal y como se usa en la presente memoria, se representa por la fórmula $-NH(-alquilo)$ en donde alquilo es como se describe en la presente memoria. Los ejemplos representativos incluyen, pero no están limitados a, grupo metilamino, grupo etilamino, grupo propilamino, grupo isopropilamino, grupo butilamino, grupo isobutilamino, grupo (sec-butil)amino, grupo (terc-butil)amino, grupo pentilamino, grupo isopentilamino, grupo (terc-pentil)amino, grupo hexilamino, y semejantes. 50

El término "dialquilamino", tal y como se usa en la presente memoria, se representa por la fórmula $-N(-alquilo)_2$ en donde alquilo es como se describe en la presente memoria. Los ejemplos representativos incluyen, pero no están limitados a, grupo dimetilamino, grupo dietilamino, grupo dipropilamino, grupo diisopropilamino, grupo dibutilamino, grupo diisobutilamino, grupo di(sec-butil)amino, grupo di(terc-butil)amino, grupo dipentilamino, grupo diisopentilamino, grupo di(terc-pentil)amino, grupo dihexilamino, grupo N-etil-N-metilamino, grupo N-metil-N-propilamino, grupo N-etil-N-propilamino y semejantes. 55

El término "ácido carboxílico", tal y como se usa en la presente memoria, se representa por la fórmula $-C(O)OH$.

El término "éster", tal y como se usa en la presente memoria, se representa por la fórmula $-OC(O)A^1$ o $-C(O)OA^1$, en donde A^1 puede ser un grupo alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, alquino, cicloalquino, arilo o heteroarilo sustituido opcionalmente como se describe en la presente memoria. El término "poliéster", tal y como se usa en la presente memoria, se representa por la fórmula $-(A^1O(O)C-A^2-C(O)O)_a-$ o $-(A^1O(O)C-A^2-OC(O))_a-$, en donde A^1 y A^2 pueden ser, independientemente, un grupo alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, alquino, cicloalquino, arilo o heteroarilo sustituido opcionalmente como se describe en la presente memoria y "a" es un número entero de 1 a 500. "Poliéster" es un término usado para describir un grupo que se produce por la reacción entre un compuesto que tiene al menos dos grupos ácido carboxílico con un compuesto que tiene al menos dos grupos hidroxilo.

El término "éter", tal y como se usa en la presente memoria, se representa por la fórmula A^1OA^2 , en donde A^1 y A^2 pueden ser, independientemente, un grupo alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, alquino, cicloalquino, arilo o heteroarilo sustituido opcionalmente, como se describe en la presente memoria. El término "poliéter", tal y como se usa en la presente memoria, se representa por la fórmula $-(A^1O-A^2O)_a-$, en donde A^1 y A^2 pueden ser, independientemente, un grupo alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, alquino, cicloalquino, arilo o heteroarilo sustituido opcionalmente, como se describe en la presente memoria y "a" es un número entero de 1 a 500. Los ejemplos de grupos poliéter incluyen óxido de polietileno, óxido de polipropileno y óxido de polibutileno.

El término "haluro", tal y como se usa en la presente memoria, se refiere a los halógenos flúor, cloro, bromo y yodo.

El término "heterociclo", tal y como se usa en la presente memoria, se refiere a sistemas de anillo aromáticos o no aromáticos con uno o múltiples ciclos en los que al menos uno de los miembros del anillo es distinto de carbono. Heterociclo incluye piridina, pirimidina, furano, tiofeno, pirrol, isoxazol, isotiazol, pirazol, oxazol, tiazol, imidazol, oxazol, incluyendo, 1,2,3-oxadiazol, 1,2,5-oxadiazol y 1,3,4-oxadiazol, tiadiazol, incluyendo, 1,2,3-tiadiazol, 1,2,5-tiadiazol y 1,3,4-tiadiazol, triazol, incluyendo, 1,2,3-triazol, 1,3,4-triazol, tetrazol, incluyendo 1,2,3,4-tetrazol y 1,2,4,5-tetrazol, piridina, piridazina, pirimidina, pirazina, triazina, incluyendo 1,2,4-triazina y 1,3,5-triazina, tetrazina, incluyendo 1,2,4,5-tetrazina, pirrolidina, piperidina, piperazina, morfolina, azetidina, tetrahidropirano, tetrahidrofurano, dioxano y semejantes.

El término "hidroxilo", tal y como se usa en la presente memoria, se representa por la fórmula $-OH$.

El término "cetona", tal y como se usa en la presente memoria, se representa por la fórmula $A^1C(O)A^2$, en donde A^1 y A^2 pueden ser, independientemente, un grupo alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, alquino, cicloalquino, arilo o heteroarilo sustituido opcionalmente, como se describe en la presente memoria.

El término "azida", tal y como se usa en la presente memoria, se representa por la fórmula $-N_3$.

El término "nitro", tal y como se usa en la presente memoria, se representa por la fórmula $-NO_2$.

El término "nitrilo", tal y como se usa en la presente memoria, se representa por la fórmula $-CN$.

El término "sililo", tal y como se usa en la presente memoria, se representa por la fórmula $-SiA^1A^2A^3$, en donde A^1 , A^2 y A^3 pueden ser, independientemente, hidrógeno o un grupo alquilo, cicloalquilo, alcoxi, alqueno, cicloalqueno, alquino, cicloalquino, arilo o heteroarilo sustituido opcionalmente, como se describe en la presente memoria.

El término "sulfo-oxo", tal y como se usa en la presente memoria, se representa por las fórmulas $-S(O)A^1$, $-S(O)_2A^1$, $-OS(O)_2A^1$, o $-OS(O)_2OA^1$, en las que A^1 puede ser hidrógeno o un grupo alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, alquino, cicloalquino, arilo o heteroarilo sustituido opcionalmente, como se describe en la presente memoria. A lo largo de esta memoria descriptiva, "S(O)" es una abreviatura para $S=O$. El término "sulfonilo" se usa en la presente memoria para hacer referencia al grupo sulfo-oxo representado por la fórmula $-S(O)_2A^1$, en donde A^1 puede ser hidrógeno o un grupo alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, alquino, cicloalquino, arilo o heteroarilo sustituido opcionalmente, como se describe en la presente memoria. El término "sulfona", tal y como se usa en la presente memoria, se representa por la fórmula $A^1S(O)_2A^2$, en donde A^1 y A^2 pueden ser, independientemente, un grupo alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, alquino, cicloalquino, arilo o heteroarilo sustituido opcionalmente, como se describe en la presente memoria. El término "sulfóxido", tal y como se usa en la presente memoria, se representa por la fórmula $A^1S(O)A^2$, en donde A^1 y A^2 pueden ser, independientemente, un grupo alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, alquino, cicloalquino, arilo o heteroarilo sustituido opcionalmente, como se describe en la presente memoria.

El término "tiol", tal y como se usa en la presente memoria, se representa por la fórmula $-SH$.

"R¹", "R²", "R³", "Rⁿ", en donde n es un número entero, tal y como se usan en la presente memoria, pueden poseer independientemente, uno o más los grupos listados anteriormente. Por ejemplo, si R¹ es un grupo alquilo de cadena lineal, uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo puede estar sustituido opcionalmente con un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi, un grupo alquilo, un haluro, y semejantes. Dependiendo de los grupos que se seleccionen, un primer grupo puede incorporarse en el segundo grupo o, alternativamente, el primer grupo puede ser lateral (es decir, está unido) al segundo grupo. Por ejemplo, con la expresión "un grupo alquilo que comprende un grupo

amino", el grupo amino puede incorporarse en el núcleo del grupo alquilo. Alternativamente, el grupo amino puede estar unido al núcleo del grupo alquilo. La naturaleza del o de los grupos que se seleccionan determinará si el primer grupo está incluido en o unido al segundo grupo.

5 Como se describe en la presente memoria, los compuestos de la invención pueden contener restos "sustituídos opcionalmente". En general, el término "sustituído", ya esté seguido por el término "opcionalmente" o no, significa que uno o más hidrógenos del resto designado se reemplazan con un sustituyente adecuado. A no ser que se indique otra cosa, un grupo "sustituído opcionalmente" puede tener un sustituyente adecuado en cada posición sustituible del grupo, y cuando más de una posición en cualquier estructura dada puede sustituirse con más de un sustituyente seleccionado de un grupo especificado, el sustituyente puede ser bien el mismo o diferente en cada posición. Las combinaciones de sustituyentes consideradas por esta invención son preferiblemente aquellas que dan como resultado la formación de compuestos estables o químicamente factibles. También se contempla que, en determinados aspectos, a no ser que se indique expresamente lo contrario, los sustituyentes individuales pueden estar sustituidos opcionalmente adicionalmente (es decir, sustituidos adicionalmente o no sustituidos).

15 El término "estable", tal y como se usa en la presente memoria, se refiere a compuestos que no se alteran sustancialmente cuando se someten a condiciones para permitir su producción, detección, y, en determinados aspectos, su recuperación, purificación, y uso para uno o más de los propósitos descritos en la presente memoria.

Los sustituyentes monovalentes adecuados en un átomo de carbono sustituible de un grupo "sustituído opcionalmente" son independientemente halógeno; $-(CH_2)_{0-4}R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}OR^\circ$; $-O(CH_2)_{0-4}R^\circ$; $-O(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}CH(OR^\circ)_2$; $-(CH_2)_{0-4}SR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}Ph$, que puede estar sustituido con R° ; $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}Ph$ que puede estar sustituido con R° ; $-CH=CHPh$, que puede estar sustituido con R° ; $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}$ -piridilo, que puede estar sustituido con R° ; $-NO_2$; $-CN$; $-N_3$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)_2$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)R^\circ$; $-N(R^\circ)C(S)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$; $-N(R^\circ)C(S)NR^\circ_2$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)OR^\circ$; $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)R^\circ$; $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$; $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)R^\circ$; $-C(S)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)SR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)OSiR^\circ_3$; $-(CH_2)_{0-4}OC(O)R^\circ$; $-OC(O)(CH_2)_{0-4}SR^\circ$; $SC(S)SR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}SC(O)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)NR^\circ_2$; $-C(S)NR^\circ_2$; $-C(S)SR^\circ$; $-SC(S)SR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}OC(O)NR^\circ_2$; $-C(O)N(OR^\circ)R^\circ$; $-C(O)C(O)R^\circ$; $-C(O)CH_2C(O)R^\circ$; $-C(NOR^\circ)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}SSR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}OS(O)_2R^\circ$; $-S(O)_2NR^\circ_2$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)R^\circ$; $-N(R^\circ)S(O)_2NR^\circ_2$; $-N(R^\circ)S(O)_2R^\circ$; $-N(OR^\circ)R^\circ$; $-C(NH)NR^\circ_2$; $-P(O)_2R^\circ$; $-P(O)R^\circ_2$; $-OP(O)R^\circ_2$; $-OP(O)(OR^\circ)_2$; SiR°_3 ; $-(alquileo C_{1-4}$ lineal o ramificado) $O-N(R^\circ)_2$; o $-(alquileo C_{1-4}$ lineal o ramificado) $C(O)O-N(R^\circ)_2$, en donde cada R° puede estar sustituido como se define más adelante y es independientemente hidrógeno, alifático C_{1-6} , $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$, $-CH_2$ -(anillo heteroarilo de 5-6 miembros), o un anillo saturado, parcialmente insaturado de 5-6 miembros, o arilo que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno, o azufre, o, a pesar de la definición anterior, dos apariciones independientes de R° , tomados conjuntamente con su o sus átomos intervinientes, forman un anillo mono o bicíclico saturado, parcialmente insaturado de 3-12 miembros, o arilo que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno, o azufre, que pueden estar sustituidos como se define más adelante.

Los sustituyentes monovalentes adecuados en R° (o el anillo formado tomando dos apariciones independientes de R° junto con sus átomos intervinientes), son independientemente halógeno, $-(CH_2)_{0-2}R^\circ$; $-(haloR^\circ)$; $-(CH_2)_{0-2}OH$; $-(CH_2)_{0-2}OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-2}CH(OR^\circ)_2$; $-O(haloR^\circ)$; $-CN$; $-N_3$; $-(CH_2)_{0-2}C(O)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-2}C(O)OH$; $-(CH_2)_{0-2}C(O)OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-2}SR^\circ$; $-(CH_2)_{0-2}SH$; $-(CH_2)_{0-2}NH_2$; $-(CH_2)_{0-2}NHR^\circ$; $-(CH_2)_{0-2}NR^\circ_2$; $-NO_2$; $-SiR^\circ_3$; $-OSiR^\circ_3$; $-C(O)SR^\circ$; $-(alquileo C_{1-4}$ lineal o ramificado) $C(O)OR^\circ$; o $-SSR^\circ$, en donde cada R° no está sustituido o cuando está precedido por "halo" está sustituido solo con uno o más halógenos, y se selecciona independientemente de alifático C_{1-4} , $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$, o un anillo saturado, parcialmente insaturado de 5-6 miembros, o arilo que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno, o azufre. Los sustituyentes divalentes adecuados en un átomo de carbono saturado de R° incluyen $=O$ y $=S$.

Los sustituyentes divalentes adecuados en un átomo de carbono saturado de un grupo "sustituído opcionalmente" incluyen los siguientes: $=O$, $=S$, $=NNR^\circ_2$, $=NNHC(O)R^\circ$, $=NNHC(O)OR^\circ$, $=NNHS(O)_2R^\circ$, $=NR^\circ$, $=NOR^\circ$, $-O(C(R^\circ)_2)_{2-3}O-$, o $-S(C(R^\circ)_2)_{2-3}S-$, en donde cada aparición independiente de R° se selecciona de hidrógeno, alifático C_{1-6} que puede estar sustituido como se define más adelante, o un anillo saturado, parcialmente insaturado de 5-6 miembros, o arilo que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno, o azufre. Los sustituyentes divalentes adecuados que están unidos a carbonos sustituibles vecinos de un grupo "sustituído opcionalmente" incluyen: $-O(CR^\circ_2)_{2-3}O-$, en donde cada aparición independiente de R° se selecciona de hidrógeno, alifático C_{1-6} que puede estar sustituido como se define más adelante, o un anillo no sustituido saturado, parcialmente insaturado de 5-6 miembros, o arilo que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno, o azufre.

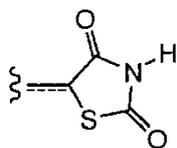
Los sustituyentes adecuados del grupo alifático de R° incluyen halógeno, $-R^\circ$, $-(haloR^\circ)$, $-OH$, $-OR^\circ$, $-O(haloR^\circ)$, $-CN$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^\circ$, $-NH_2$, $-NHR^\circ$, $-NR^\circ_2$, o $-NO_2$, en donde cada R° no está sustituido o cuando está precedido por "halo" está sustituido solo con uno o más halógenos, y es independientemente alifático C_{1-4} , $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$, o un anillo saturado, parcialmente insaturado de 5-6 miembros, o arilo que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno, o azufre.

Los sustituyentes adecuados en un nitrógeno sustituible de un grupo "sustituido opcionalmente" incluyen $-R^{\dagger}$, $-NR^{\dagger}_2$, $-C(O)R^{\dagger}$, $-C(O)OR^{\dagger}$, $-C(O)C(O)R^{\dagger}$, $-C(O)CH_2C(O)R^{\dagger}$, $-S(O)_2R^{\dagger}$, $-S(O)_2NR^{\dagger}_2$, $-C(S)NR^{\dagger}_2$, $-C(NH)NR^{\dagger}_2$, o $-N(R^{\dagger})S(O)_2R^{\dagger}$; en donde cada R^{\dagger} es independientemente hidrógeno, alifático C_{1-6} que puede estar sustituido como se define más adelante, $-OPh$ no sustituido, o un anillo no sustituido saturado, parcialmente insaturado de 5-6 miembros, o anillo que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno, o azufre, o, a pesar de la definición anterior, dos apariciones independientes de R^{\dagger} , tomadas conjuntamente su o sus átomos intervinientes forman un anillo mono o bicíclico no sustituido saturado, parcialmente insaturado de 3-12 miembros, o anillo que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno, o azufre.

Los sustituyentes adecuados en el grupo alifático de R^{\dagger} son independientemente halógeno, $-R^{\bullet}$, $-(haloR^{\bullet})$, $-OH$, $-OR^{\bullet}$, $-O(haloR^{\bullet})$, $-CN$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^{\bullet}$, $-NH_2$, $-NHR^{\bullet}$, $-NR^{\bullet}_2$, o $-NO_2$, en los que cada R^{\bullet} no está sustituido o cuando está precedido por "halo" está sustituido solo con uno o más halógenos, y es independientemente alifático C_{1-4} , $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$, o un anillo saturado, parcialmente insaturado de 5-6 miembros, o anillo que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno, o azufre.

El término "residuo orgánico" define un residuo que contiene carbono, es decir, un residuo que comprende al menos un átomo de carbono, e incluye, pero no está limitado a, los grupos, residuos o radicales que contienen carbono definidos anteriormente en la presente memoria. Los residuos orgánicos pueden contener varios heteroátomos, o estar unidos a otra molécula a través de un heteroátomo, incluyendo oxígeno, nitrógeno, azufre, fósforo, o semejantes. Los ejemplos de residuos orgánicos incluyen, pero no están limitados a, alquilo o alquilos sustituidos, alcoxi o alcoxi sustituido, amino mono o disustituido, grupos amida, etc. Los residuos orgánicos pueden comprender preferiblemente 1 a 18 átomos de carbono, 1 a 15 átomos de carbono, 1 a 12 átomos de carbono, 1 a 8 átomos de carbono, 1 a 6 átomos de carbono, o 1 a 4 átomos de carbono. En un aspecto adicional, un residuo orgánico puede comprender 2 a 18 átomos de carbono, 2 a 15 átomos de carbono, 2 a 12 átomos de carbono, 2 a 8 átomos de carbono, 2 a 4 átomos de carbono, o 2 a 4 átomos de carbono.

Un sinónimo muy cercano del término "residuo" es el término "radical", que tal y como se usa en la memoria descriptiva y reivindicaciones concluyentes, se refiere a un fragmento, grupo o subestructura de una molécula descrita en la presente memoria, independientemente de cómo se prepara la molécula. Por ejemplo, un radical 2,4-tiazolidindiona en un compuesto particular tiene la estructura



independientemente de si la tiazolidindiona se usa para preparar el compuesto. En algunas realizaciones, el radical (por ejemplo, un alquilo) puede modificarse adicionalmente (es decir, alquilo sustituido) por la unión a este de uno o más "radicales sustituyentes". El número de átomos en un radical dado no es crítico para la presente invención a no ser que se indique lo contrario en otro lugar de la presente memoria.

"Radicales orgánicos", tal y como se define y se usa el término en la presente memoria, contienen uno o más átomos de carbono. Un radical orgánico puede tener, por ejemplo, 1-26 átomos de carbono, 1-18 átomos de carbono, 1-12 átomos de carbono, 1-8 átomos de carbono, 1-6 átomos de carbono o 1-4 átomos de carbono. En un aspecto adicional, un radical orgánico puede tener 2-26 átomos de carbono, 2-18 átomos de carbono, 2-12 átomos de carbono, 2-8 átomos de carbono, 2-6 átomos de carbono o 2-4 átomos de carbono. Los radicales orgánicos tienen frecuentemente hidrógeno unido al menos a algunos de los átomos de carbono del radical orgánico. Un ejemplo de un radical orgánico que comprende átomos no inorgánicos es un radical 5, 6, 7, 8-tetrahidro-2-naftilo. En algunas realizaciones un radical orgánico puede contener 1-10 heteroátomos inorgánicos unidos a él o en él, incluyendo halógenos, oxígeno, azufre, nitrógeno, fósforo, y semejantes. Los ejemplos de radicales orgánicos incluyen, pero no están limitados a, un alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, amino monosustituido, amino disustituido, aciloxi, ciano, carboxi, carboalcoxi, alquilcarboxamida, alquilcarboxamida sustituida, dialquilcarboxamida, dialquilcarboxamida sustituida, alquilsulfonilo, alquilsulfinilo, tioalquilo, tiohaloalquilo, alcoxi, alcoxi sustituido, haloalquilo, haloalcoxi, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, radicales heterocíclicos o heterocíclicos sustituidos, en los que los términos son como se definen en otro lugar de la presente memoria. Unos pocos ejemplos no limitativos de radicales orgánicos que incluyen heteroátomos incluyen radicales alcoxi, radicales trifluorometoxi, radicales acetoxi, radicales dimetilamino y semejantes.

