

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 712 973**

51 Int. Cl.:

A61K 31/407 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

C07D 487/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.04.2015 PCT/US2015/026098**

87 Fecha y número de publicación internacional: **22.10.2015 WO15161032**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.04.2015 E 15779988 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.12.2018 EP 3131544**

54 Título: **Inhibidores de MDM2 y métodos terapéuticos que usan los mismos**

30 Prioridad:

17.04.2014 US 201461980747 P

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

17.05.2019

73 Titular/es:

**THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF MICHIGAN (100.0%)
Office of Technology Transfer 1600 Huron Parkway, 2nd Floor
Ann Arbor, MI 48109-2590, US**

72 Inventor/es:

**WANG, SHAOMENG;
AGUILAR, ANGELO;
LIU, LIU;
LU, JIANFENG y
MCEACHERN, DONNA**

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 712 973 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

Inhibidores de MDM2 y métodos terapéuticos que usan los mismos

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a inhibidores de MDM2 y proteínas relacionadas con MDM2 y a estos compuestos para su uso en métodos de tratamiento de estados y enfermedades en las que la inhibición de MDM2 y proteínas relacionadas con MDM2 proporciona un beneficio.

Antecedentes de la invención

10 El fenotipo de células cancerosa agresivo es el resultado de una variedad de alteraciones genéticas y epigenéticas que conducen a la desregulación de las rutas de señalización intracelulares (Ponder, *Nature* 411:336 (2001)). Las células cancerosas normalmente no pueden ejecutar un programa apoptótico, y la falta de apoptosis apropiada debido a defectos en la maquinaria de apoptosis normal se considera un rasgo distintivo del cáncer (Lowe *et al.*, *Carcinogenesis* 21:485 (2000)). La incapacidad de las células cancerosas para ejecutar un programa apoptótico debido a defectos en la maquinaria apoptótica normal está asociada a menudo con un aumento en la resistencia a la quimioterapia, radiación o apoptosis inducida por inmunoterapia. La resistencia primaria o adquirida del cáncer humano de diferentes orígenes a los protocolos de tratamiento actuales debido a defectos en la apoptosis es un problema importante en la terapia contra el cáncer actual (Lowe *et al.*, *Carcinogenesis* 21:485 (2000); Nicholson, *Nature* 407:810 (2000)). Por consiguiente, los esfuerzos actuales y futuros dirigidos a diseñar y desarrollar nuevas terapias anticancerígenas específicas de dianas moleculares para mejorar la supervivencia y calidad de vida de los pacientes con cáncer deben incluir estrategias que seleccionen como diana específicamente la resistencia de las células cancerosas a la apoptosis.

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

25 Aunque se han diseñado en el pasado inhibidores de MDM2 basados en péptidos de alta afinidad (García-Echeverría *et al.*, *Med. Chem.* 43:3205 (2000)), estos inhibidores no son moléculas terapéuticas adecuadas debido a su mala permeabilidad celular y biodisponibilidad *in vivo*. En los últimos años, ha habido informes de descubrimientos de inhibidores de MDM2 de molécula pequeña, no peptídicos, potentes. Véanse, por ejemplo, las patentes estadounidenses n.ºs 7.851.626; 8.088.815; 7.759.383; 7.737.174; y 8.629.141; las publicaciones de solicitud de patente estadounidense n.ºs US 2012/264738; 2012/0046306; 2010/0152190; 2011/0112052; 2012/0122947; la publicación de solicitud de patente internacional WO 2011/153509; WO 2013/049250; la bibliografía, Vassilev *et al.* *Science* 2004, 303, 844-48; Vu, *et al.* *ACS Med. Chem. Lett.*, 2013, 4 (5), 466-69; Zhang, *et al.* *ACS Med. Chem. Lett.*, 2014, 5 (2), 124-27; Ding *et al.*, *J. Med. Chem.*, 2013, 56 (14), 5979-83; Shu, *et al.* *Org. Process Res. Dev.*, 2013, 17 (2), 247-56; Zhao, *et al.* *J. Med. Chem.*, 2013, 56 (13), 5553-61; Zhao, *et al.* *J. Am. Chem. Soc.*, 2013, 135 (19), 7223-34; Sun *et al.* *J. Med. Chem.*, 2014, 57 (4), 1454-72; Turiso *et al.*, *J. Med. Chem.*, 2013, 56 (10), 4053-70; y Rew *et al.* *J. Med. Chem.*, 2012, 55 (11), 4936-54). A pesar de estos avances importantes, existe todavía la necesidad de identificar inhibidores de MDM2 no peptídicos, potentes que tengan propiedades fisicoquímicas y farmacológicas adecuadas que permitan el uso de los inhibidores en aplicaciones terapéuticas.