"Radicales inorgánicos", tal y como se define y se usa el término en la presente memoria, contienen átomos que no son de carbono y, por lo tanto, comprenden solo átomos distintos del carbono. Los radicales inorgánicos comprenden combinaciones unidas de átomos seleccionados de hidrógeno, nitrógeno, oxígeno, silicio, fósforo, azufre, selenio y halógenos tales como flúor, cloro, bromo y yodo, que pueden estar presentes individualmente o estar unidos juntos en sus combinaciones químicamente estables. Los radicales inorgánicos tienen 10 o menos, o preferiblemente uno a seis o uno a cuatro átomos inorgánicos como se ha listado anteriormente unidos conjuntamente. Los ejemplos de radicales inorgánicos incluyen, pero no están limitados a, amino, hidroxilo, halógenos, nitro, tiol, sulfato, fosfato, y radicales inorgánicos conocidos comúnmente. Los radicales inorgánicos no

tienen unidos a ellos los elementos metálicos de la tabla periódica (tales como metales alcalinos, metales alcalinotérreos, metales de transición, metales lantánidos o metales actínidos), aunque dichos iones metálicos pueden servir a veces como un catión farmacéuticamente aceptable para radicales inorgánicos aniónicos tales como un radical inorgánico aniónico sulfato, fosfato, o semejantes. Los radicales inorgánicos no comprenden elementos metaloides tales como boro, aluminio, galio, germanio, arsénico, estaño, plomo o telurio, o elementos de gases nobles, a no ser que se indique específicamente en otro lugar de la presente memoria.

Los compuestos descritos en la presente memoria pueden contener uno o más enlaces dobles y, así, dan lugar potencialmente a isómeros cis/trans (E/Z), así como a otros isómeros conformacionales. A no ser que se afirme lo contrario, la invención incluye todos estos posibles isómeros, así como mezclas de dichos isómeros.

A no ser que se afirme lo contrario, una fórmula con enlaces químicos que se muestran solo como líneas continuas y no como cuñas o líneas discontinuas contempla cada posible isómero, p. ej., cada enantiómero y diastereómero, y una mezcla de isómeros, tal como una mezcla racémica o escalémica. Los compuestos descritos en la presente memoria pueden contener uno o más centros asimétricos y, así, dan lugar potencialmente a diastereómeros e isómeros ópticos. A no ser que se afirme lo contrario, la presente invención incluye todos estos posibles diastereómeros, así como sus mezclas racémicas, sus enantiómeros resueltos sustancialmente puros, todos los posibles isómeros geométricos y sales farmacéuticamente aceptables de estos. También se incluyen las mezclas de estereoisómeros, así como los estereoisómeros específicos aislados. Durante el curso de los procedimientos sintéticos usados para preparar dichos compuestos, o en el uso de procedimientos de racemización o epimerización conocidos para los expertos en la técnica, los productos de dichos procedimientos pueden ser una mezcla de estereoisómeros.

Muchos compuestos orgánicos existen en formas ópticamente activas que tienen la capacidad de rotar el plano de la luz polarizada. En la descripción de un compuesto ópticamente activo, se usan los prefijos D y L o R y S para indicar la configuración absoluta de la molécula alrededor de su o sus centros quirales. Los prefijos d y l o (+) y (-) se emplean para designar el signo de la rotación del plano de la luz polarizada por el compuesto, significando (-) que el compuesto es levorrotatorio. Un compuesto con un prefijo (+) o d es dextrorrotatorio. Para una estructura química dada, estos compuestos, denominados estereoisómeros, son idénticos excepto en que son imágenes especulares no superponibles uno del otro. Un estereoisómero específico también puede referirse como un enantiómero, y una mezcla de dichos isómeros se denomina frecuentemente una mezcla enantiomérica. Una mezcla 50:50 de enantiómeros se refiere como una mezcla racémica. Muchos de los compuestos descritos en la presente memoria pueden tener uno o más centros quirales y, por lo tanto, pueden existir en diferentes formas enantioméricas. Si se desea, un carbono quiral puede designarse con un asterisco (*). Cuando los enlaces en el carbono quiral se representan como líneas rectas en las fórmulas descritas, se entiende que en la fórmula están englobadas tanto las configuraciones (R) y (S) del carbono quiral y, por lo tanto, ambos enantiómeros y mezclas de estos. Tal y como se usa en la técnica, cuando se desea especificar la configuración absoluta acerca de un carbono quiral, uno de los enlaces del carbono quiral puede representarse como una cuña (los enlaces a los átomos por encima del plano) y el otro puede representarse como una serie o cuña de líneas paralelas cortas (los enlaces a los átomos por debajo del plano). El sistema de Cahn-Ingold-Prelog puede usarse para asignar la configuración (R) o (S) a un carbono quiral.

Cuando los compuestos descritos contienen un centro quiral, los compuestos existen en dos formas enantioméricas. A no ser que se afirme específicamente lo contrario, un compuesto descrito incluye tanto enantiómeros como mezclas de enantiómeros, tal como la mezcla específica 50:50 referida como una mezcla racémica. Los enantiómeros pueden resolverse por métodos conocidos para los expertos en la técnica, tales como la formación de sales diastereoisoméricas que pueden separarse, por ejemplo, por cristalización (véase, CRC Handbook of Optical Resolutions via Diastereomeric Salt Formation por David Kozma (CRC Press, 2001)); formación de derivados o complejos diastereoisoméricos que pueden separarse, por ejemplo, por cristalización, cromatografía de gas-líquido o líquido; reacción selectiva de un enantiómero con un reactivo específico de enantiómero, por ejemplo, esterificación enzimática; o cromatografía de gas-líquido o líquido en un entorno quiral, por ejemplo, en un soporte quiral, por ejemplo, sílice con un ligando quiral unido o en presencia de un disolvente quiral. Se apreciará que cuando el enantiómero deseado se convierte en otra entidad química por uno de los procedimientos de separación descritos anteriormente, una etapa adicional puede liberar la forma enantiomérica deseada. Alternativamente, los enantiómeros específicos pueden sintetizarse por síntesis asimétrica usando reactivos, sustratos, catalizadores o disolventes ópticamente activos, o convirtiendo un enantiómero en el otro por transformación asimétrica.

La designación de una configuración absoluta específica en un carbono quiral en un compuesto descrito, se entiende que significa que la forma enantiomérica designada de los compuestos puede proporcionarse en exceso enantiomérico (ee). El exceso enantiomérico, tal y como se usa en la presente memoria, es la presencia de un enantiómero particular en más del 50%, por ejemplo, más del 60%, más del 70%, más del 75%, más del 80%, más del 85%, más del 90%, más del 95%, más del 98%, o más del 99%. En un aspecto, el enantiómero designado carece sustancialmente del otro enantiómero. Por ejemplo, las formas "R" de los compuestos pueden carecer sustancialmente de las formas "S" de los compuestos y están así, en exceso enantiomérico respecto a las formas "S". A la inversa, las formas "S" de los compuestos pueden carecer sustancialmente de las formas "R" de los compuestos y están así, en exceso enantiomérico respecto a las formas "R".

Cuando un compuesto descrito tiene dos o más carbonos quirales, puede tener más de dos isómeros ópticos y

puede existir en formas diastereoisoméricas. Por ejemplo, cuando hay dos carbonos quirales, el compuesto puede tener hasta cuatro isómeros ópticos y dos pares de enantiómeros ((S,S)/(R,R) y (R,S)/(S,R)). Los pares de enantiómeros (p. ej., (S,S)/(R,R)) son estereoisómeros que son imágenes especulares uno de otro. Los estereoisómeros que no son imágenes especulares (p. ej., (S,S) y (R,S)) son diastereómeros. Los pares diastereoisoméricos pueden separarse por métodos conocidos para los expertos en la técnica, por ejemplo, cromatografía o cristalización, y los enantiómeros individuales en cada par pueden separarse como se ha descrito anteriormente. A no ser que se excluya específicamente de otra forma, un compuesto descrito incluye cada diastereoisómero de dichos compuestos y mezclas de estos.

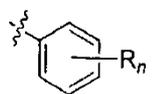
Los compuestos descritos en la presente memoria comprenden átomos tanto en su abundancia isotópica natural como en abundancia no natural. Los compuestos descritos pueden marcarse isotópicamente o ser compuestos isotópicamente sustituidos idénticos a los descritos, excepto por el hecho de que uno o más átomos se reemplazan por un átomo que tiene una masa atómica o número atómico diferente de la masa atómica o número atómico encontrado típicamente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos de la invención incluyen isótopos del hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{35}S , ^{18}F y ^{36}Cl , respectivamente. Los compuestos comprenden además profármacos de estos, y sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos o de dichos profármacos que contienen los isótopos mencionados anteriormente y/u otros isótopos de otros átomos están en el alcance de esta invención. Determinados compuestos marcados isotópicamente de la presente invención, por ejemplo, aquellos en los que se incorporan isótopos radiactivos, tales como ^3H y ^{14}C , son útiles en ensayos de distribución tisular del fármaco y/o sustrato. Los isótopos tritados, es decir, ^3H , y carbono-14, es decir, ^{14}C , se prefieren particularmente por su facilidad de preparación y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, es decir, ^2H , puede rendir determinadas ventajas terapéuticas que resultan de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, semivida incrementada in vivo o requerimientos de dosificación reducidos y, por lo tanto, pueden preferirse en algunas circunstancias. Los compuestos marcados isotópicamente de la presente invención y los profármacos de estos pueden prepararse generalmente llevando a cabo los procedimientos siguientes, sustituyendo un reactivo marcado isotópicamente fácilmente disponible por un reactivo no marcado isotópicamente.

Los compuestos descritos en la invención pueden estar presentes como un solvato. En algunos casos, el disolvente usado para preparar el solvato es una disolución acuosa y el solvato se refiere entonces frecuentemente como un hidrato. Los compuestos pueden estar presentes como un hidrato, que puede obtenerse, por ejemplo, por cristalización de un disolvente o de una disolución acuosa. A este respecto, una, dos, tres o cualquier número arbitrario de moléculas de solvato o agua pueden combinarse con los compuestos según la invención para formar solvatos e hidratos. A no ser que se afirme lo contrario, la invención incluye todos estos posibles solvatos.

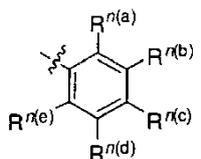
El término "co-cristal" significa una asociación física de dos o más moléculas que consiguen su estabilidad a través de interacción no covalente. Uno o más componentes de este complejo molecular proporcionan un marco estable en la red cristalina. En determinados casos, las moléculas invitadas se incorporan en la red cristalina como anhidratos o solvatos, véase, p. ej., "Crystal Engineering of the Composition of Pharmaceutical Phases. Do Pharmaceutical Co-crystals Represent a New Path to Improved Medicines?" Almarasson, O., et. al., The Royal Society of Chemistry, 1889-1896, 2004. Los ejemplos de co-cristales incluyen ácido p-toluenosulfónico y ácido bencenosulfónico.

Se sabe que las sustancias químicas forman sólidos que están presentes en diferentes estados de orden que se denominan formas o modificaciones polimórficas. Las diferentes modificaciones de una sustancia polimórfica pueden diferenciarse en gran medida en sus propiedades físicas. Los compuestos según la invención pueden estar presentes en diferentes formas polimórficas, siendo posible para modificaciones particulares que sean metaestables. A no ser que se afirme lo contrario, la invención incluye todas estas posibles formas polimórficas.

En algunos aspectos, una estructura de un compuesto puede representarse por una fórmula:



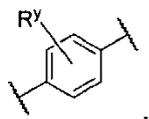
que se entiende que es equivalente a una fórmula:



en donde n es típicamente un número entero. Esto es, se entiende que R^n representa cinco sustituyentes independientes, $R^{n(a)}$, $R^{n(b)}$, $R^{n(c)}$, $R^{n(d)}$, $R^{n(e)}$. En cada uno de dichos casos, cada uno de los cinco R^n pueden ser hidrógeno o un sustituyente indicado. Por "sustituyentes independientes", se quiere decir que cada sustituyente R puede definirse independientemente. Por ejemplo, si en un caso $R^{n(a)}$ es halógeno, entonces $R^{n(b)}$ no es

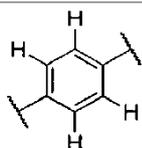
necesariamente halógeno en ese caso.

En algunos aspectos adicionales más, una estructura de un compuesto puede representarse por una fórmula:

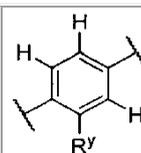
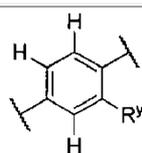
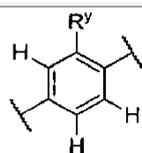
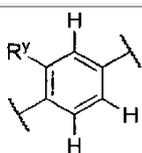


- 5 en donde R^y representa, por ejemplo, 0-2 sustituyentes independientes seleccionados de A^1 , A^2 y A^3 , que se entiende que son equivalentes a los grupos de las fórmulas:

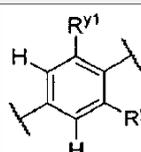
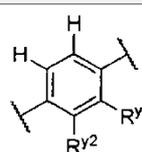
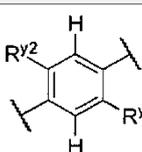
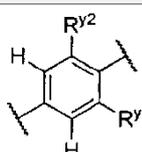
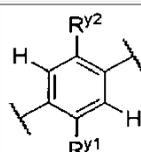
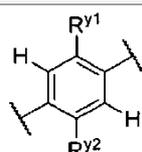
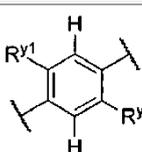
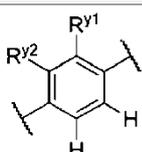
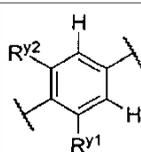
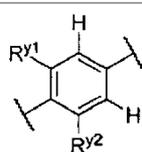
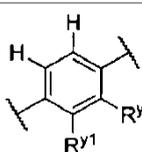
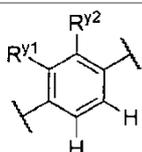
en donde R^y representa 0 sustituyentes independientes



en donde R^y representa 1 sustituyente independiente

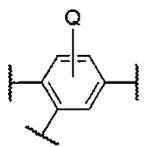


en donde R^y representa 2 sustituyentes independientes

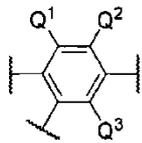


De nuevo, por "sustituyentes independientes", se quiere decir que cada sustituyente R puede definirse independientemente. Por ejemplo, si en un caso R^{y1} es A^1 , entonces R^{y2} no es necesariamente A^1 en ese caso.

- 10 En algunos aspectos adicionales, una estructura de un compuesto puede representarse por una fórmula:



en donde, por ejemplo, Q comprende tres sustituyentes seleccionados independientemente de hidrógeno y A, que se entiende que es equivalente a una fórmula:



De nuevo, por "sustituyentes independientes", se quiere decir que cada sustituyente Q se define independientemente como hidrógeno o A, que se entiende que es equivalente a los grupos de las fórmulas:

en donde Q comprende tres sustituyentes seleccionados independientemente de H y A			

Determinados materiales, compuestos, composiciones y componentes descritos en la presente memoria pueden obtenerse comercialmente o sintetizarse fácilmente usando técnicas conocidas generalmente por los expertos en la técnica. Por ejemplo, los materiales y reactivos de partida usados para preparar los compuestos y composiciones descritos están bien disponibles a través de proveedores comerciales tales como Aldrich Chemical Co., (Milwaukee, Wis.), Acros Organics (Morris Plains, N.J.), Fisher Scientific (Pittsburgh, Pa.), o Sigma (St. Louis, Mo.) o se preparan por métodos conocidos por los expertos en la técnica siguiendo procedimientos mostrados en referencias tales como Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Volúmenes 1-17 (John Wiley and Sons, 1991); Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Volúmenes 1-5 y Suplementos (Elsevier Science Publishers, 1989); Organic Reactions, Volúmenes 1-40 (John Wiley and Sons, 1991); March's Advanced Organic Chemistry, (John Wiley and Sons, 4ª Edición); y Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989).

A no ser que se afirme expresamente otra cosa, no se pretende de ninguna manera que se considere que cualquier método mostrado en la presente memoria requiere que sus etapas se realicen en un orden específico. De acuerdo con esto, cuando una reivindicación de un método no recita realmente un orden a seguir por sus etapas o no se afirma específicamente otra cosa en las reivindicaciones o descripciones de que las etapas deben limitarse a un orden específico, no se pretende de ninguna manera que pueda inferirse un orden, en ningún respecto. Esto se mantiene para cualquier base posible no expresada para la interpretación, incluyendo: contenidos de lógica respecto a la disposición de las etapas o flujo operacional; significado simple derivado de organización o puntuación gramatical; y el número o tipo de realizaciones descritas en la memoria descriptiva.

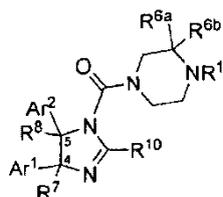
Se describen los componentes que se van a usar para preparar las composiciones de la invención, así como las composiciones en sí mismas que se van a usar en los métodos descritos en la presente memoria. Estos y otros materiales se describen en la presente memoria, y se entiende que cuando se describen combinaciones, subconjuntos, interacciones, grupos, etc. de estos materiales que, aunque la referencia específica de cada una de las varias combinaciones y permutaciones individuales y colectivas de estos compuestos pueden no describirse explícitamente, cada uno se contempla y describe específicamente en la presente memoria. Por ejemplo, si un compuesto particular se describe y discute y se describe un número de modificaciones que pueden hacerse a un número de moléculas incluyendo los compuestos, se contempla específicamente cada una y todas las combinaciones y permutaciones del compuesto y las modificaciones que son posibles a no ser que se indique específicamente lo contrario. Así, si se describe una clase de moléculas A, B, y C, así como una clase de moléculas D, E, y F y se describe un ejemplo de una molécula de combinación, A-D, entonces incluso si cada una no se recita individualmente se contempla cada una individualmente y colectivamente lo que significa que se consideran descritas las combinaciones, A-E, A-F, B-D, B-E, B-F, C-D, C-E, y C-F. Asimismo, también se describe cualquier subconjunto o combinación de estas. Así, por ejemplo, se consideraría descrito el subgrupo de A-E, B-F, y C-E. Este concepto se aplica a todos los aspectos de esta solicitud incluyendo, pero no limitado a, las etapas en métodos para preparar y usar las composiciones de la invención. Así, si hay una variedad de etapas adicionales que pueden realizarse, se entiende que cada una de estas etapas adicionales puede realizarse con cualquier realización específica o combinación de realizaciones de los métodos de la invención.

Se entiende que las composiciones descritas en la presente memoria tienen determinadas funciones. En la presente memoria se describen determinados requerimientos estructurales para realizar las funciones descritas, y se entiende que hay una variedad de estructuras que pueden realizar la misma función que están relacionadas con las estructuras descritas, y que estas estructuras conseguirán típicamente el mismo resultado.

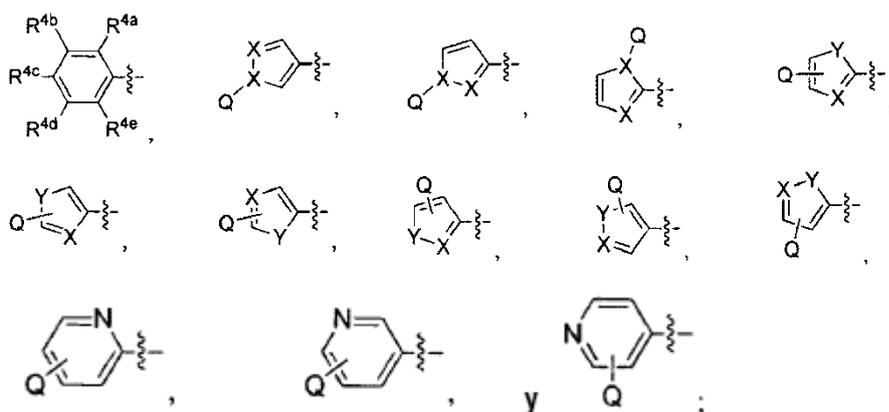
- 5 Los compuestos de la invención son útiles para tratar o controlar trastornos proliferativos celulares, en particular, trastornos oncológicos, tales como cáncer. Los compuestos y composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos pueden ser útiles en el tratamiento o control de tumores sólidos, tales como tumores de mama, colon, pulmón y próstata.

A. Compuestos

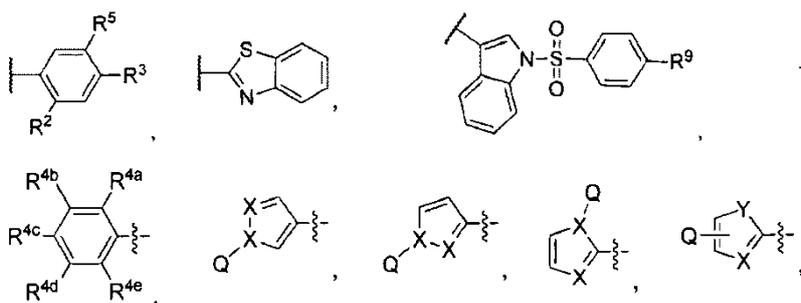
- 10 En un aspecto, la invención se refiere a compuestos como se definen en las reivindicaciones que tienen la fórmula:

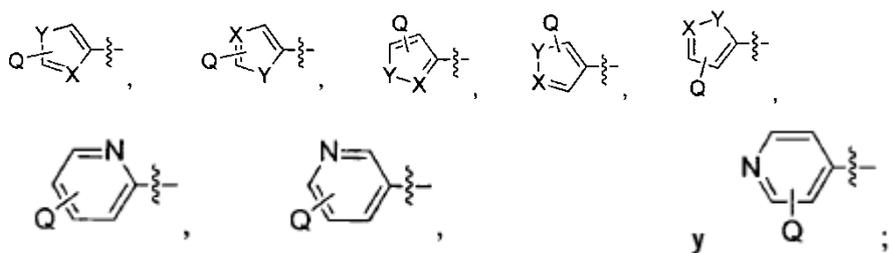


en donde Ar¹ y Ar² se seleccionan independientemente de:



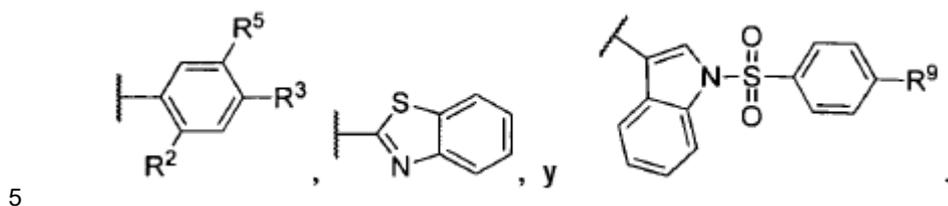
- 15 en donde cada X se selecciona independientemente de N y CH; en donde cada Y se selecciona independientemente de S y O; en donde cada Q se selecciona independientemente de hidrógeno, halógeno, nitro, y alquilo C₁-C₄; en donde Ar¹ y Ar² son diferentes; en donde Ar¹ y Ar² tienen una relación cis; en donde R¹ se selecciona de hidrógeno y alquilo C₁-C₄ y sustituido con 0-2 grupos seleccionados de halógeno, alcoxi, carboximetilo, carboxietilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, y -SO₂Me; en donde R², R³ y R⁵ se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, t-butilo, trifluorometilo, trifluoroetilo, metoxi, etoxi, n-propoxilo, i-propoxilo, n-butoxilo, i-butoxilo, y t-butoxilo; en donde R^{4a}-R^{4e} se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, alquilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, alcoxi, y -SO₂Me; en donde R^{6a} y R^{6b} se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo C₁-C₄, o en donde R^{6a} y R^{6b} conjuntamente comprenden =O; en donde R⁷ y R⁸ son hidrógeno, en donde R⁹ se selecciona de hidrógeno, halógeno, metilo, etilo, metoxi, etoxi, carboximetilo y carboxietilo; en donde R¹⁰ se selecciona de alquilo C₁-C₄ y Ar³; y en donde Ar³ se selecciona de:



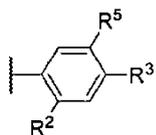


o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

En un aspecto adicional, R¹⁰ es Ar³ seleccionado de:

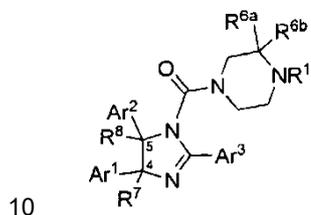


En un aspecto adicional, R¹⁰ es:

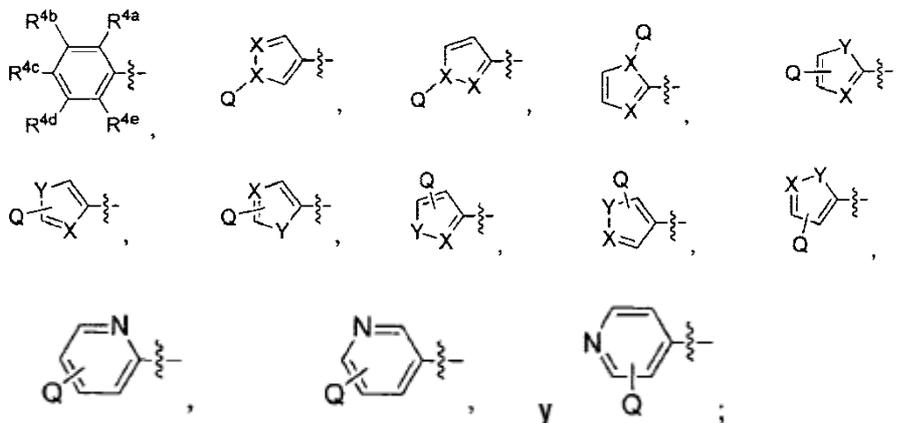


En un aspecto adicional, R¹⁰ es alquilo C₁-C₄.

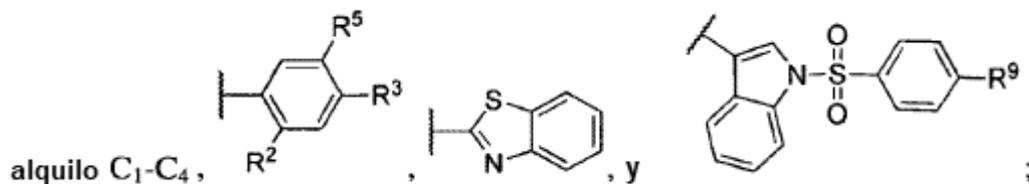
En aspectos adicionales, la invención se refiere a compuestos que tienen la fórmula:



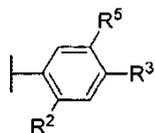
en donde Ar¹ y Ar² se seleccionan independientemente de:



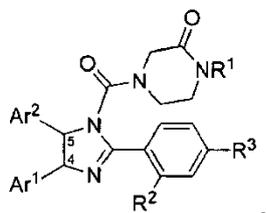
15 en donde cada X se selecciona independientemente de N y CH; en donde cada Y se selecciona independientemente de S y O; en donde cada Q se selecciona independientemente de hidrógeno, halógeno, nitro, y alquilo C₁-C₄; en donde Ar¹ y Ar² son diferentes; en donde Ar¹ y Ar² tienen una relación cis; en donde Ar³ se selecciona de:



- 5 en donde R¹ se selecciona de hidrógeno y alquilo C₁-C₄ y sustituido con 0-2 grupos seleccionados de halógeno, alcoxi, carboximetilo, carboxietilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, y -SO₂Me; en donde R², R³ y R⁵ se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, t-butilo, trifluorometilo, trifluoroetilo, metoxi, etoxi, n-propoxilo, i-propoxilo, n-butoxilo, i-butoxilo y t-butoxilo; en donde R^{4a}-R^{4e} se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, alquilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, alcoxi, y -SO₂Me; en donde R^{6a} y R^{6b} se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo C₁-C₄, o en donde R^{6a} y R^{6b} conjuntamente comprenden =O; en donde R⁷ y R⁸ son hidrógeno; y en donde R⁹ se selecciona de hidrógeno, halógeno, metilo, etilo, metoxi, etoxi, carboximetilo y carboxietilo; o una sal farmacéuticamente aceptable de este.
- 10 En un aspecto adicional, R^{6a} y R^{6b} son ambos hidrógeno. En un aspecto adicional, R^{6a} y R^{6b} conjuntamente comprenden =O. En un aspecto adicional, la estereoquímica absoluta en la posición 4 y 5 es R y S, respectivamente. En un aspecto adicional, la estereoquímica absoluta en la posición 4 y 5 es S y R, respectivamente. En un aspecto adicional, Ar³ es:

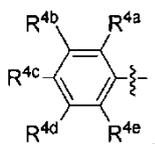


- 15 En aspectos adicionales, los compuestos tienen la fórmula:



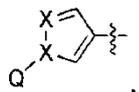
en donde Ar¹ y Ar² se seleccionan independientemente de:

a)

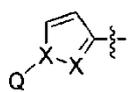


- 20 en donde R^{4a}-R^{4e} se seleccionan independientemente de hidrógeno (-H), halógeno (F, Cl, Br, I), alquilo, alcoxi, trifluorometilo, (-CF₃) metoxi (-OCH₃), y trifluorometoxi (-OCF₃);

b)

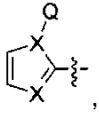


c)

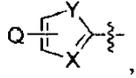


25

d)

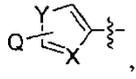


e)

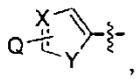


f)

5



g)



h)



10

i)



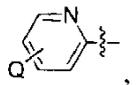
j)



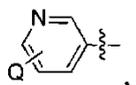
en donde cada X es independientemente N o CH; y en donde cada Y es independientemente de S u O;

15

k)



l)



o

20

m)



25

en donde Q es hidrógeno o alquilo C1-C4; en donde Ar¹ y Ar² son diferentes; en donde R¹ es hidrógeno o alquilo C1-C4; en donde R² es hidrógeno, halógeno, -CH₃, -CF₃, -OCH₃, -OCH(CH₃)₂ o -OC(CH₃)₃; en donde R³ es hidrógeno, halógeno, -CH₃, -CF₃, -OCH₃, -OCH(CH₃)₂ o -OC(CH₃)₃ y en donde la estereoquímica absoluta en la posición 4 y 5 es R y S, respectivamente; o S y R, respectivamente; o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

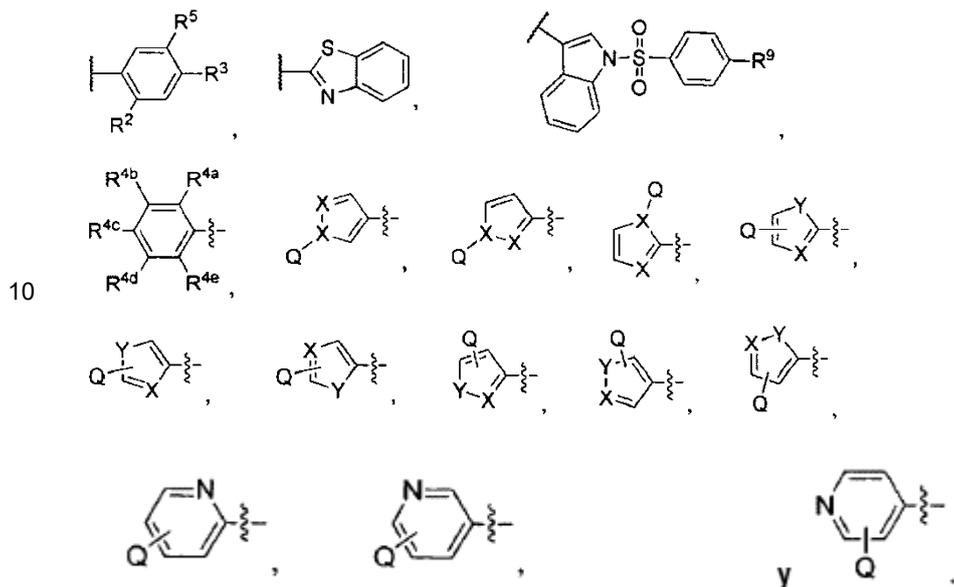
Ar¹ y Ar² son sustituyentes diferentes, y se disponen preferiblemente en una configuración *cis*, o *sin* uno respecto al

En varios aspectos, cada X se selecciona independientemente de N y CH. En un aspecto, X es N. En un aspecto adicional, X es CH. En varios aspectos, cada Y se selecciona independientemente de S y O. En un aspecto, Y es S. En un aspecto adicional, Y es O. En varios aspectos, cada Q se selecciona independientemente de hidrógeno, halógeno, nitro, y alquilo C₁-C₄. Por ejemplo, Q puede seleccionarse de hidrógeno y alquilo.

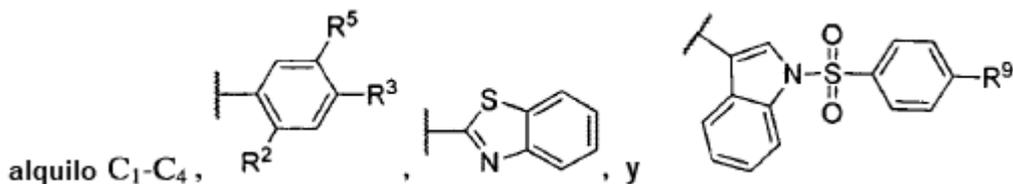
- 5 Ar¹ y Ar² son diferentes. Ar¹ y Ar² tiene una relación cis; esto es, tanto Ar¹ como Ar² están sustituidos en la misma cara del anillo central.

2. Grupos Ar³

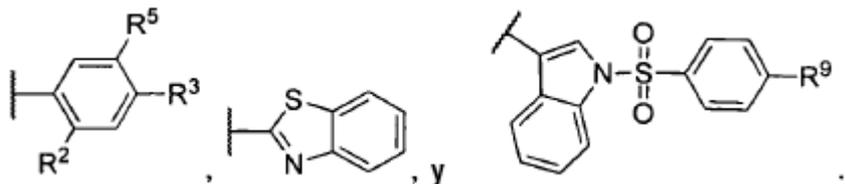
En un aspecto, en donde Ar³ se selecciona de:



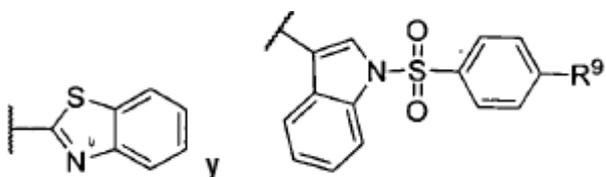
En un aspecto adicional, Ar³ se selecciona de:



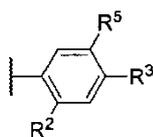
- 15 En un aspecto adicional, Ar³ se selecciona de:



Se contempla que cualquiera de estos grupos de selección puede limitarse adicionalmente, si se desea. Por ejemplo, Ar⁹ puede seleccionarse de:



- 20 Como un ejemplo adicional, Ar³ puede ser:



3. Grupos R1

En un aspecto, R¹ se selecciona de hidrógeno y alquilo C₁-C₄. Por ejemplo, R¹ puede ser hidrógeno. Como un ejemplo adicional, R¹ puede ser metilo, etilo, propilo, o butilo.

- 5 En aspectos adicionales, R¹ está sustituido con 0-2 grupos (p. ej., 0, 1 o 2 grupos) seleccionados de halógeno, alcoxi, carboximetilo, carboxietilo, trifluorometilo, trifluorometoxi y -SO₂Me.

4. Grupos R2

En un aspecto, R² se selecciona de hidrógeno, halógeno, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, t-butilo, trifluorometilo, trifluoroetilo, metoxi, etoxi, n-propoxilo, i-propoxilo, n-butoxilo, i-butoxilo y t-butoxilo.

10 5. Grupos R3

En un aspecto, R³ se selecciona de hidrógeno, halógeno, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, t-butilo, trifluorometilo, trifluoroetilo, metoxi, etoxi, n-propoxilo, i-propoxilo, n-butoxilo, i-butoxilo y t-butoxilo.

6. Grupos R4

- 15 En un aspecto, cada uno de R⁴ se selecciona independientemente de hidrógeno, halógeno, alquilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, alcoxi y -SO₂Me.

7. Grupos R5

En un aspecto, R⁵ se selecciona de hidrógeno, halógeno, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, t-butilo, trifluorometilo, trifluoroetilo, metoxi, etoxi, n-propoxilo, i-propoxilo, n-butoxilo, i-butoxilo y t-butoxilo.

8. Grupos R6

- 20 En un aspecto, cada uno de R⁶ es R^{6a} y R^{6b} se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo C₁-C₄. Por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo y t-butilo. En un aspecto adicional, R^{6a} y R^{6b} conjuntamente comprenden =O.

9. Grupos R7

R⁷ es hidrógeno.

25 10. Grupos R8

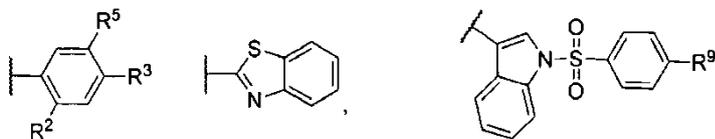
R⁸ es hidrógeno.

11. Grupos R9

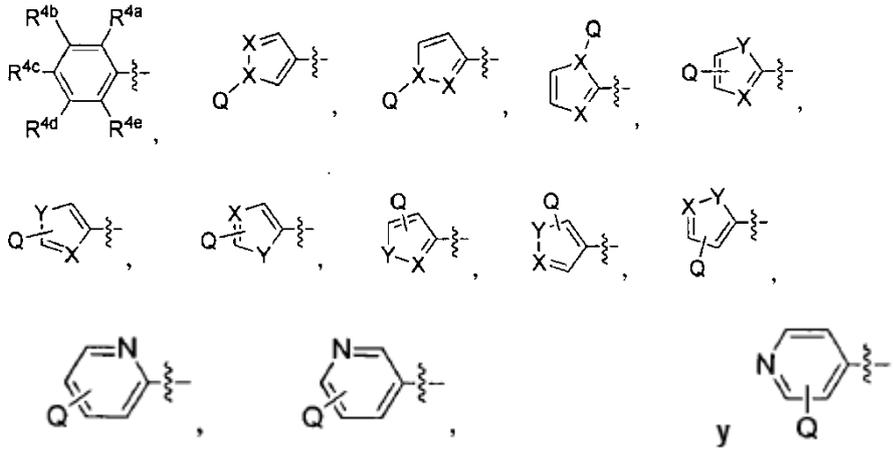
- 30 En un aspecto, R⁹ se selecciona de hidrógeno, halógeno, metilo, etilo, metoxi, etoxi, carboximetilo, y carboxietilo. Por ejemplo, R⁹ puede ser hidrógeno. Como un ejemplo adicional, R⁹ es halógeno, metilo, etilo, metoxi, etoxi, carboximetilo o carboxietilo.

12. Grupos R10

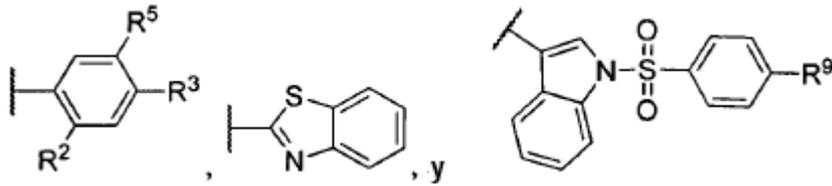
En un aspecto, R¹⁰ se selecciona de alquilo C₁-C₄ y Ar³. En un aspecto adicional, R¹⁰ puede ser alquilo C₁-C₄, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, s-butilo o t-butilo. En un aspecto adicional, R¹⁰ puede ser Ar³, en donde Ar³ se selecciona de:



35

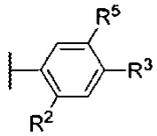


En un aspecto adicional, R¹⁰ es Ar³ seleccionado de:



5

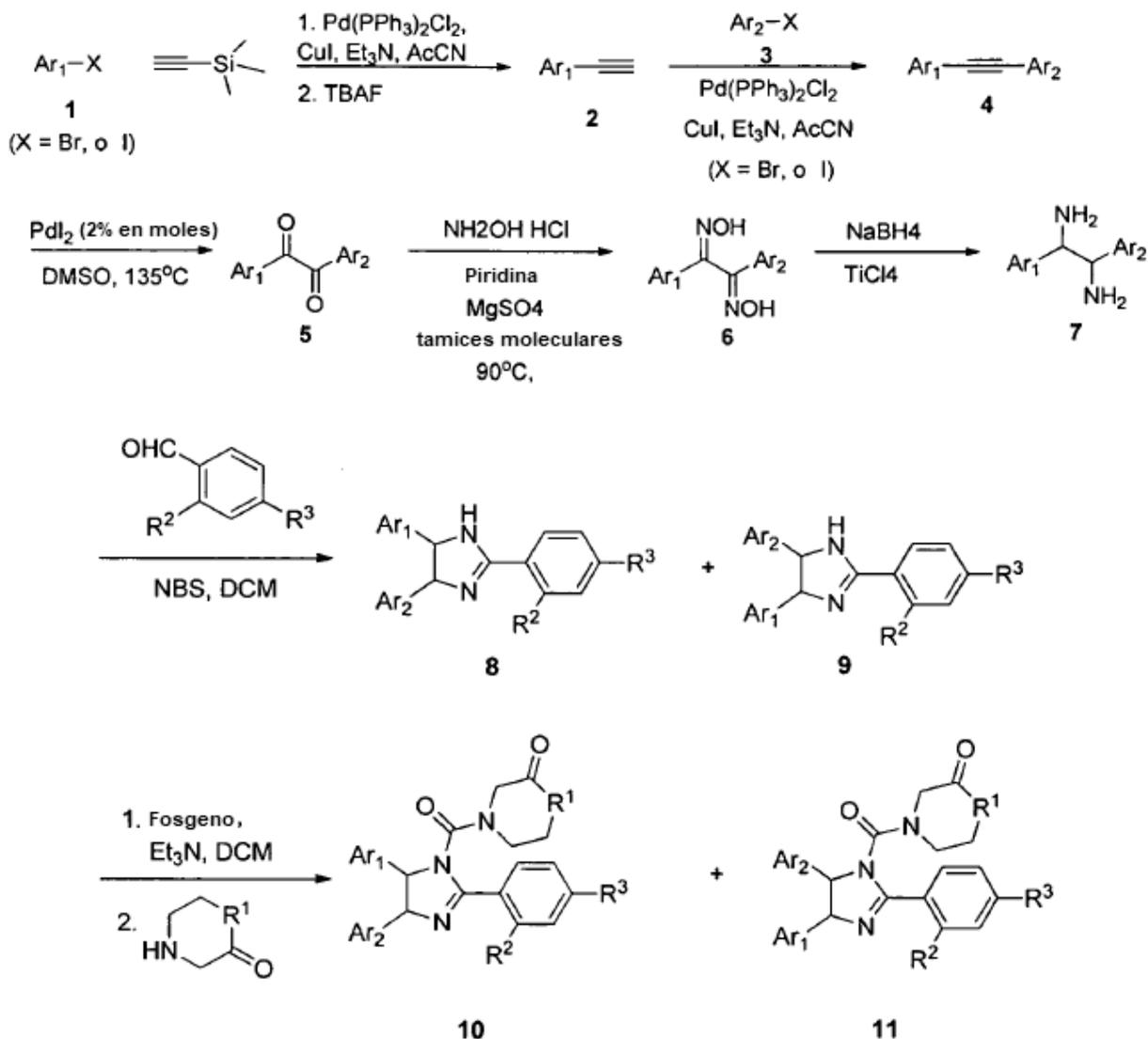
En un aspecto adicional, R¹⁰ es:



En un aspecto adicional, R¹⁰ es alquilo C₁-C₄.