30 La presente invención proporciona compuestos diseñados para inhibir las interacciones MDM2-p53, y por tanto activar la función de p53 y proteínas relacionadas con p53 para aplicaciones terapéuticas.

Sumario de la invención

35 La presente invención se refiere a inhibidores de MDM2 y proteínas relacionadas con MDM2, a composiciones que comprenden los inhibidores y a métodos de uso de los inhibidores en un tratamiento terapéutico de estados y enfermedades en las que la inhibición de la actividad de MDM2 y proteínas relacionadas con MDM2 proporciona un beneficio.

La presente invención proporciona por tanto compuestos de fórmula estructural (I) que no sólo demuestran mejora en su estabilidad en disolución química, sino que también presentan una actividad antitumoral mejorada inesperada, incluyendo lograr la regresión tumoral completa en un modelo animal de osteosarcoma humano.

Más particularmente, la presente invención se refiere a compuestos que tienen una fórmula estructural (I):

5 enfermedad trofoblástica gestacional, enfermedad de Hodgkin, sarcoma de Kaposi, cáncer de riñón, cáncer de laringe e hipofaringe, leucemia linfocítica aguda (LLA) en adultos, leucemia mieloide aguda (LMA), leucemia linfocítica crónica (LLC), leucemia mieloide crónica (LMC), leucemia mielomonocítica crónica (LMMC), leucemia en niños, cáncer de hígado, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de pulmón de células pequeñas, tumor carcinoide de pulmón, linfoma de la piel, mesotelioma maligno, mieloma múltiple, síndrome mielodisplásico, cáncer de la cavidad nasal y de senos paranasales, cáncer de nasofaringe, neuroblastoma, linfoma no Hodgkin, linfoma no Hodgkin en niños, cáncer de la cavidad bucal y orofaringe, osteosarcoma, cáncer de ovarios, cáncer pancreático, cáncer de pene, tumores de la hipófisis, cáncer de próstata, retinoblastoma, rhabdomyosarcoma, cáncer de glándulas salivales, sarcoma - cáncer de tejidos blandos en adultos, cáncer de piel de células basales y escamosas, cáncer de piel - melanoma, cáncer de intestino delgado, cáncer de estómago, cáncer testicular, cáncer de timo, cáncer de tiroides, sarcoma uterino, cáncer vaginal, cáncer vulvar, macroglobulinemia de Waldenstrom o tumor de Wilms, en un paciente que comprende administrar al paciente un compuesto de fórmula estructural (I).

Otra realización de la presente invención es proporcionar una composición que comprende (a) un inhibidor de MDM2 de fórmula estructural (I) y (b) un excipiente y/o portador farmacéuticamente aceptable.

15 Otra realización de la presente invención es utilizar una composición que comprende un compuesto de fórmula estructural (I) y un segundo agente terapéuticamente activo para tratar a un individuo de una enfermedad o estado en el que la inhibición de MDM2 y proteínas relacionadas con MDM2 proporciona un beneficio.

En una realización adicional, la invención proporciona el uso de una composición que comprende un inhibidor de MDM2 de fórmula estructural (I) y un segundo agente terapéutico opcional para la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad o estado de interés, por ejemplo, un cáncer.

20 Un inhibidor de MDM2 de fórmula estructural (I) y el segundo agente terapéutico, por ejemplo, un agente anticancerígeno, pueden administrarse juntos como una única dosis unitaria o por separado como múltiples dosis unitarias, en el que el inhibidor de MDM2 de fórmula estructural (I) se administra antes del segundo agente terapéutico o viceversa. Se prevé que puedan administrarse una o más dosis de un inhibidor de MDM2 de fórmula estructural (I) y/o una o más dosis de un segundo agente terapéutico.

25 Un inhibidor de MDM2 de fórmula estructural (I) y un segundo agente terapéutico pueden administrarse simultáneamente. Un inhibidor de MDM2 de fórmula estructural (I) y un segundo agente terapéutico pueden administrarse a partir de una única composición o a partir de composiciones separadas. El inhibidor de MDM2 de fórmula estructural (I) y el segundo agente terapéutico pueden administrarse secuencialmente. Un inhibidor de MDM2 de fórmula estructural (I) puede administrarse en una cantidad de aproximadamente 0,005 a aproximadamente 500 miligramos por dosis, de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 250 miligramos por dosis o de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 100 miligramos por dosis.

Estas y otras realizaciones y características de la presente invención resultarán evidentes a partir la siguiente descripción detallada de las realizaciones preferidas.

35 Breve descripción de los dibujos

La figura 1A contiene un gráfico del % de pureza frente al tiempo (días) para los compuestos AA-MI-061, comp. n.º 2, comp. n.º 7, y comp. n.º 8 en CH₃CN/H₂O 1:1.