B. Métodos para preparar los compuestos

10 Los compuestos pueden prepararse según el siguiente esquema.



Se añaden trietilamina (exceso), y después trimetilsililacetileno (p. ej., 1,1 equivalentes) a una disolución de haluro de arilo **1**, Pd(PPh₃)₂Cl₂ (cantidad catalítica) y CuI (cantidad catalítica) en un disolvente adecuado, tal como acetonitrilo. La reacción se lleva a cabo preferiblemente bajo una atmósfera inerte, con agitación a una temperatura de aproximadamente 60 °C hasta que se completa la reacción. La mezcla de reacción se enfría entonces hasta temperatura ambiente, seguido de la adición de fluoruro de *tetra-n*-butilamonio (1 equivalente), seguido de agitación a temperatura ambiente. El producto **2** se aísla y se purifica.

El diarilacetileno **4** se prepara mediante el acoplamiento de **2** con haluro de arilo **3**. Se añaden (PPh₃)₂Cl₂ (cantidad catalítica), CuI (cantidad catalítica), trietilamina (exceso), y después el haluro de arilo **3** (ligero exceso) a una disolución de arilacetileno **2** en un disolvente adecuado, tal como acetonitrilo. La reacción se lleva a cabo preferiblemente bajo una atmósfera inerte, con agitación a una temperatura de aproximadamente 60 °C hasta que se completa la reacción. El producto **4** se aísla y se purifica.

El diarilacetileno **4** y PdI₂ (cantidad catalítica), en un disolvente tal como DMSO, se agitan a 135 °C para rendir dicetona **5**. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se añaden piridina, tamices moleculares, sulfato de magnesio anhidro e hidrócloruro de hidroxilamina. Después de agitar a 90 °C, se añade otra parte de hidrócloruro de hidroxilamina a la mezcla de reacción. La mezcla resultante se agita a 90 °C. La dioxima **6** se aísla y se purifica.

Se añade NaBH₄ en partes a una disolución de dioxima **6** en un disolvente adecuado, tal como dimetoxietano. La mezcla de reacción se enfría en un baño de hielo y agua durante 10 mins, y después se añade gota a gota TiCl₄ (exceso), y la mezcla de reacción se agita a 90 °C. La diamina **7** se aísla entonces y puede usarse en la siguiente etapa sin más purificación.

El benzaldehído correspondiente y N-bromosuccinimida se añaden a una disolución de diamina **7** en un disolvente

adecuado, tal como diclorometano. La mezcla se agita a temperatura ambiente hasta que se completa la reacción. El producto crudo se aísla y se purifica para proporcionar una mezcla de dos regioisómeros de dihidroimidazol **8** y **9**.

5 Se añaden gota a gota trietilamina y fosgeno a 0 °C a la mezcla de dihidroimidazol **8** y **9** bajo una corriente de gas inerte. La mezcla resultante se agita a 0 °C durante 30 mins, y después a temperatura ambiente durante 30 mins. La reacción se concentra y se pone bajo alto vacío. El residuo remanente se vuelve a disolver. Se añade trietilamina a esta disolución, y después pierazina-2-ona a 0 °C. La reacción se para por la adición de agua. Los regioisómeros **10** y **11** se aíslan y se purifican. Los isómeros **10** y **11** se separan por cromatografía de fluido supercrítico (columna OD-H).

10 Los compuestos son activos frente a MDM2 y/o MDMX, y tienen generalmente valores de CE₅₀ frente a hMDM2 y/o hMDMX que varían de 10 a 50 micromolar. CE₅₀ se refiere a la concentración del compuesto que se requiere para un 50% de antagonismo o inhibición de hMDM2 o hMDMX. CE₅₀ también se refiere a la concentración de una sustancia que se requiere para un 50% de antagonismo o inhibición de MDM2 o MDMX *in vivo*. La actividad de los compuestos, incluyendo CE₅₀, se determina según los procedimientos discutidos más adelante en la sección de los Ejemplos. Los compuestos pueden tener una actividad equipotente frente a MDM2 o MDMX, o pueden ser selectivos frente a MDMX sobre MDM2.

15 Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos son sales de adición de ácido o sales de adición de base convencionales que retienen la efectividad biológica y propiedades de los compuestos y se forman a partir de ácidos orgánicos o inorgánicos o bases orgánicas o inorgánicas no tóxicos adecuados. Las sales de adición de ácido ejemplares incluyen aquellas derivadas de ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido sulfámico, ácido fosfórico y ácido nítrico, y aquellas derivadas de ácidos orgánicos tales como ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico, ácido metanosulfónico, ácido oxálico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido málico, ácido láctico, ácido fumárico, y semejantes. Las sales de adición de base ejemplares incluyen aquellas derivadas de amonio, potasio, sodio e, hidróxidos de amonio cuaternario, tales como, por ejemplo, hidróxido de tetrametilamonio. La modificación química de un compuesto farmacéutico en una sal es una técnica conocida para obtener estabilidad física y química, higroscopicidad, fluidez y solubilidad mejoradas de los compuestos. Véase, p. ej., H. Ansel et. al., *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems* (6ª Ed. 1995) en las p. 196 y 1456-1457.

20 Las composiciones farmacéuticas comprenden los compuestos en un vehículo farmacéuticamente aceptable. Un vehículo farmacéuticamente aceptable se refiere a disoluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones estériles acuosas o no acuosas, así como a polvos estériles para reconstitución en disoluciones o dispersiones estériles inyectables justo antes de su uso. Los ejemplos de vehículos, diluyentes, disolventes o transportadores acuosos o no acuosos adecuados incluyen agua, etanol, polioles (tales como glicerol, propilen glicol, polietilen glicol y semejantes), carboximetilcelulosa y mezclas adecuadas de estos, aceites vegetales (tales como aceite de oliva) y ésteres orgánicos inyectables tales como oleato de etilo. Los compuestos pueden formularse con vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables, así como con otros adyuvantes y excipientes conocidos según técnicas convencionales tales como las descritas en Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, 19ª Edición, Gennaro, Ed., Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1995.

30 Los compuestos y composiciones farmacéuticas de la invención son útiles para tratar o controlar trastornos proliferativos celulares, en particular, trastornos oncológicos, tales como cáncer. Los compuestos y composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos pueden ser útiles en el tratamiento o control de tumores sólidos, tales como tumores de mama, colon, pulmón y próstata, mediante la acción de restauración de la actividad de p53 mediante la inhibición de MDM2 y/o MDMX.

35 Los ejemplos de trastornos proliferativos celulares para los que pueden ser útiles en su tratamiento los compuestos y composiciones, incluyen, pero no están limitados a, Leucemia, leucemia aguda, leucemia linfocítica aguda, leucemia mielocítica aguda, leucemia mieloblástica, promielocítica, mielomonocítica, monocítica, eritroleucemia, leucemia crónica, leucemia mielocítica crónica (granulocítica), leucemia linfocítica crónica, Policitemia vera, Linfoma, enfermedad de Hodgkin, enfermedad no de Hodgkin, Mieloma múltiple, Macroglobulinemia de Waldenstrom, Enfermedad de cadena pesada, Tumores sólidos, sarcomas y carcinomas, fibrosarcoma, mixosarcoma, liposarcoma, condrosarcoma, sarcoma osteogénico, cordoma, angiosarcoma, endoteliosarcoma, linfangiosarcoma, linfangioendoteliosarcoma, sinovioma, mesotelioma, tumor de Ewing, leiomiomasarcoma, rhabdomiomasarcoma, carcinoma de colon, cáncer pancreático, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de próstata, carcinoma de células escamosas, carcinoma de células basales, adenocarcinoma, carcinoma de las glándulas sudoríparas, carcinoma de las glándulas sebáceas, carcinoma papilar, adenocarcinomas papilares, cistadenocarcinoma, carcinoma medular, carcinoma broncogénico, carcinoma de células renales, hepatoma, carcinoma del conducto biliar, coriocarcinoma, seminoma, carcinoma embrionario, tumor de Wilms, cáncer de cuello uterino, tumor testicular, carcinoma de pulmón, carcinoma de pulmón de células pequeñas, carcinoma de vejiga, carcinoma epitelial, glioma, astrocitoma, meduloblastoma, craneofaringioma, ependimoma, pinealoma, hemangioblastoma, neuroma acústico, oligodendroglioma, menangioma, melanoma, neuroblastoma y retinoblastoma. Para una revisión de dichos trastornos, véase Fishman et al., 1985, *Medicine*, 2ª Ed., J.B. Lippincott Co., Filadelfia).

5 Para tratar o controlar el trastorno proliferativo celular, los compuestos y composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos pueden administrarse a un sujeto que lo necesita, tal como un vertebrado, p. ej., un mamífero, un pez, un pájaro, un reptil. o un anfibio. El sujeto puede ser un ser humano, primate no humano, caballo, cerdo, conejo, perro, oveja, cabra, vaca, gato, cobaya o roedor. El término no indica una edad o sexo particular. Así, se pretende que estén cubiertos los sujetos adultos y recién nacidos, así como los fetos, ya sean macho o hembra. El sujeto es preferiblemente un mamífero, tal como un ser humano. Antes de la administración de los compuestos o composiciones, puede diagnosticarse que el sujeto necesita un tratamiento para un trastorno proliferativo celular, tal como cáncer.

10 Los compuestos o composiciones pueden administrarse al sujeto según cualquier método. Dichos métodos son muy conocidos para los expertos en la técnica e incluyen, pero no están limitados a, administración oral, administración transdérmica, administración por inhalación, administración nasal, administración tópica, administración intravaginal, administración oftálmica, administración intraaural, administración intracerebral, administración rectal, administración sublingual, administración bucal y administración parenteral, incluyendo inyectable tal como administración intravenosa, administración intra-arterial, administración intramuscular y administración subcutánea. La administración puede ser continua o intermitente. Una preparación puede administrarse terapéuticamente; esto es, administrarse para tratar una enfermedad o afección existente. Una preparación también puede administrarse profilácticamente; esto es, administrarse para la prevención de una enfermedad o afección, tal como cáncer.

20 La cantidad o dosificación terapéuticamente efectiva del compuesto puede variar dentro de límites amplios. Dicha dosificación se ajusta a los requerimientos individuales en cada caso particular incluyendo el o los compuestos específicos que se están administrando, la ruta de administración, la afección que se está tratando, así como el paciente que se está tratando. En general, en el caso de la administración oral o parenteral a seres humanos adultos que pesan aproximadamente 70 Kg o más, una dosificación diaria de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 10.000 mg, preferiblemente de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 1.000 mg, sería apropiada, aunque el límite superior puede superarse. La dosificación diaria puede administrarse como una dosis única o en dosis divididas, o para administración parenteral, como una administración por infusión continua. Las composiciones de dosis única pueden contener dichas cantidades o submúltiplos de estas del compuesto o composición para constituir la dosis diaria. La dosificación puede ajustarse por el médico individual en el evento de cualesquiera contraindicaciones. La dosificación puede variar, y puede administrarse en administraciones de una o más dosis diariamente, durante uno o varios días.

30 La descripción describe métodos para preparar los compuestos útiles como imidazoles sustituidos con arilo, que pueden ser útiles en el tratamiento de enfermedades de proliferación celular incontrolada.

35 Los compuestos de esta invención pueden prepararse empleando reacciones como se muestra en los esquemas descritos, además de otras manipulaciones estándar que se conocen en la bibliografía, ejemplificadas en las secciones experimentales o que están claras para un experto en la técnica. La numeración de los sustituyentes como se muestra en los esquemas no se correlaciona necesariamente con la usada en las reivindicaciones y, frecuentemente, por claridad, se muestra un único sustituyente unido al compuesto cuando están permitidos múltiples sustituyentes bajo las definiciones descritas en la presente memoria.

40 Las reacciones usadas para generar los compuestos de esta invención se preparan empleando reacciones como se muestra en los Esquemas de Reacción descritos, además de otras manipulaciones estándar que se conocen en la bibliografía o que conoce un experto en la técnica. Los siguientes ejemplos se proporcionan de manera que la invención pueda entenderse más completamente, son solo ilustrativos, y no deberían considerarse como limitativos.

45 La descripción describe un método para la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad de proliferación celular incontrolada en un mamífero que comprende combinar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto descrito o de un producto de un método descrito con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

La descripción describe el uso de un compuesto descrito o de un producto de un método descrito. En un aspecto adicional, un uso se refiere a la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad de proliferación celular incontrolada en un mamífero. En un aspecto adicional, un uso se refiere al tratamiento de una enfermedad de proliferación celular incontrolada en un mamífero.

50 La descripción describe un kit que comprende un compuesto descrito o un producto de un método descrito y uno o más de al menos un agente que se sabe que incrementa la proliferación celular o riesgo de proliferación celular; al menos un agente que se sabe que disminuye la proliferación celular o riesgo de proliferación celular; al menos un agente que se sabe que trata una enfermedad de proliferación celular incontrolada; o instrucciones para tratar una enfermedad de proliferación celular incontrolada.

55 En un aspecto adicional, el al menos un compuesto o el al menos un producto y el al menos un agente se coformulan. En un aspecto adicional, el al menos un compuesto o el al menos un producto y el al menos un agente se coensavan.

Ejemplos

A. Protocolos experimentales

13. Construcciones de plásmidos y producción de proteínas

El dominio de unión a p53 de MDMX de ratón y humano (aminoácidos 1-185) y MDM2 humano (aminoácidos 1-188) se amplificaron por PCR y se clonaron en el plásmido pGEX-4T1. Se prepararon proteínas de fusión con GST recombinante en células de *Escherichia coli* BL21 (DE3). Los lisados se aclararon mediante centrifugación a 100.000 xg, y el sobrenadante se cargó en una columna de 5 ml GSTrap Fast-Flow (GE Healthcare). Las proteínas se purificaron adicionalmente mediante una columna Mono Q y una columna de filtración en gel S200. Las fracciones de los picos se combinaron y se dializaron frente a disolución salina tamponada con fosfato (pH 7,6) que contenía fluoruro de fenilmetilsulfonilo 2 mM.

14. Ensayos de polarización de la fluorescencia

El ensayo de polarización de la fluorescencia (FP) se llevó a cabo en tampón de ensayo que contenía Tris 10 mM (pH 8,0), NaCl 42,5mM, y 0,0125% Tween 20. El péptido p53 de tipo salvaje (aminoácidos 15-29) fue GSGSSQETFSDLWKLLPEN, y el péptido AAA-p53 mutante fue GSGSSQETFADLAKLAPEN. El ensayo FP se llevó a cabo Rojo Texas 15 nM y GST-MDMX o GST-MDM2 1 μ M. Para el ensayo del inhibidor de MDM2-p53 o MDMX-p53, se preincubaron moléculas pequeñas con la proteína recombinante durante 30 min. El péptido marcado se añadió entonces y se incubó durante 45 min. El ensayo FP se llevó a cabo en microplacas negras de 384 pocillos (Coming Glass). El ensayo FP con péptido p53 marcado con Rojo Texas se analizó usando un lector de placas multimarcaje EnVision con un filtro de excitación a 555 nm, un filtro estático y polarizado a 632 nm, y un espejo dicroico de Rojo Texas para FP. El péptido no marcado competidor y nutlina-3 se usaron como controles positivos y el péptido 53 sustituido con alanina (AAA-p53) se usó como un control negativo.

15. Experimento de perturbación en el desplazamiento químico de RMN

Todos los espectros de HSQC se registraron a 298 K usando espectrómetros de RMN de 600 o 800 MHz Bruker Avance, equipados con sondas criogénicas de resonancia triple TCI de detección $^1\text{H}/^{13}\text{C}$. Las muestras de RMN contenían MDM4 marcado con ^{15}N 0,1 mM formando un complejo con la molécula pequeña, en una relación molar de 1:1, en NaPi 10 mM, NaCl 200 mM, DTT 2mM, 0,01% NaN_3 , 90% $\text{H}_2\text{O}/10\%\text{D}_2\text{O}$ a pH 6,5. Las asignaciones del desplazamiento químico del núcleo de la proteína libre y formando un complejo con SJ558295 se obtuvieron usando bien MDM4 libre marcado con ^{13}C , ^{15}N o formando un complejo con SJ558295 equimolar en presencia de 5% de DMSO deuterado. Las asignaciones del desplazamiento químico del núcleo se obtuvieron usando una estrategia de asignación de resonancia triple estándar mediante el análisis de HSQC bidimensional [^1H , ^{15}N] y HNCA tridimensional, HN(CO)CA, HNCACB y espectros NOESY resueltos de ^{15}N de MDM4 libre. MDM4 formando un complejo bien con el péptido p53 o SJ558295 se asignaron con la ayuda de HNCA tridimensional, HN(CO)CA y espectros NOESY resueltos de ^{15}N del complejo. Todos los espectros se procesaron usando software TOPSPIN NMR y se analizaron usando el programa, de asignación de resonancia asistido por ordenador, CARA. Varias amidas del núcleo no se observaron en el espectro de HSQC de MDM4 libre y se observaron en los espectros del complejo.

16. Protocolos experimentales para el estudio de PK *in vitro*

a. Solubilidad.

El ensayo de solubilidad se llevó a cabo en una estación de trabajo automatizada Biomek FX lab (Beckman Coulter, Inc., Fullerton, CA) usando software μ SOL Evolution (pION Inc., Woburn, MA). El método detallado se describe como sigue. Se añadieron 10 μ L de preparación madre del compuesto 10 mM (en DMSO) a 190 μ L de 1-propanol para preparar la placa madre de referencia. Se mezclaron 5 μ L de esta placa madre de referencia con 70 μ L de 1-propanol y 75 μ L de disolución salina tamponada con citrato fosfato (isotónica) para preparar la placa de referencia y se leyó el espectro de UV (250 nm - 500 nm) de la placa de referencia. Se añadieron 6 μ L de preparación madre del compuesto de ensayo 10 mM a 594 μ L de tampón en una paca de almacenamiento de 96 pocillos y se mezcló. La placa de almacenamiento se selló y se incubó a temperatura ambiente durante 18 horas. La suspensión se filtró entonces a través de una placa de filtro de 96 pocillos (pION Inc., Woburn, MA). Se mezclaron 75 μ L del filtrado con 75 μ L de 1-propanol para preparar la placa de muestra y se leyó el espectro de UV de la placa de muestra. El cálculo se llevó a cabo por software μ SOL Evolution basado en el AUC (área bajo la curva) del espectro de UV de la placa de muestra y la placa de referencia. Todos los compuestos se ensayaron en triplicado.

b. Permeabilidad.