La figura 1B contiene un gráfico del % de pureza frente al tiempo (días) para los compuestos AA-MI-061, comp. n.º 2, comp. n.º 7 y comp. n.º 8 en MeOH/H₂O 1:1.

40 La figura 1C contiene gráficos del % de pureza frente al tiempo (días) para los compuestos AA-MI-061, comp. n.º 2, comp. n.º 7 y comp. n.º 8 en medios de cultivo celular.

La figura 2A contiene un gráfico del volumen tumoral medio (mm³) frente al tiempo (días) que muestra la eficacia de diversos compuestos sometidos a prueba para la regresión tumoral en el modelo de xenoinjerto de SJSA-1.

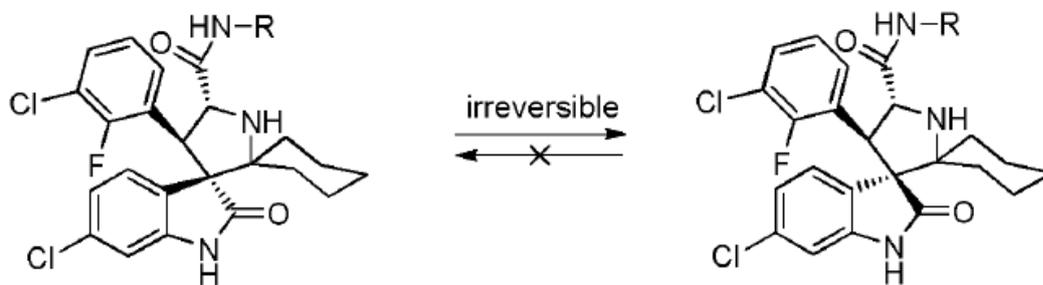
45 La figura 2B contiene un gráfico del volumen tumoral medio (mm³) frente al tiempo (días) que muestra la eficacia de diversos compuestos sometidos a prueba para la regresión tumoral en el modelo de xenoinjerto de SJSA-1.

La figura 3 contiene un gráfico del volumen tumoral medio (mm³) frente al tiempo (días) que muestra la eficacia de diversas dosis y programas de dosis del comp. n.º 8 para la regresión tumoral en el modelo de xenoinjerto de SJSA-1.

Descripción detallada de las realizaciones preferidas

50 Los antagonistas basados en espiro-oxindol son una clase de inhibidores de la interacción p53-MDM2 y se describen en las patentes estadounidenses n.ºs 7.759.383, 7.737.174 y 8.629.141. Algunos inhibidores de MDM2 de espiro-oxindol se convierten rápidamente, en disolución protica, de un diastereómero en otros tres diastereómeros (Zhao, *et al.* J Am Chem Soc. 2013, 135(19):7223-34). Se hicieron esfuerzos para mejorar la estabilidad química de inhibidores de MDM2 de espiro-oxindol, tales como los descritos en la patente estadounidense n.º 8.629.141. Por

ejemplo, se mostró que los compuestos mostrados en el esquema 1 se isomerizan rápidamente de diastereómeros menos potentes en diastereómeros más potentes y químicamente más estables como inhibidores de MDM2 en la patente estadounidense n.º 8.629.141.

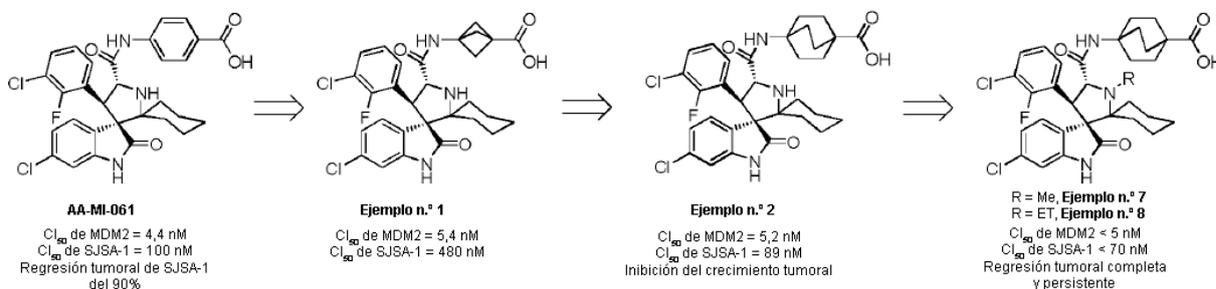


5 Diastereómeros menos potentes para MDM2

Diastereómeros más potentes para MDM2

Esquema 1. Conversión de diastereómeros menos potentes para MDM2 en diastereómeros más potentes para MDM2