Se llevó a cabo un Ensayo de Permeabilidad en membranas Artificiales Paralelas (PAMPA) con una estación de trabajo automatizada Biomek FX lab (Beckman Coulter, Inc., Fullerton, CA) y el software PAMPA evolution 96 command (pION Inc., Woburn, MA). El método detallado se describe como sigue. Se mezclaron 3 μ L de la preparación madre del compuesto de ensayo 10 μ M en DMSO con 597 μ L de disolución salina tamponada con citrato fosfato (isotónica) para preparar el compuesto de ensayo diluido. Se transfirieron 150 μ L de compuesto de

ensayo diluido a una placa de UV (pION Inc., Woburn, MA) y se leyó el espectro de UV como la placa de referencia. La membrana en sándwich PAMPA precargado (pION Inc., Woburn, MA) se pintó con 4 µL de lípido GIT (pION Inc., Woburn, MA). La cámara aceptora se llenó entonces con 200 µL de ASB (tampón de disolución aceptora, pION Inc., Woburn, MA), y la cámara donante se llenó con 180 µL de compuesto de ensayo diluido. El sándwich PAMPA se ensambló, se puso en la caja Gut y se agitó durante 30 minutos. Se ajustó la Capa de Límite Acuoso a 40 µm para la agitación. Se leyeron el espectro de UV (250-500 nm) del donante y del aceptor. El coeficiente de permeabilidad se calculó usando el software PAMPA evolution 96 command (pION Inc., Woburn, MA) basado en la AUC de la placa de referencia, la placa donante y la placa aceptora. Todos los compuestos se ensayaron en triplicado.

c. Estabilidad en plasma.

Las preparaciones madre de los compuestos eran 10 mM en DMSO. El estándar interno fue warfarina 10 µM en metanol. Se añadieron 1,9 ml de plasma de ratón (Fisher Scientific, no. de catálogo: NC9050370) o plasma humano combinado (Innovative Research Inc., no. de catálogo IPLA-1) a las columnas de 1,4, 7 y 10 de una placa de pocillos profundos de 96 pocillos de 2 ml (pION Inc., MA, #110023); esta fue la placa madre. Se añadieron 1,9 µl de preparación madre de los compuestos a cada pocillo con plasmas y se mezcló bien. Usando una pipeta multicanal, se tomaron 600 µl de las columnas de 1, 4, 7 y 10 y se añadieron en el resto de las columnas (los fluidos en la columna 1 se añadieron a las columnas 2 y 3, la columna 4 en la 5 y 6, y así sucesivamente). A partir de la placa madre, se tomaron 65 µl de cada pocillo y se añadieron a 8 placas de almacenamiento (pION Inc., MA, #110323), cada uno para un punto de tiempo. Las placas de almacenamiento se incubaron entonces a 37 °C y se agitaron a 60 rpm. Se tomaron muestras a los 0 min, 30 min, 1 hr, 2 hr, 4 hr, 8 hr, 24 hr y 48hr. A cada punto de tiempo, se añadieron 195 µl de estándar interno para parar la reacción. Las placas se centrifugaron entonces a 4.000 rpm durante 15 min y el sobrenadante se analizó por UPLC-MS. El compuesto se detectó por SIR y la cuantificación se basó en la relación del área del pico del compuesto de ensayo frente al estándar interno.

d. Estabilidad en fluido gástrico simulado (SGF).

Las preparaciones madre de los compuestos eran 10 mM en DMSO. El estándar interno fue warfarina 10 µM en metanol. Se añadieron 1,4 ml de HCl concentrado (37%), 0,4 g de NaCl y 0,64 g de pepsina a 198 ml de agua DI para preparar SGF (pH 1). Se añadieron 1,9 ml de SGF a las columnas de 1, 4, 7 y 10 de una placa de pocillos profundos de 96 pocillos de 2 ml (pION Inc., MA, #110023); esta fue la placa madre. Se añadieron 1,9 µl de preparación madre de los compuestos a cada pocillo con SGF y se mezcló bien. Usando una pipeta multicanal, se tomaron 600 µl de las columnas de 1, 4, 7 y 10 y se añadieron en el resto de las columnas (los fluidos en la columna 1 se añadieron a las columnas 2 y 3, la columna 4 en la 5 y 6, y así sucesivamente). A partir de la placa madre, se tomaron 65 µl de cada pocillo y se añadieron a 8 placas de almacenamiento (pION Inc., MA, #110323), cada uno para un punto de tiempo. Las placas de almacenamiento se incubaron entonces a 37 °C y se agitaron a 60 rpm. Se tomaron muestras a los 0 min, 30 min, 1 hr, 2 hr, 4 hr, 8 hr, 24 hr y 48hr. A cada punto de tiempo, se añadieron 195 µl de estándar interno para parar la reacción. Las placas se centrifugaron entonces a 4.000 rpm durante 15 min y el sobrenadante se analizó por UPLC-MS. El compuesto se detectó por SIR y la cuantificación se basó en la relación del área del pico del compuesto de ensayo frente al estándar interno.

e. Estabilidad en PBS.

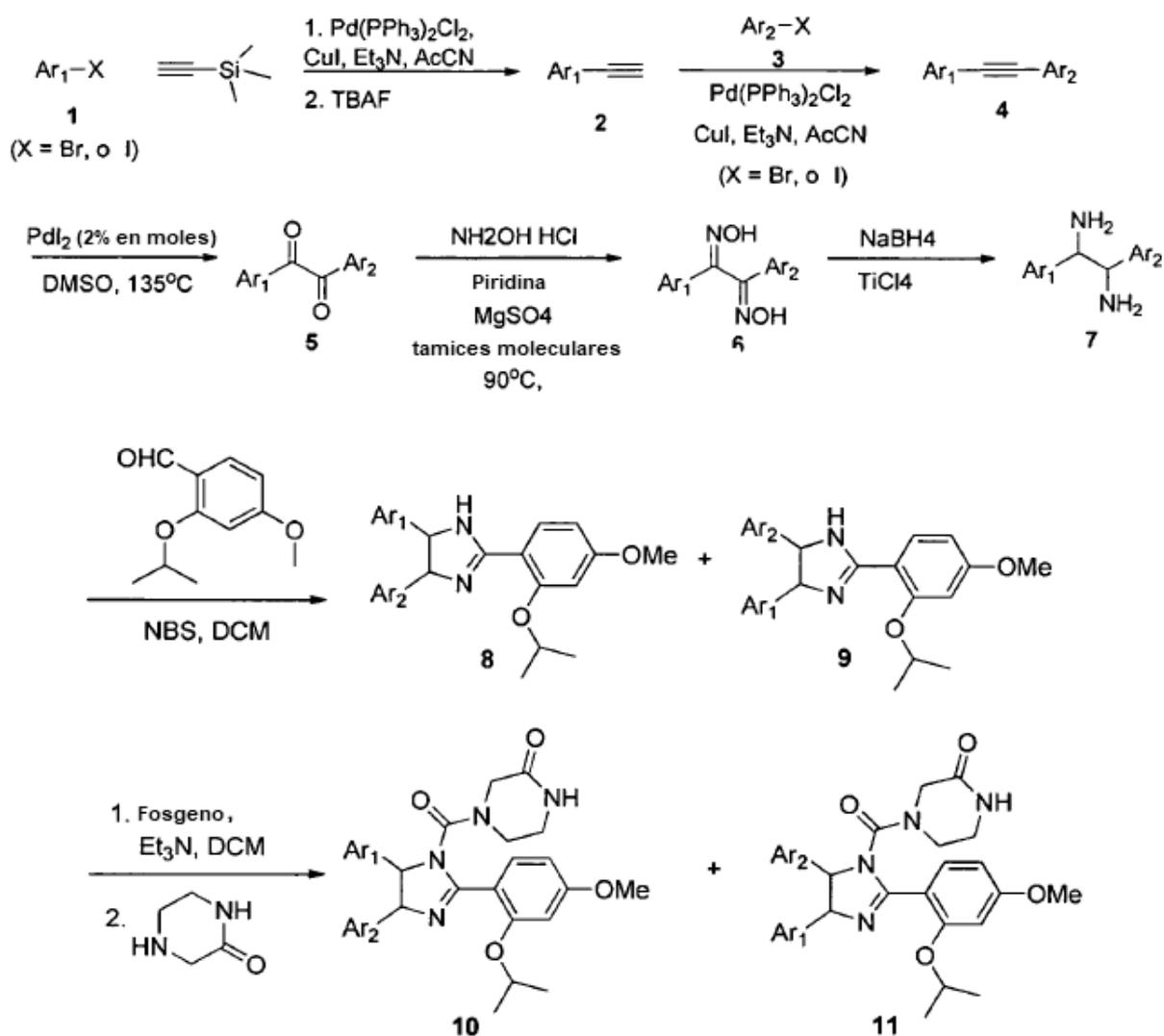
Las preparaciones madre de los compuestos eran 10 mM en DMSO. El estándar interno fue warfarina 10 µM en metanol. Se añadieron 1,9 ml de PBS (Mediatech Inc., Manassas, VA, no. de catálogo 21-040-CM) a las columnas de 1, 4, 7 y 10 de una placa de pocillos profundos de 96 pocillos de 2 ml (pION Inc., MA, #110023); esta fue la placa madre. Se añadieron 1,9 µl de preparación madre de los compuestos a cada pocillo con SGF y se mezcló bien. Usando una pipeta multicanal, se tomaron 600 µl de las columnas de 1, 4, 7 y 10 y se añadieron en el resto de las columnas (los fluidos en la columna 1 se añadieron a las columnas 2 y 3, la columna 4 en la 5 y 6, y así sucesivamente). A partir de la placa madre, se tomaron 65 µl de cada pocillo y se añadieron a 8 placas de almacenamiento (pION Inc., MA, #110323), cada uno para un punto de tiempo. Las placas de almacenamiento se incubaron entonces a 37 °C y se agitaron a 60 rpm. Se tomaron muestras a los 0 min, 30 min, 1 hr, 2 hr, 4 hr, 8 hr, 24 hr y 48hr. A cada punto de tiempo, se añadieron 195 µl de estándar interno para parar la reacción. Las placas se centrifugaron entonces a 4.000 rpm durante 15 min y el sobrenadante se analizó por UPLC-MS. El compuesto se detectó por SIR y la cuantificación se basó en la relación del área del pico del compuesto de ensayo frente al estándar interno.

f. Estabilidad en microsomas de hígado.

Se mezclaron 1,582 mL de microsomas de hígado de ratón (20 mg/mL, ratones hembra CD-1, combinados, Fisher Scientific, #NC9567486) con 0,127 ml de disolución 0,5M de EDTA y 48,3 ml de tampón de fosfato de potasio (0,1M, pH 7,4, 37°C) para preparar 50 ml de disolución de microsomas de hígado de ratón. La disolución de microsomas de hígado humano se preparó con microsomas de hígado humano (50 combinados de sexo mixto, Fisher Scientific # 50-722-516) de la misma manera. Se mezcló 1 volumen de preparación madre del compuesto 10 mM en DMSO con 4 volúmenes de acetonitrilo para preparar preparación madre de los compuestos diluidos 2 mM en DMSO y acetonitrilo. Se añadieron 37,83 µL de preparación madre de los compuestos diluidos a 3 mL de disolución de microsomas de hígado y se agitó con vórtex para preparar la disolución microsomal con compuesto. Se añaden 1 ml

de disolución de microsomas de hígado con compuesto a cada pocillo de una placa de almacenamiento madre (pION Inc., MA, #110323). Todos los compuestos están en triplicado. Los microsomas de hígado de ratón y humanos se ensayaron paralelamente en la misma placa. Se dispensaron 175 μL de cada pocillo de la placa madre en 5 placas de almacenamiento. Para el punto de tiempo de 0 horas, se añadieron 450 μL de estándar interno (warfarina 10 μM en metanol) enfriado previamente (4 $^{\circ}\text{C}$) a la primera placa antes de que empezara la reacción. Se combinaron 5,25 ml de disolución de ensayo de microsomas A (Fisher Scientific, #NC9255727) con 1,05 ml de disolución B (Fisher Scientific, #NC9016235) en 14,7 ml de tampón de fosfato de potasio (0,1 M, pH 7,4). Se añadieron 45 μL de esta disolución A+B a cada pocillo de todas las placas de almacenamiento de 96 pocillos y se mezcló con pipeta brevemente. Las placas se sellaron y todas las placas excepto la placa de 0 hr se incubaron a 37 $^{\circ}\text{C}$, agitadas a una velocidad de 60 rpm. Se tomaron los puntos de tiempo de 0,5 hr, 1 hr, 2 hr y 4 hr. A cada punto de tiempo, se añadieron 450 μL de estándar interno enfriado previamente a la placa para parar la reacción. La placa parada se centrifugó entonces (modelo 5810R, Eppendorf, Westbury, NY) a 4.000 rpm durante 15 minutos. Se transfirieron 150 μL de sobrenadante a una placa de 96 pocillos y se analizó por UPLC-MS (Waters Inc., Milford, MA). Los compuestos y el estándar interno se detectaron por SIR. La relación del log del área del pico (área del pico del compuesto / área del pico del estándar interno) se representó gráficamente frente al tiempo (hr) y se determinó la pendiente para calcular la constante de la tasa de eliminación [$k = (-2,303) \cdot \text{pendiente}$]. La semivida (hr) se calculó como $t(1/2) = 0,693 / k$. El aclaramiento intrínseco se calculó como $CL_{int} = (0,693 / (t(1/2))) \cdot (1 / \text{concentración microsomal en la disolución de reacción}) \cdot (45 \text{ mg de microsomas/gramo de hígado}) \cdot (\text{gramo de hígado/kg p.c.})$, donde la concentración microsomal en la disolución de reacción es 0,5 mg/ml, y gramo de hígado/kg p.c. de ratones hembra CD-1 y humanos son 52 y 20, respectivamente.

17. Síntesis general de los compuestos



A la disolución del haluro de arilo 1 (30 mmoles, 1 equiv.) en 50 mL de acetonitrilo se añadieron $\text{Pd(PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (0,6 mmoles, 0,02 equiv.), CuI (0,9 mmoles, 0,03 equiv.), trietilamina (90 mmoles, 3 equiv.), y después

trimetilsililacetileno (33 mmoles, 1,1 equiv.). La mezcla se desgasificó tres veces. Después de agitar a 60 °C bajo nitrógeno durante 16h, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, seguido de la adición de fluoruro de *tetra-n*-butilamonio (30 mmoles, 1 equiv.). La mezcla se continuó agitando a temperatura ambiente durante 2 horas. Y, después, se añadieron 50 mL de disolución saturada de cloruro de sodio a la mezcla de reacción. Las dos capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con éter dietílico (50 mL x 3). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron en vacío. La purificación del residuo crudo se realizó por cromatografía flash en columna (Biotage SP1, columna de sílice, eluyendo con un gradiente de 1-10% acetato de etilo en hexano) para proporcionar el arilacetileno **2**.

El diarilacetileno **4** se preparó mediante al acoplamiento de **2** y el haluro de arilo **3**. A la disolución de arilacetileno **2** (1 mmol, 1 equiv.) en 10 mL de acetonitrilo se añadieron (PPh₃)₂Cl₂ (0,02 mmoles, 0,02 equiv.), CuI (0,03 mmoles, 0,03 equiv.), trietilamina (3 mmoles, 3 equiv.), y después el haluro de arilo **3** (1,1 mmoles, 1,1 equiv.). La mezcla se desgasificó tres veces y después se agitó a 60 °C bajo nitrógeno durante 16 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, el precipitado se retiró por filtración. El filtrado se concentró. El residuo se purificó entonces por cromatografía flash (Biotage SP1, columna de sílice, eluyendo con acetato de etilo/hexano) para proporcionar el diarilacetileno **4**.

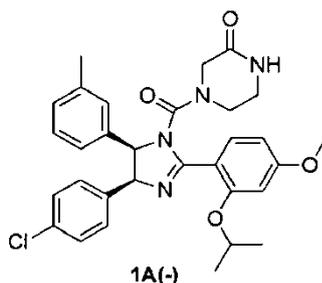
El diarilacetileno **4** (0,66 mmoles, 1 equiv.) y PdI₂ (0,013 mmoles, 0,02 equiv.) en 4 mL de DMSO anhidro se agitaron a 135 °C durante 16 horas para rendir la dicetona **5**. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se añadieron a la mezcla de reacción 4,5 mL de piridina anhidra, 2 g de tamices moleculares de 4 Å, 1,5 g de sulfato de magnesio anhidro e hidrocloreuro de hidroxilamina (4 mmoles, 6 equiv.). Después de agitar a 90 °C durante 16 horas, se añadió otra parte de hidrocloreuro de hidroxilamina (4 mmoles, 6 equiv) a la mezcla de reacción. La mezcla se continuó agitando a 90 °C durante 16h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se retiró el sólido por filtración. El filtrado se concentró. El residuo remanente se purificó entonces por cromatografía flash (Biotage SP1, columna de sílice, eluyendo con acetato de etilo/hexano) para proporcionar la dioxima **6**.

A la disolución de la dioxima **6** (0,3 mmoles, 1 equiv.) en 6 mL de dimetoxietano se añadió NaBH₄ (2,4 mmoles, 8 equiv.) por partes. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y agua durante 10 mins y después de añadió TiCl₄ (1,5 mmoles, 5 equiv.) gota a gota. La mezcla de reacción se volvió verde oscura. Después de agitar a temperatura ambiente durante 16 horas, la mezcla de reacción era una suspensión azul. Se continuó agitando a 90 °C durante 2 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la reacción se paró por la adición de NaOH 1 N hasta que el pH alcanzó un valor de 8. La mezcla se volvió una suspensión blanca. El producto se extrajo con diclorometano 20 mL x 3. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar la diamina **7**. El producto crudo **7** se usó para la siguiente etapa sin más purificación.

A la disolución de la diamina **7** (0,3 mmoles, 1 equiv.) en 5 mL de diclorometano se añadieron 2-isopropoxi-4-metoxibenzaldehído (0,27 mmoles, 0,9 equiv.) y N-bromosuccinimida (0,18 mmoles, 0,6 equiv.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se evaporó y el producto crudo remanente se purificó por cromatografía flash ((Biotage SP1, columna de sílice, eluyendo con un gradiente de 1-10% metanol en diclorometano) para proporcionar la mezcla de dos regioisómeros de dihidroimidazol **8** y **9**.

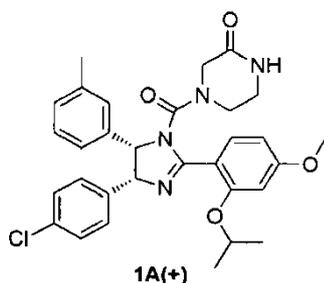
A la mezcla del dihidroimidazol **8** y **9** (0,18 mmoles, 1 equiv.) en 2 mL de diclorometano y trietilamina (0,72 mmoles, 4 equiv.) se añadió fosgeno (0,44 mmoles, 2,5 equiv.) gota a gota a 0 °C bajo una corriente de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 30 mins, y después a temperatura ambiente durante 30 mins. La reacción se concentró y se puso bajo alto vacío durante 1 hora. El residuo remanente se volvió a disolver en 2 mL de diclorometano. A la disolución se añadió trietilamina (0,36 mmoles, 2 equiv.), y después pierazin-2-ona en 1 mL de diclorometano a 0 °C. La mezcla se dejó agitando a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se paró por la adición de 1 mL de agua. La capa acuosa se extrajo con diclorometano 2 mL x 3. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar el producto crudo. La purificación se realizó en HPLC de fase inversa de Waters (columna C18, fase móvil: agua con ácido fórmico al 0,1 % y metanol con ácido fórmico al 0,1%) para rendir la mezcla de dos regioisómeros **10** y **11**. Dos regioisómeros y dos enantiómeros se separaron por SFC (columna OD-H).

a. 4-((4S,5R)-4-(4-clorofenil)-2-(2-isopropoxi-4-metoxifenil)-5-(m-tolil)-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-carbonil)piperazin-2-ona

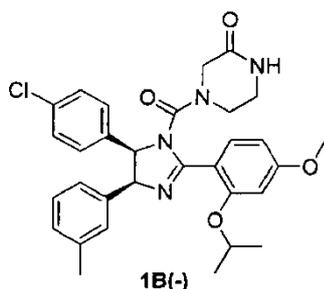


50

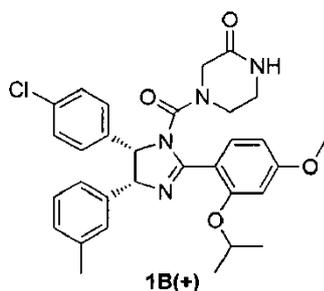
b. **4-((4R,5S)-4-(4-clorofenil)-2-(2-isopropoxi-4-metoxifenil)-5-(m-tolil)-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-carbonil)piperazin-2-ona**



5 c. **4-((4S,5R)-5-(4-clorofenil)-2-(2-isopropoxi-4-metoxifenil)-4-(m-tolil)-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-carbonil)piperazin-2-ona**



d. **4-((4R,5S)-5-(4-clorofenil)-2-(2-isopropoxi-4-metoxifenil)-4-(m-tolil)-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-carbonil)piperazin-2-ona**



10 **18. Protocolos experimentales para la síntesis de análogos**

a. Procedimiento para sintetizar 2-isopropoxi-4-metoxibenzaldehído 11

A la disolución de 2-hidroxi-4-metoxibenzaldehído **10** (6,6 mmoles, 1 equiv.) y 2-yodopropano (7,23 mmoles, 1,1 equiv.) en 7 mL de DMF se añadió K_2CO_3 (26,3 mmoles, 4 equiv.). La reacción se agitó a 45 °C durante 18h. Al día siguiente, se añadieron 5 mL de DCM, el sólido se retiró por filtración y se lavó el sólido dos veces con DCM. El filtrado se lavó con agua. Y, después, la capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, y se concentró. Los residuos remanentes se purificaron por Biotage SP1:0-20% EtOAc en hexano sobre 7 VC, 20% EtOAc en hexano sobre 5 VC.

b. Procedimiento general para sintetizar 1-((fenilo sustituido en 4)sulfonil)-1H-indol-3-carbaldehído 14

A la disolución de 1H-indol-3-carbaldehído **12** (0,69 mmoles, 1 equiv.) en 3 mL de DMF se añadió K_2CO_3 (2,07 mmoles, 3 equiv.) La mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche (alrededor de 16 horas). Y, después, se añadió cloruro de sulfonilo **13** (1,033 mmoles, 1,5 equiv.) a la mezcla de reacción. La reacción se dejó agitando a temperatura ambiente o a 60 °C durante 1h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se añadieron 5 mL de EtOAc y se lavó con NaCl saturado. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, y se concentró. Los residuos remanentes se purificaron por Biotage SP1: 0-30% EtOAc en hexano sobre 7 VC, 30% EtOAc en hexano sobre 10 VC.

c. Procedimiento general para sintetizar diarilacetileno 3.

A la disolución de acetileno de arilo **1** (30 mmoles, 1 equiv.) y haluro de arilo **2** (30 mmoles, 1 equiv.) en 50 mL de acetonitrilo se añadieron $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (0,6 mmoles, 0,02 equiv.), CuI (0,9 mmoles, 0,03 equiv.), trietilamina

(90 mmoles, 3 equiv.). La mezcla se desgasificó tres veces. Cuando se aplicó yoduro de arilo como un material de partida, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16h. De otra forma, se usó el bromuro de arilo como un material de partida seguido de agitación a 60 °C durante 16 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, el precipitado se retiró por filtración. El filtrado se concentró. El residuo se purificó entonces por cromatografía flash (Biotage SP1, columna de sílice, eluyendo con acetato de etilo/hexano) para proporcionar el diarilacetileno **3**.

d. Procedimiento general para sintetizar 1,2-diaril-1,2-diamino entano **6**.

El diarilacetileno **3** (12,8 mmoles, 1 equiv.) se disolvió en 60 mL de acetona. La disolución de **3** se transfirió entonces a la disolución acuosa de KMnO₄ (26,9 mmoles, 2,1 equiv.), NaHCO₃ (7,68 mmoles, 0,6 equiv.) y MgSO₄ (25,6 mmoles, 2,0 equiv.) en 40 mL de H₂O. Después de agitar a 40 °C durante 30-60 min, la mezcla de reacción se paró por la adición de disolución acuosa saturada de Na₂S₂O₃. La dicetona deseada se extrajo con EtOAc (60 mL×3). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄, y se concentraron en vacío. El producto crudo **4** se usó para la siguiente etapa sin más purificación.

La suspensión de dicetona **4** (10,2 mmoles, 1 equiv.) y NH₂OH·HCl (61 mmoles, 6 equiv.) en 30 mL de EtOH anhidro y 7 mL de piridina anhidra (87 mmoles, 8,5 equiv.) se puso a reflujo a 90 °C durante 1-3 días. La reacción se monitorizó por LCMS hasta que más del 90% de la dicetona se convirtió en la dioxima **5** correspondiente. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente seguido de la adición de 10 mL de HCl 2 N. El producto se extrajo con EtOAc (60 mL×3). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄, y se concentraron en vacío. El residuo remanente se purificó entonces por cromatografía flash (Biotage SP1, columna de sílice, eluyendo con acetato de etilo/hexano) para proporcionar la dioxima **5**.

A la disolución de la dioxima **5** (8,6 mmoles, 1 equiv.) en 35 mL de dimetoxietano se añadió NaBH₄ (35 mmoles, 4 equiv.) por partes. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y agua durante 10 mins y después de añadió TiCl₄ (19 mmoles, 2,2 equiv.) gota a gota. Después de agitar a 0 °C durante 30 min y a temperatura ambiente durante 1 hora, la mezcla de reacción se continuó agitando a 90 °C durante 6 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la reacción se paró por la adición de 10 mL de HCl 2 N y 20 mL de H₂O a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que no hubo burbujas. La capa acuosa era morada. La capa acuosa separada se neutralizó entonces por la adición de HCl 2N NaOH hasta que el pH alcanzó un valor de 8,0. La mezcla se agitó toda la noche y se volvió una suspensión blanca. El producto se extrajo con EtOAc 60 mL x 3. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄, y se concentraron para proporcionar la diamina **6**. El producto crudo **6** se usó para la siguiente etapa sin más purificación.

e. Procedimiento general para sintetizar análogos de nutlina-3a, 4-[4,5-diaril-2-(2-isopropoxi-4-metoxifenil)-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-carbonil]-piperazin-2-ona.

A la disolución de la diamina **6** (0,15 mmoles, 1 equiv.) en 3 mL de diclorometano se añadieron el aldehído **7** (0,15 mmoles, 1 equiv., se aplicaron aquí el aldehído **11** y **14** respectivamente) y N-bromosuccinimida (0,15 mmoles, 1 equiv.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se evaporó y el producto crudo remanente se purificó por cromatografía flash ((Biotage SP1, columna de sílice, eluyendo con un gradiente: diclorometano sobre 3 VC, y 0-10% metanol en diclorometano sobre 10 VC, 10% metanol en diclorometano sobre 5 VC) para proporcionar la mezcla de dos regioisómeros de dihidro imidazol **8**.

A la mezcla de dihidro-imidazol **8** (0,9 mmoles, 1 equiv.) y trifosgeno (0,118, 1,3 equiv.) en 2 mL de diclorometano se añadió trietilamina (0,455 mmoles, 5 equiv.) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 15 min y después a temperatura ambiente durante 1 hora, seguido de la adición de piperazin-2-ona sólida (0,18 mmoles, 2 equiv.). La mezcla se dejó agitando a temperatura ambiente durante 2-16 horas. La reacción se monitorizó por LCMS hasta que se completó la conversión. La reacción se paró por la adición de 1 mL de agua. La capa acuosa se extrajo con diclorometano 2 mL x 3. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar el producto crudo. La purificación se realizó en HPLC de fase inversa de Waters (columna C18, fase móvil: agua con ácido fórmico al 0,1 % y metanol con ácido fórmico al 0,1%) para rendir la mezcla de dos regioisómeros **9**. La mezcla de regioisómeros **9** se separó adicionalmente por SFC (columna OD-H) con el fin de proporcionar enantiómeros.

19. Método para HPLC preparativa/UV

El metanol y ácido fórmico de grado LC-MS chromasolv se obtuvieron de Sigma-Aldrich (St. Louis, MO). Se usó agua Milli-Q que es un agua de grado de laboratorio ultrapura en la fase móvil acuosa.

La separación cromatográfica se realizó en una columna Xbridge OBD C18 5 µm, de 30 x 50 mm usando un sistema de cromatografía líquida de alto rendimiento de waters. Los datos se adquirieron usando Masslynx v. 4.1. Esto estaba acoplado con un detector de matriz de fotodiodos de waters, que adquirió los datos de UV de 230-500 nm. La velocidad de flujo total fue 20 mL/min. La fase móvil A fue ácido fórmico al 0,1% en H₂O MilliQ; mientras la fase móvil B fue ácido fórmico al 0,1% en metanol. La columna de HPLC se mantuvo a 20 °C y el programa de gradientes fue como se lista a continuación:

HPLC Método A: empezó a 20% de B (ácido fórmico al 0,1% en metanol), mantenido durante 1 min, cambiado a 40% de B durante 2 min, a 50 % de B durante 4 minutos, a 65% de B durante 15 min, después 95% de B durante 3min, mantenido durante 4 minutos, después a 20% de B durante 1 minuto.

5 **HPLC Método B:** empezó a 5% de B (ácido fórmico al 0,1% en metanol), mantenido durante 1 min, cambiado a 40% de B durante 2 min, a 55 % de B durante 19 minutos, después 95% de B durante 3min, mantenido durante 4 minutos, después a 5% de B durante 1 minuto.

HPLC Método C: empezó a 20% de B (ácido fórmico al 0,1% en metanol), mantenido durante 1 min, cambiado a 65% de B durante 1 min, a 85 % de B durante 13 minutos, a 95% de B durante 1 min, mantenido durante 3 minutos, después a 20% de B durante 1 minuto.

10 **HPLC Método D:** empezó a 20% de B (ácido fórmico al 0,1% en metanol), mantenido durante 1 min, cambiado a 70% de B durante 1 min, a 85 % de B durante 13 minutos, a 95% de B durante 1min, mantenido durante 3 minutos, después a 20% de B durante 1 minuto.

20. Método para SFC preparativa/UV

15 El metanol y ácido fórmico de grado LC-MS chromasolv se obtuvieron de Sigma-Aldrich (St. Louis, MO). La separación cromatográfica se realizó en una columna Chiralcel ODH de 2cm x 25 mm (Daicel chemical Ind, LTD) usando un sistema de Cromatografía de Fluido Supercrítico Berger Auto Prep (Mettler Toledo). Esto estaba acoplado con un detector de matriz de fotodiodos, que adquirió los datos de UV de 240 nm. La velocidad de flujo total fue
20 50 mL/min. El disolvente de la fase móvil fue CO₂, mientras el modificador del disolvente fue metanol. La columna ODH se mantuvo a 35 °C y el programa del modificador del disolvente se lista a continuación:

SFC Método A: empezó a 5% de Metanol, cambió a 50% de metanol a una velocidad de 5 mL/min, mantenido durante 2,6 min, después a 10% de metanol a una velocidad de 99 mL/min.

25 **SFC Método B:** empezó a 5% de Metanol, cambió a 20% de metanol a una velocidad de 3 mL/min, mantenido durante 8 min, a 40% de metanol a una velocidad de 5 mL/min, mantenido durante 2,7 min, después a 10% de metanol a una velocidad de 99 mL/min.

SFC Método C: empezó a 10% de Metanol, cambió a 20% de metanol a una velocidad de 3 mL/min, mantenido durante 15 min, a 50% de metanol a una velocidad de 99 mL/min, mantenido durante 0,96 min, después a 10% de metanol a una velocidad de 99 mL/min.

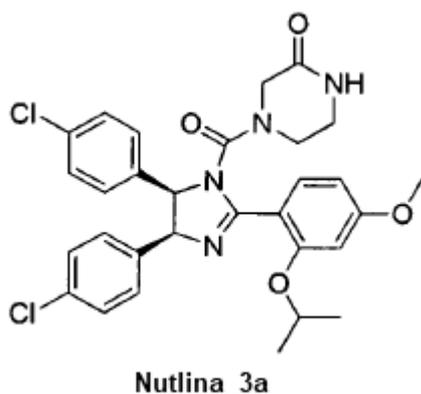
30 **SFC Método D:** empezó a 30% de Metanol, cambió a 50% de metanol a una velocidad de 2,5 mL/min, mantenido durante 3 min, a 70% de metanol a una velocidad de 99 mL/min, mantenido durante 1,39 min, después a 30% de metanol a una velocidad de 99 mL/min.

35 **SFC Método E:** empezó a 35% de Metanol, cambió a 50% de metanol a una velocidad de 2,5 mL/min, mantenido durante 5 min, a 70% de metanol a una velocidad de 99 mL/min, mantenido durante 1,39 min, después a 30% de metanol a una velocidad de 99 mL/min.

SFC Método F: empezó a 8% de Metanol, cambió a 13% de metanol a una velocidad de 3,0 mL/min, mantenido durante 7,79 min, a 50% de metanol a una velocidad de 9,15 mL/min, mantenido durante 0,3 min, a 50% de metanol a una velocidad de 99 mL/min, mantenido durante 0,8 min, después a 10% de metanol a una velocidad de 99 mL/min.

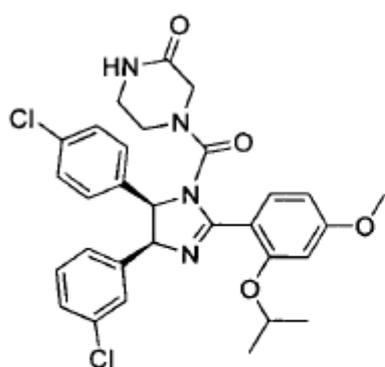
40 B. Evaluación de la actividad inhibidora frente a MDMX

La actividad de los compuestos se comparó con la actividad de Nutlina, que se muestra a continuación.

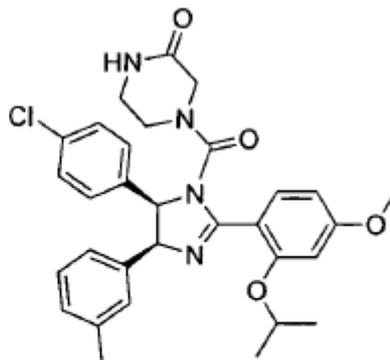


La Figura 1 muestra curvas de unión competitiva de cuatro isómeros de **1** frente a hMDMX (Figura 1A) y hMDM2 (Figura 1B). La CE_{50} se proporcionó en μM . La estereoquímica de cada isómero se asignó sobre la base de la rotación óptica comparada con la de Nutlina-3a ($[\alpha] = -151,7^\circ$ en Metanol, $18,5^\circ\text{C}$).

- 5 Se habían seleccionado dos análogos de nutlina, SJ558295 y SJ558304, como candidatos diana en términos de su actividad inhibitoria frente a MDMX en el ensayo de polarización de la fluorescencia (FP). Para una evaluación adicional con estos compuestos diana, se llevaron a cabo varios estudios pre-in vivo tales como propiedad físico-química y estabilidad metabólica y su resultado se lista en la Tabla 1. Ambos análogos poseían perfiles de PK *in vitro* razonables con un nivel μM del valor de CI_{50} frente a MDMX en el ensayo FP de manera que se realizó una
- 10 evaluación biológica adicional y modificación química para optimizar esta serie de moléculas de imidazolina como inhibidores potentes de MDMX.



SJ000558295
 FP CI_{50} (hMDM2) = 9,1 μM
 FP CI_{50} (hMDMX) = 9,0 μM



SJ000558304
 FP CI_{50} (hMDM2) = 14,4 μM
 FP CI_{50} (hMDMX) = 9,0 μM

TABLA 1. DATOS PARA EL ESTUDIO DE PK *IN VITRO*

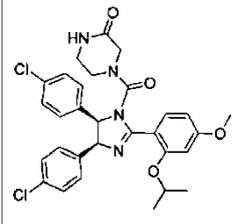
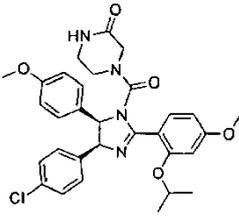
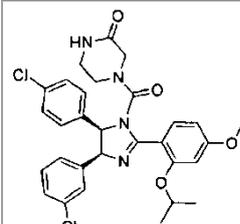
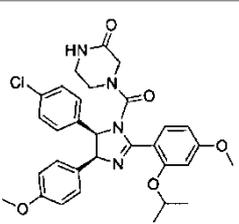
	SJ000558295	SJ000558304
uSOL pH7,4 (uM)	37,8	57,4
uSOL pH3 (uM)	72,7	66,7
PAMPA pH7,4 (10-6cm/s)	694,1	867,2
%R pH7,4	78	79
PAMPA pH3 (10-6cm/s)	222,4	72,1

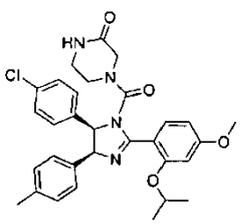
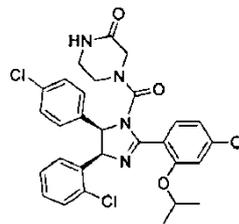
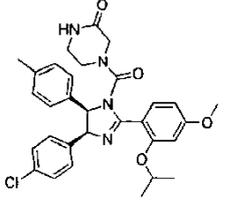
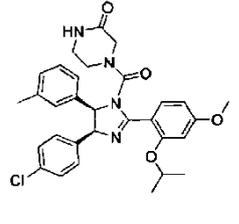
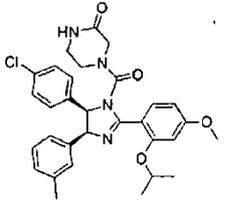
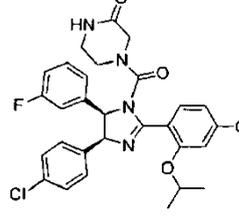
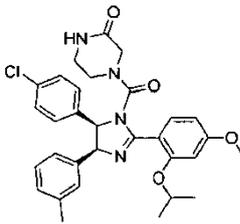
	SJ000558295	SJ000558304
%R pH3	76	42
microsomos de hígado de ratón t(1/2) (hr)	2,17	0,73
microsomos de hígado de ratón CLint' (ml/min/kg)	24,9	73,9
microsomos de hígado humano t(1/2) (hr)	1,72	1,46
microsomos de hígado humano CLint' (ml/min/kg)	12,1	14,2
estabilidad en plasma de ratón t(1/2) (hr)	>48	>48
estabilidad en plasma humano t(1/2) (hr)	>48	>48
estabilidad en PBS pH7,4 t(1/2) (hr)	>48	>48
estabilidad en SGF t(1/2) (hr)	30,13	>48

Para verificar adicionalmente si los compuestos activos identificados a partir del ensayo primario FP pueden disrumpir MDMX-p53 o no, se usó un ensayo basado en RMN para definir las regiones de unión mediante la medición del nivel de perturbaciones en el desplazamiento químico de ¹H y ¹⁵N en los residuos de la proteína MDM4. Como un método alternativo para detectar la unión de moléculas pequeñas a MDM4, se midieron los espectros 2D [¹⁵N, ¹H] de HSQC. Las perturbaciones en el desplazamiento químico observadas en estos experimentos identifican los residuos de MDM4 que están implicados directamente en la unión de moléculas pequeñas. Las estructuras codificadas de MDM4 que representan el grado de perturbación en el desplazamiento químico con varios análogos de nutlina y los datos para SJ558295 se muestran en la Fig 2.

- 5
- 10 Según el resultado del ensayo de unión basado en RMN, los derivados prometedores que se confirmó que se unían a MDMX se listan en la Tabla 2.

TABLA 2. ANÁLOGOS QUE SE CONFIRMÓ QUE SE UNÍAN A MDM4 POR CRIBADO POR RMN

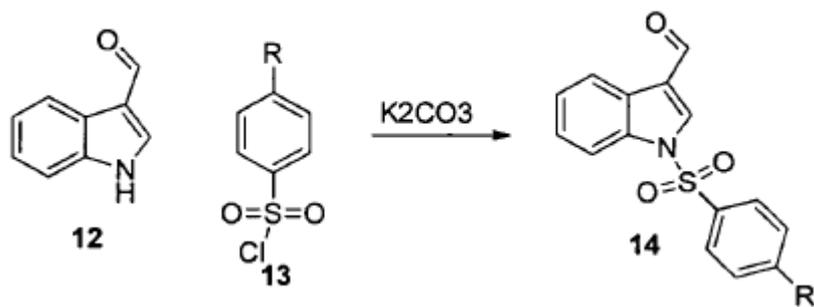
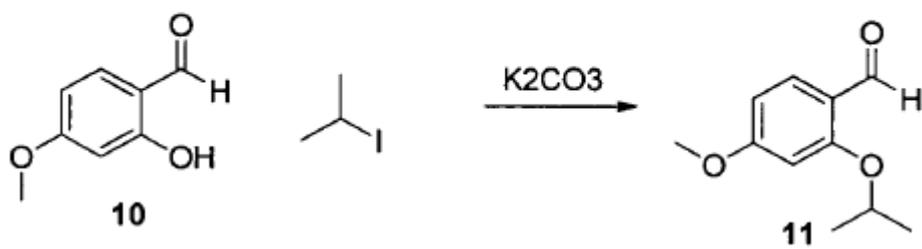
Número SJ	Estructura	Número SJ	Estructura
Nutlina 3a		SJ558299-1	
SJ558295-1		SJ558300-1	

Número SJ	Estructura	Número SJ	Estructura
SJ560615-1		SJ558302-1	
SJ560616-1		SJ558303-1	
SJ558304-1		SJ558306-1	
SJ558305-1			

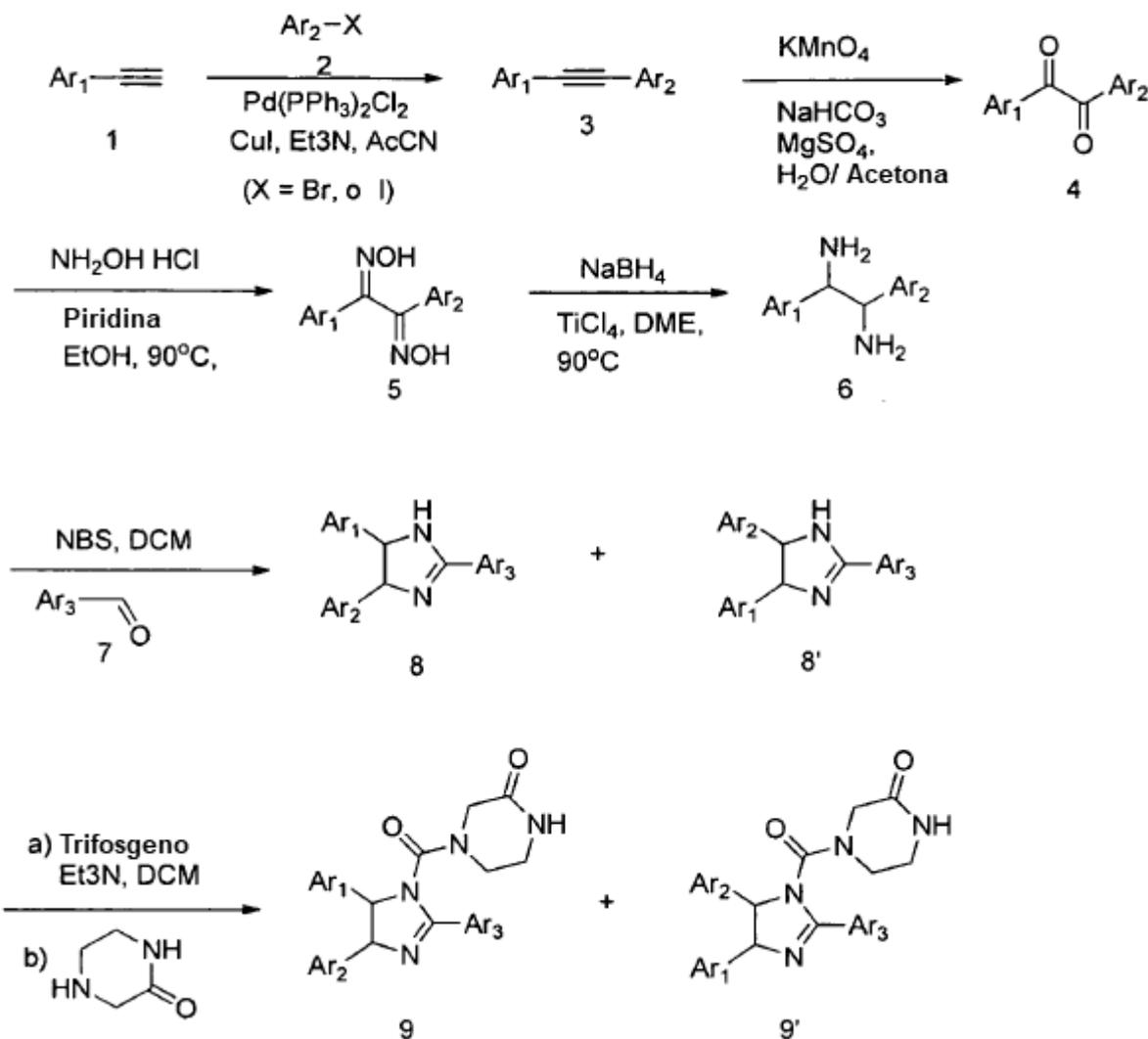
Sobre la base de los datos prometedores del ensayo de polarización de la fluorescencia (FP) y de RMN para nutlina-3a y sus análogos, se aplicó una estrategia sintética paralela para generar una biblioteca centrada en imidazolina mediante la modificación de los grupos Ar1, Ar2 y Ar3 para optimizar la afinidad de unión a MDMX con varios grupos arilo sustituidos en la figura 3 usando los esquemas 1 y 2.

5

Esquema General 1



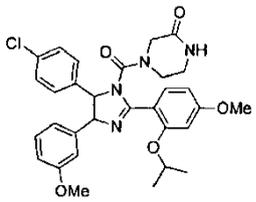
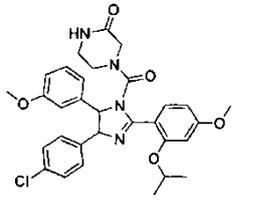
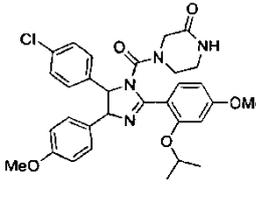
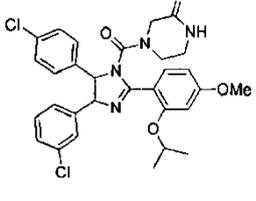
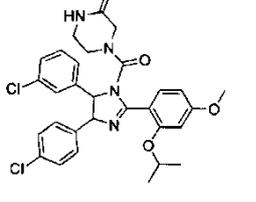
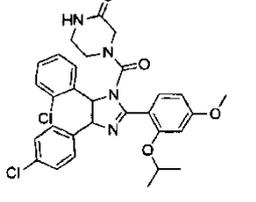
Esquema General 2



5 Para preparar la biblioteca centrada en el soporte el imidazolina mediante una estrategia sintética paralela, fue necesario preparar dos tipos de bloques de construcción de la biblioteca, aldehídos (7) y diaril diaminas vecinas (6), con diversidad estructural. El bloque de construcción de los aldehídos funcionalizados (Fig. 4a) se preparó por ambas síntesis a través del esquema 1 y adquiriendo reactivos comerciales. Por otra parte, los varios bloques de construcción de diamina sustituida con arilo (Fig. 4b) se sintetizaron a través del esquema general 2.

10 La condensación de los aldehídos y las diaminas seguida de la introducción de piperazina carbonilo en el nitrógeno de la imidazolina generó alrededor de 160 compuestos en la biblioteca y sus análogos representativos que se prepararon mediante la estrategia sintética paralela listada en la Tabla 3 para los compuestos ensayados frente al ensayo FP y en la Tabla 4 para los análogos totales preparados.

TABLA 3. ANÁLOGOS DE IMIDAZOLINA ENSAYADOS FRENTE AL ENSAYO FP CON SUS MÉTODOS DE PURIFICACIÓN

Num_SJ	Estructura	Ensayo Cl ₅₀ (uM)	FP	hMDMX	Purificación	
					Método SFC	Método HPLC
SJ000558297-2		39,4			A	A
SJ000558298-1		2,0			A	A
SJ000558300-1		>40			B	B
SJ000558295-1		9,0			A	A
SJ000558296-1		15,6				A
SJ000558301-1		>40			C	B

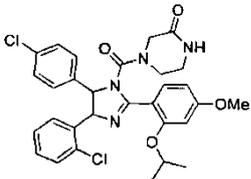
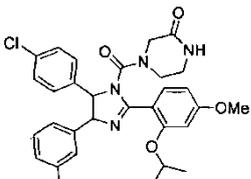
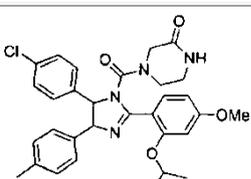
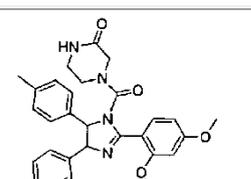
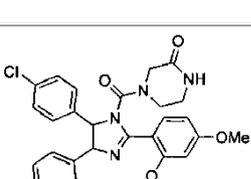
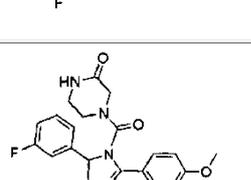
Num_SJ	Estructura	Ensayo CI ₅₀ (uM)	FP	hMDMX	Purificación	
					Método SFC	Método HPLC
SJ000558302-1		9,1			C	B
SJ000558304-1		9,0			C	B
SJ000560615-1		>40				B
SJ000560616-1		25				B
SJ000558305-1		19,4			C	B
SJ000558306-1		9,7			C	B

TABLA 4. ESTRUCTURAS DE 160 ANÁLOGOS DE IMIDAZOLINA SNTETIZADOS MEDIANTE LA ESTRATEGIA PARALELA

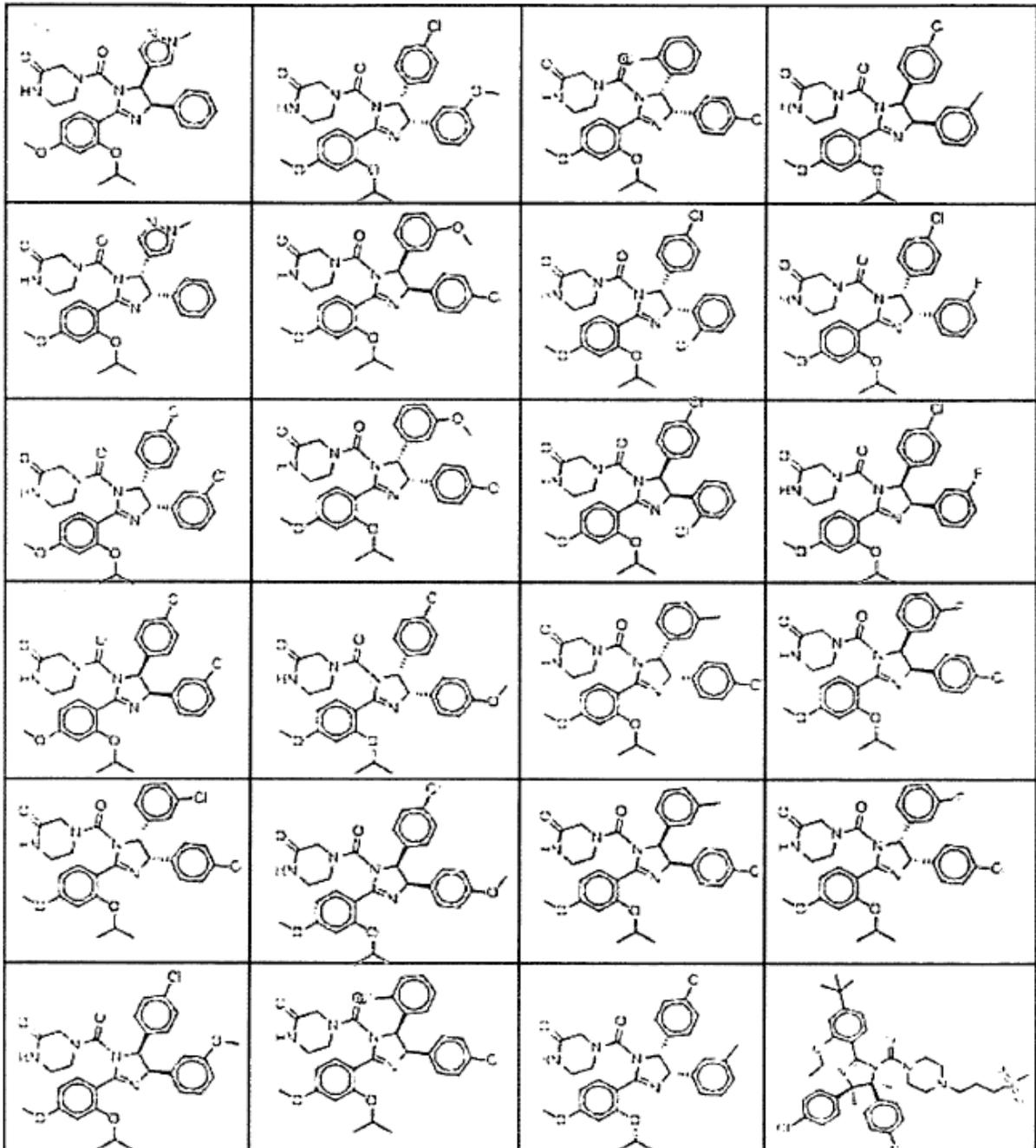


TABLA 4. CONTINUACIÓN

TABLA 4. CONTINUACIÓN

TABLA 4. CONTINUACIÓN

TABLA 4. CONTINUACIÓN

TABLA 4. CONTINUACIÓN

TABLA 4. CONTINUACIÓN

Referencias

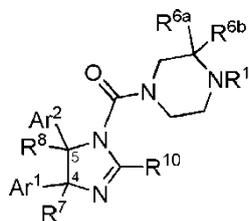
1. Patente U.S. No. 6.617.346 de Kong et al.
2. Patente U.S. No. 6.734.302 de Kong et al.
- 5 3. Patente U.S. No. 7.132.421 de Fotouhi et al.
4. Patente U.S. No. 7.425.638 de Haley et al.
5. Publicación de Patente U.S. No. 2005/0282803 de Haley et al.

6. Publicación de Patente U.S. No. 2005/0288287 de Fotouhi et al.
7. Publicación de Patente U.S. No. 2006/0211693 de Fotouhi et al.
8. Publicación de Patente U.S. No. 2007/0129416 de Ding et al.
9. Publicación de Patente U.S. No. 2007/0167437 de Fotouhi et al.
- 5 10. Vassilev, Lyubomir T., et al., "In Vivo Activation of the p53 Pathway by Small-Molecule Antagonists of MDM2," Science 303, 844 (2004).
11. Laurie, Nikia A., et al., "Inactivation of the p53 pathway in retinoblastoma," Nature 444 (noviembre, 2006).
12. Reed, Damon, et al., "Identification and Characterization of the First Small Molecule inhibitor of MDMX, The Journal of Biological Chemistry 285, No. 14, 10786-10796 (2 de abril, 2010).

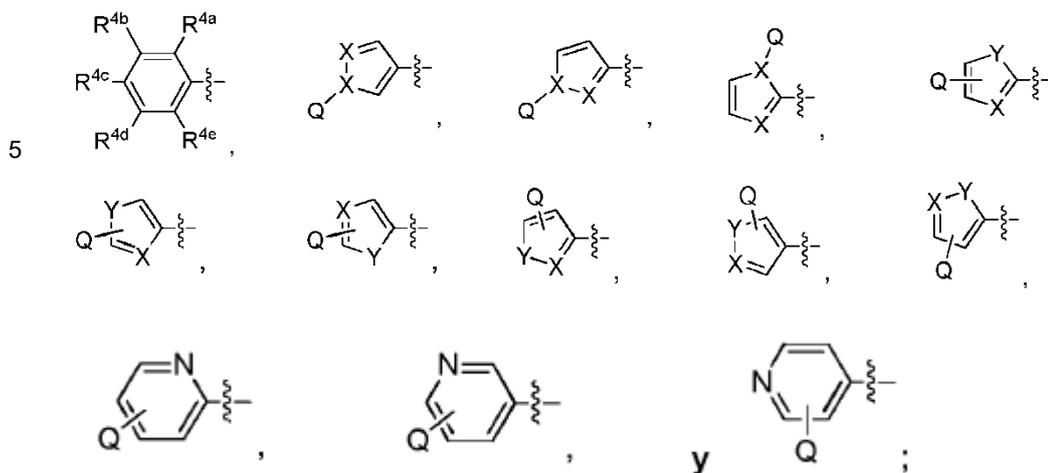
10

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la fórmula:



en donde Ar¹ y Ar² se seleccionan independientemente de:



en donde cada X se selecciona independientemente de N y CH;

en donde cada Y se selecciona independientemente de S y O;

10 en donde cada Q se selecciona independientemente de hidrógeno, halógeno, nitro, y alquilo C₁-C₄;

en donde Ar¹ y Ar² son diferentes;

en donde Ar¹ y Ar² tienen una relación cis;

en donde R¹ se selecciona de hidrógeno y alquilo C₁-C₄ y sustituido con 0-2 grupos seleccionados de halógeno, alcoxi, carboximetilo, carboxietilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, y -SO₂Me;

15 en donde R², R³, y R⁵ se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, t-butilo, trifluorometilo, trifluoroetilo, metoxi, etoxi, n-propoxilo, i-propoxilo, n-butoxilo, i-butoxilo, y t-butoxilo;

en donde R^{4a}-R^{4e} se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, alquilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, alcoxi, y -SO₂Me;

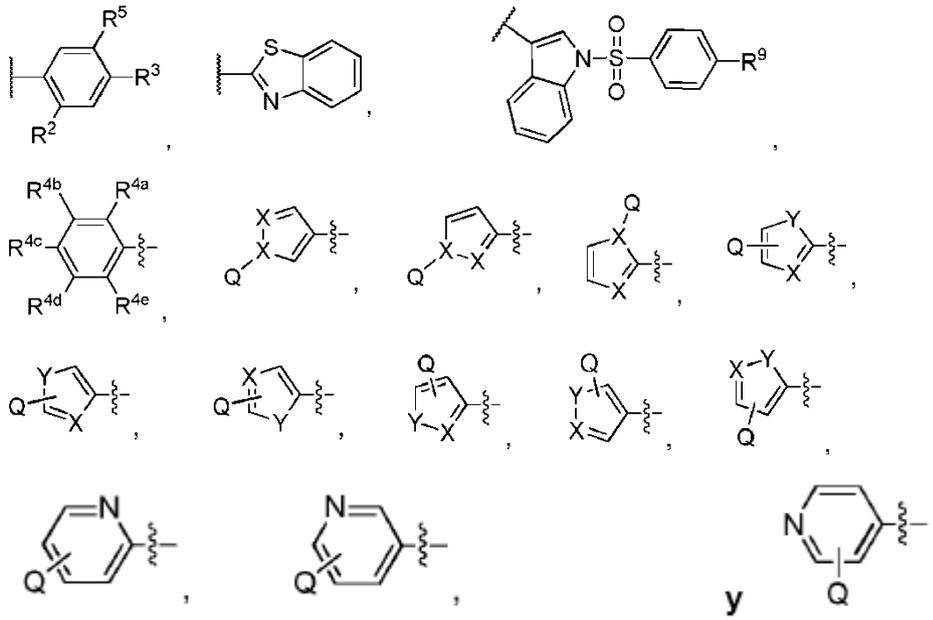
20 en donde R^{6a} y R^{6b} se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo C₁-C₄, o en donde R^{6a} y R^{6b} conjuntamente comprenden =O;

en donde R⁷ y R⁸ son hidrógeno;

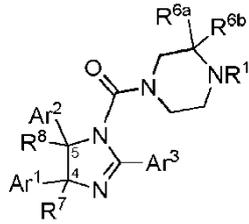
en donde R⁹ se selecciona de hidrógeno, halógeno, metilo, etilo, metoxi, etoxi, carboximetilo, y carboxietilo;

en donde R¹⁰ se selecciona de alquilo C₁-C₄ y Ar³; y

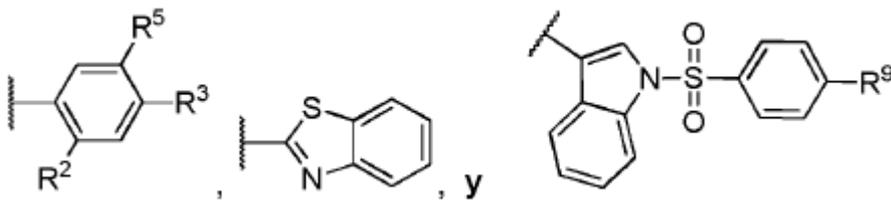
25 en donde Ar³ se selecciona de:



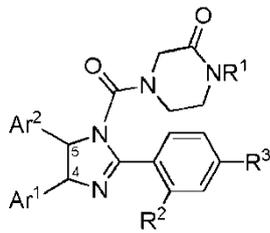
- 5 o una sal farmacéuticamente aceptable de este.
 2. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene la fórmula:



en donde Ar³ se selecciona de:

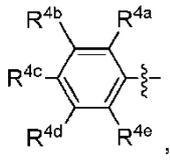


- 10 3. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene la fórmula:



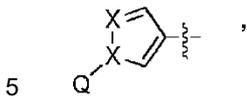
en donde Ar¹ y Ar² se seleccionan independientemente de:

a)

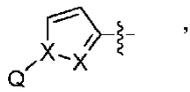


en donde R^{4a}-R^{4e} se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, alquilo, trifluorometilo, trifluorometoxi y alcoxi;

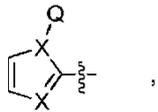
b)



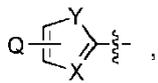
c)



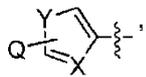
d)



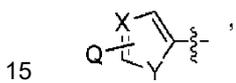
e)



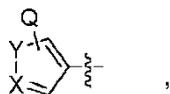
f)



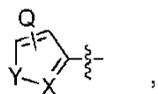
g)



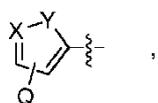
h)



i)

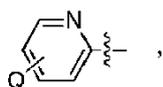


20 j)

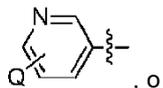


en donde cada X es independientemente N o CH; y en donde cada Y es independientemente S u O;

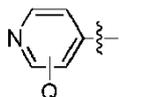
k)



l)



m)



5

en donde Q es hidrógeno o alquilo C₁-C₄;

en donde Ar¹ y Ar² son diferentes;

en donde R¹ es hidrógeno o alquilo C₁-C₄;

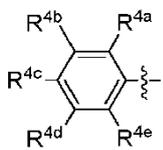
en donde R² es hidrógeno, halógeno, -CH₃, -CF₃, -OCH₃, -OCH(CH₃)₂, o -OC(CH₃)₃;

10 en donde R³ es hidrógeno, halógeno, -CH₃, -CF₃, -OCH₃, -OCH(CH₃)₂, o -OC(CH₃)₃ y

en donde la estereoquímica absoluta en la posición 4 y 5 es R y S, respectivamente; o S y R, respectivamente; o

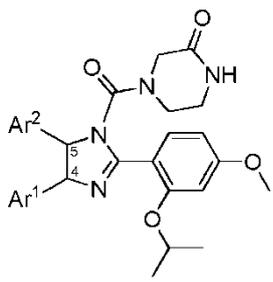
una sal farmacéuticamente aceptable de este.

4. El compuesto de la reivindicación 1, en donde cada Ar¹ y Ar² es:

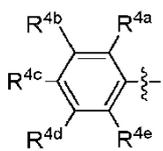


15 en donde R^{4a}-R^{4e} se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, alquilo, trifluorometilo, trifluorometoxi y alcoxi.

5. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene la fórmula:



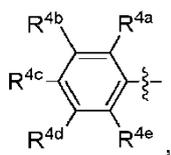
en donde cada Ar¹ y Ar² es:



20

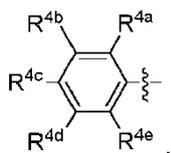
en donde R^{4a}-R^{4e} se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, alquilo, trifluorometilo, trifluorometoxi y alcoxi.

6. El compuesto de la reivindicación 1, en donde cada Ar¹ y Ar² es independientemente un sustituyente que tiene la fórmula:



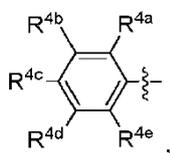
y en donde Ar¹ y Ar² no están ambos sustituidos en *para*.

7. El compuesto de la reivindicación 6, en donde Ar¹ es un sustituyente que tiene la fórmula:



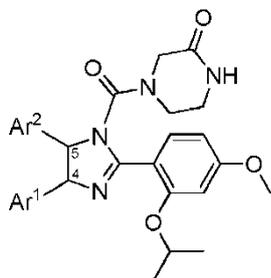
5 en donde R^{4a} y R^{4e} son cada uno hidrógeno; y en donde R^{4b}-R^{4d} se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, alquilo, trifluorometilo, trifluorometoxi y alcoxi.

8. El compuesto de la reivindicación 6, en donde Ar² es un sustituyente que tiene la fórmula:

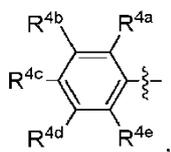


10 en donde R^{4a} y R^{4e} son cada uno hidrógeno; y en donde R^{4b}-R^{4d} se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, alquilo, trifluorometilo, trifluorometoxi y alcoxi.

9. El compuesto de la reivindicación 6, que tiene la fórmula:

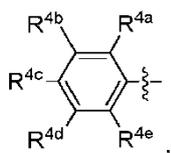


10. El compuesto de la reivindicación 9, en donde Ar¹ es un sustituyente que tiene la fórmula:



15 en donde R^{4c} es hidrógeno.

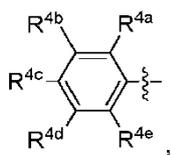
11. El compuesto de la reivindicación 9, en donde Ar¹ es un sustituyente que tiene la fórmula:



en donde R^{4a} y R^{4e} son cada uno hidrógeno; y en donde R^{4b}-R^{4d} se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, alquilo, trifluorometilo, trifluorometoxi y alcoxi.

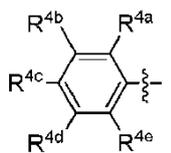
20 12. El compuesto de la reivindicación 9,

en donde Ar¹ es un sustituyente que tiene la fórmula:



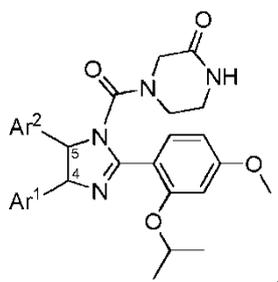
en donde R^{4c} es hidrógeno;

en donde Ar² es un sustituyente que tiene la fórmula:

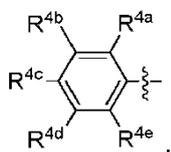


5 en donde R^{4c} se selecciona de halógeno, alquilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, y alcoxi.

13. El compuesto de la reivindicación 6, que tiene la fórmula:

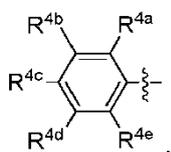


en donde Ar¹ es un sustituyente que tiene la fórmula:



10 en donde R^{4a} y R^{4e} son cada uno hidrógeno, y en donde R^{4b}-R^{4d} se seleccionan independientemente de halógeno, alquilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, y alcoxi;

en donde Ar² es un sustituyente que tiene la fórmula:



15 en donde R^{4a} y R^{4e} son cada uno hidrógeno, y en donde R^{4b}-R^{4c} se seleccionan de halógeno, alquilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, y alcoxi.

14. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 para uso en el tratamiento de un trastorno proliferativo celular en un sujeto que lo necesita.

15. Una composición farmacéutica que comprende, en un vehículo farmacéuticamente aceptable, un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13.

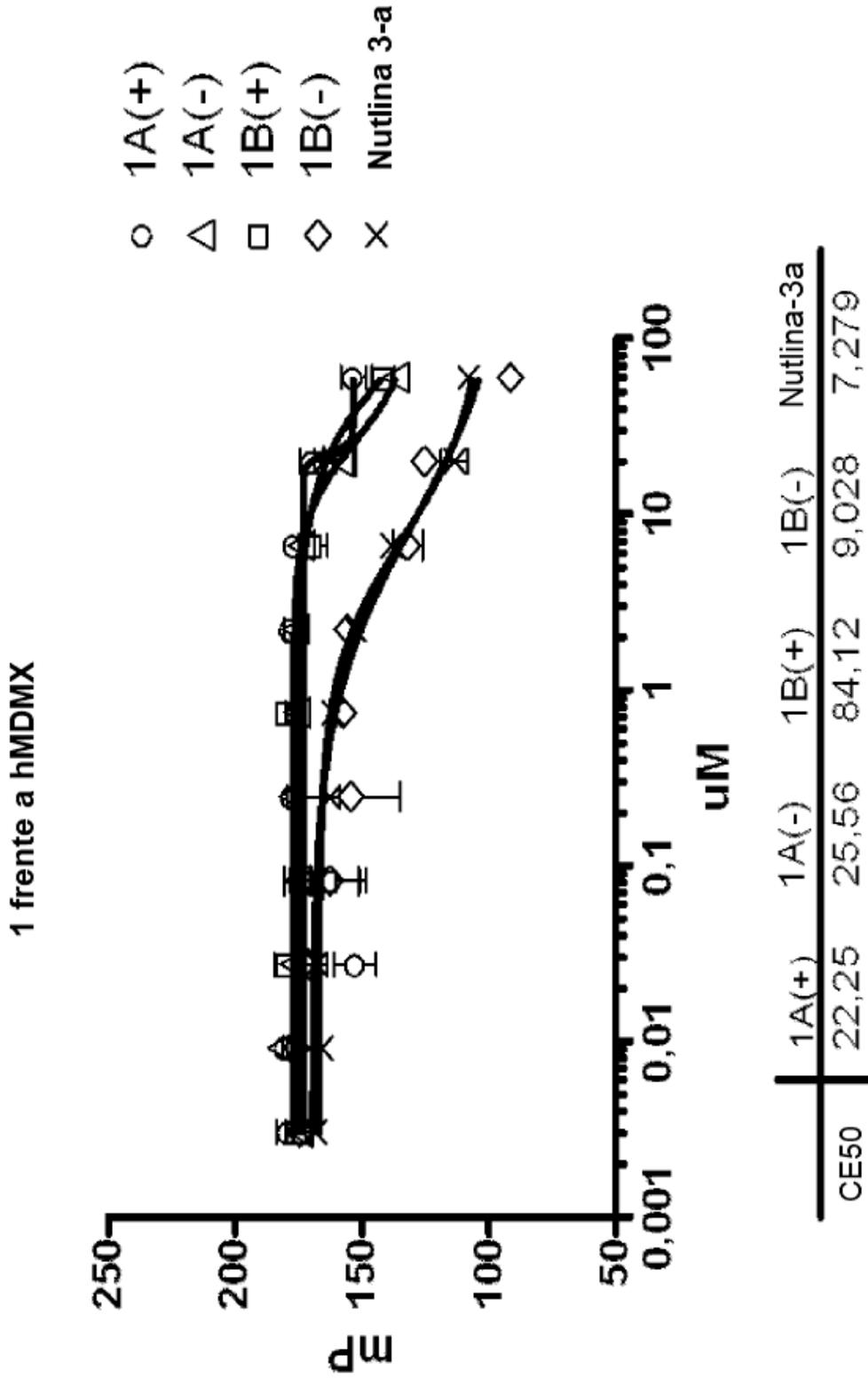


FIG. 1A

1 frente a hMDM2

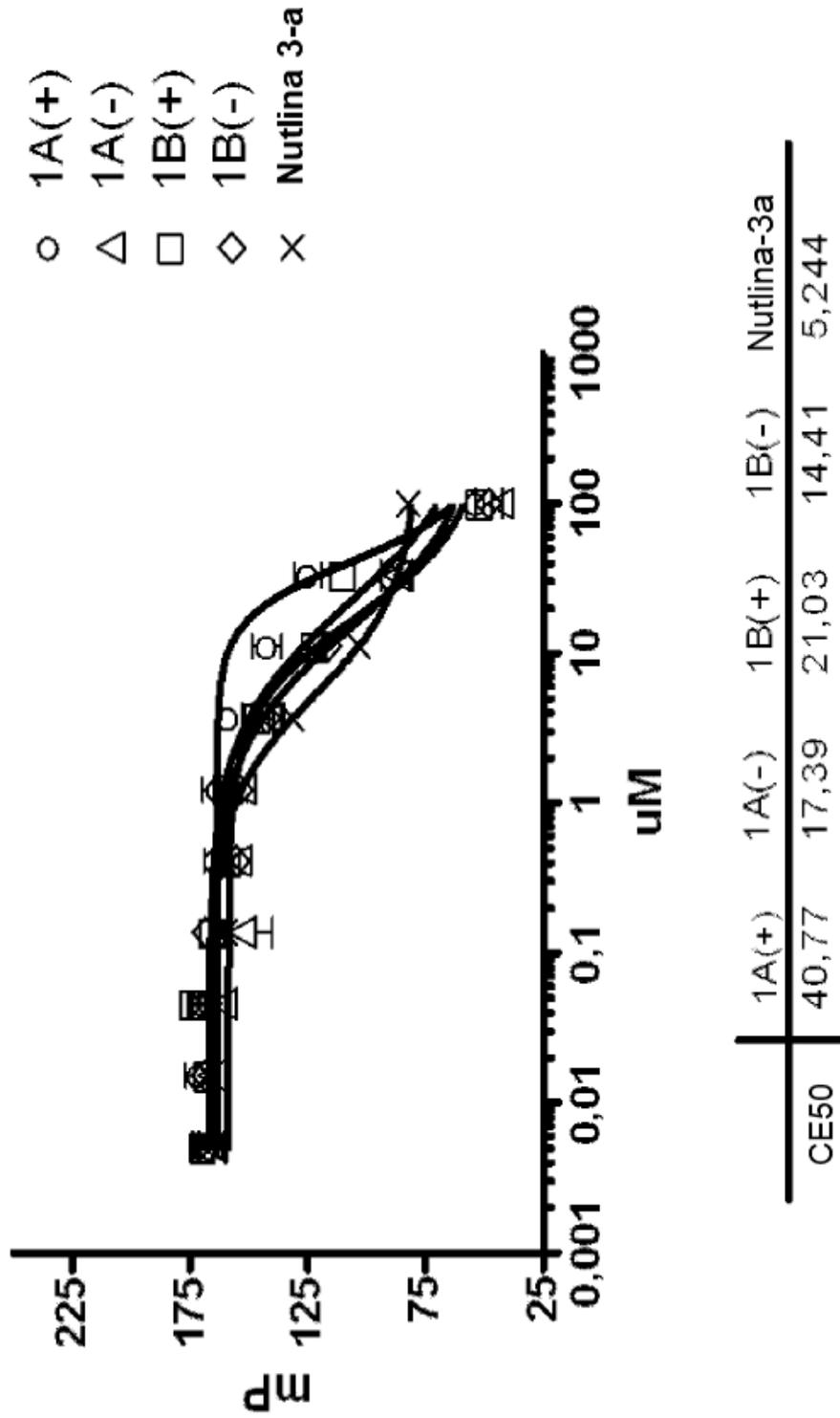


FIG. 1B

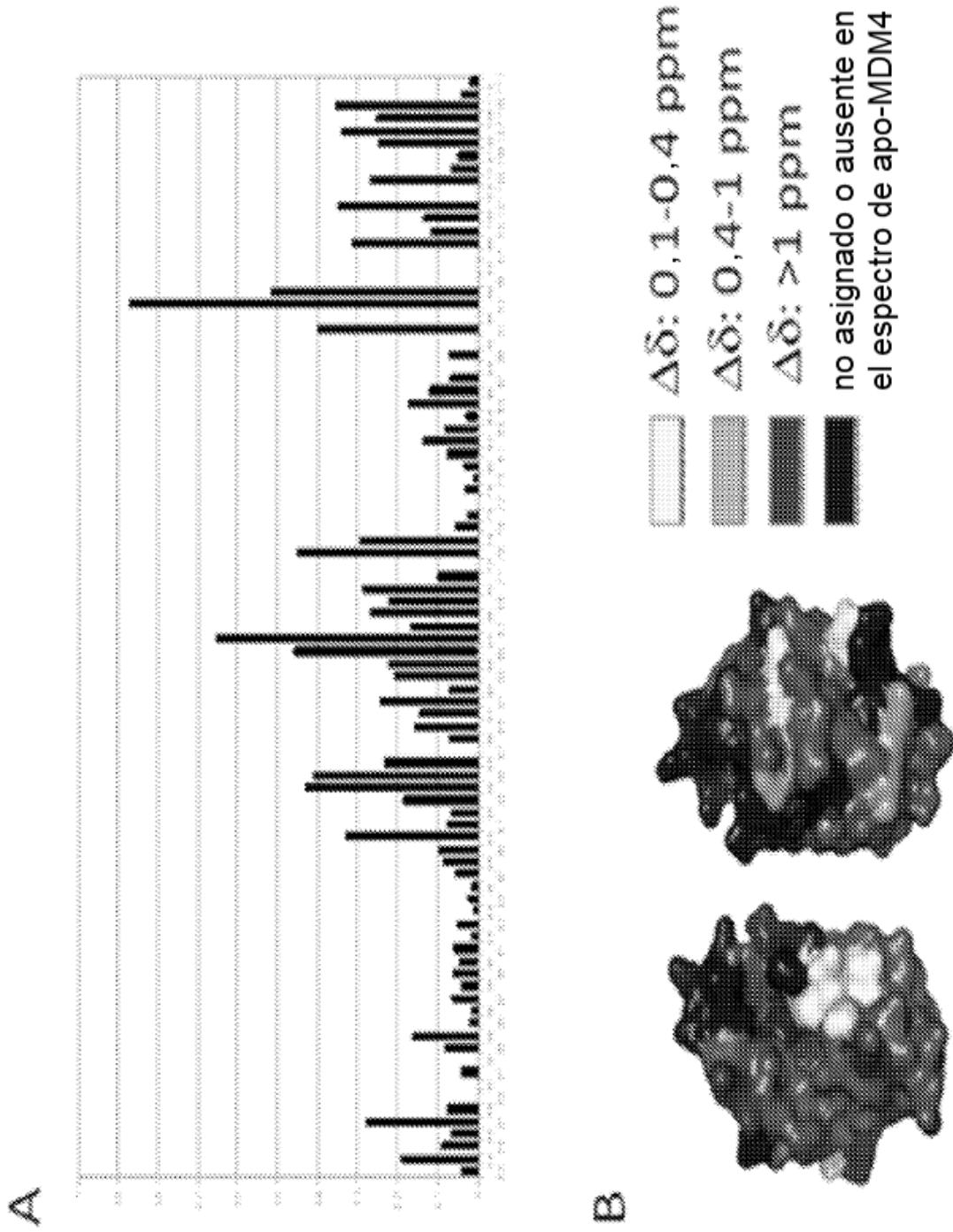
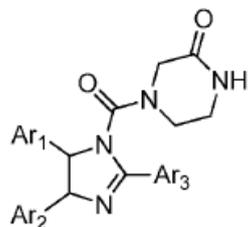


FIG. 2



Ar₁, Ar₂ = fenilo sustituido, anillos heteroaromáticos
grupos arilos simétricos o no simétricos

Ar₃ = fenilo, naftilo, indoilo mono, disustituido

FIG. 3

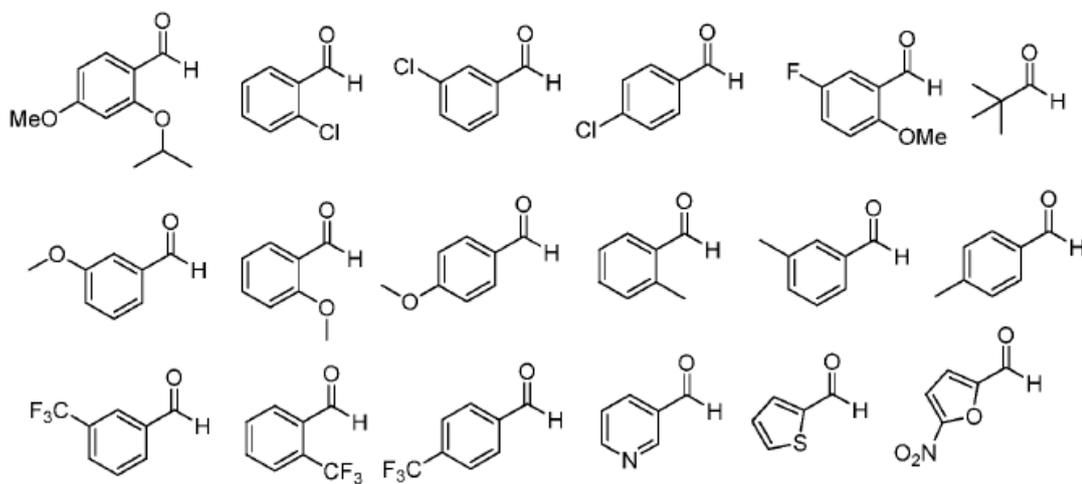


FIG. 4A

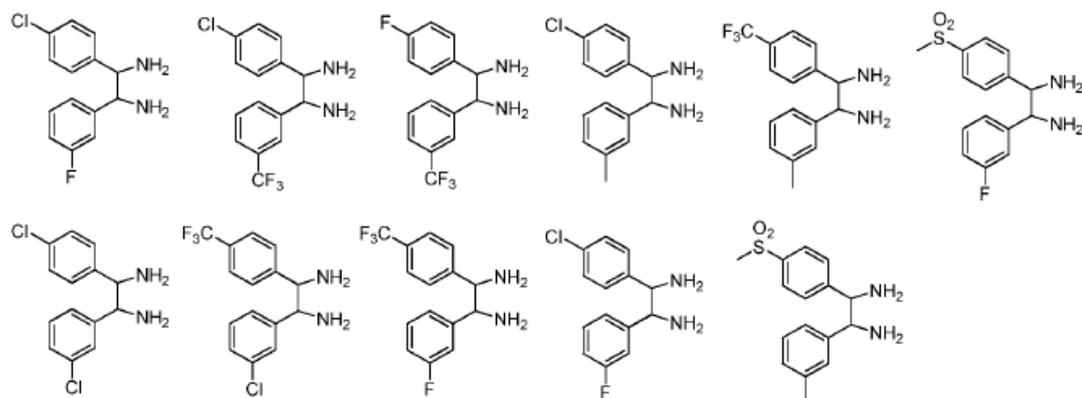


FIG. 4B