10 Cuando el sustituyente de carboxamida R es un ácido benzoico, tal como en AA-MI-061, el compuesto demostró alta afinidad de unión por MDM2, inhibición del crecimiento celular potente en células SJSA-1 y regresión tumoral del 90% (a 100 mg/kg, una vez, dosificación diaria) en ratones SCID que llevan xenoinjertos de SJSA-1 (figura 2A). Varias otras clases de compuestos de espiro-oxindol (publicación de solicitud de patente estadounidense de 2011, US 20110130398, Shu *et al.* Org. Process Res. Dev., 2013, 17 (2), 247-56 y Zhang *et al.* ACS Med. Chem. Lett., 2014, 5 (2), 124-27) y pirrolidinas (Ding *et al.* J. Med. Chem., 2013, 56 (14), 5979-83, y publicación de solicitud de patente estadounidense US 20100152190, 2010) que contienen el sustituyente de carboxamida de ácido benzoico han mostrado altas afinidades de unión por MDM2, buena farmacocinética oral en animales y fuerte actividad antitumoral en modelos animales de cáncer humano. Esto alentó a los inventores a explorar reemplazos para el grupo ácido benzoico para el diseño de nuevos inhibidores de MDM2 (esquema II).



20 Esquema 2. Nuevos inhibidores de MDM2 diseñados utilizando reemplazos del grupo ácido benzoico (el ejemplo n.º 1 es un ejemplo de referencia)

25 Según la presente invención, el sustituyente de ácido benzoico de la carboxamida en AA-MI-061 se reemplazó por bioisoésteres de ácido benzoico no clásicos (J. Med. Chem. 2012, 55, 3414), tales como un grupo bicyclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico o un grupo bicyclo[2.2.2]octano-1-carboxílico, que produjeron el compuesto n.º 1 y compuesto n.º 2, respectivamente (esquema 2). Mientras tanto, el compuesto n.º 1 mantuvo una alta afinidad de unión a la proteína MDM2, tenía una potencia reducida en la actividad de inhibición del crecimiento celular en células SJSA-1, en comparación con AA-MI-061. Por otro lado, el compuesto n.º 2, que contenía un grupo bicyclo[2.2.2]octano-1-carboxílico, mantuvo una alta afinidad de unión a la proteína MDM2, y una potente actividad de inhibición del crecimiento celular en células SJSA-1, similar a la potencia obtenida para AA-MI-061. El compuesto n.º 2, sin embargo, todavía mostraba sólo una modesta actividad antitumoral, meramente inhibiendo el crecimiento en ratones que llevan los tumores de xenoinjerto de SJSA-1 sin lograr regresión tumoral (figura 2B).

30 En un esfuerzo por mejorar la actividad antitumoral del compuesto n.º 2 en animales, la alquilación del nitrógeno de pirrolidina produjo una serie de compuestos, incluyendo los compuestos n.º 7 y n.º 8. Los compuestos n.º 7 y n.º 8 mantuvieron una alta afinidad de unión a MDM2 y eran estables en disoluciones (figura 1). Inesperadamente, los compuestos n.º 7 y n.º 8 mostraron una actividad antitumoral mucho más fuerte que el compuesto n.º 2 en ratones que llevan los tumores de xenoinjerto de SJSA-1. Específicamente, los compuestos n.º 7 y n.º 8 demostraron regresión tumoral completa y persistente en ratones que llevan los tumores de xenoinjerto de SJSA-1 (figura 2B).

Por tanto, se proporcionan en el presente documento compuestos de fórmula estructural (I) que inhiben la

interacción entre p53 o proteínas relacionadas con p53 y MDM2 o proteínas relacionadas con MDM2. Al inhibir el efecto negativo de MDM2 o proteínas relacionadas con MDM2 sobre p53 o proteínas relacionadas con p53, los presentes compuestos sensibilizan células a inductores de apoptosis y/o detención del ciclo celular. Los presentes compuestos inducen la apoptosis y/o detención del ciclo celular. Por tanto, también se dan a conocer en el presente documento métodos de sensibilización de células a inductores de apoptosis y/o detención del ciclo celular y métodos de inducción de apoptosis y/o detención del ciclo celular en células. Los métodos comprenden poner en contacto las células con uno o más compuestos que tienen una fórmula estructural (I) o bien solos o bien en combinación con agente(s) adicional(es), por ejemplo, un inductor de apoptosis o un agente de alteración del ciclo celular.

El término “proteína relacionada con MDM2”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a proteínas que tienen una homología de secuencia de al menos el 25% con MDM2, e interaccionan con e inhiben p53 o proteínas relacionadas con p53. Los ejemplos de proteínas relacionadas con MDM2 incluyen, pero no se limitan a, MDMX.

El término “p53 funcional”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a p53 silvestre expresada a niveles normales, altos o bajos y variantes mutantes o alélicas de p53 que conserva(n) al menos aproximadamente el 5% de la actividad de p53 silvestre, por ejemplo, al menos aproximadamente el 10%, aproximadamente el 20%, aproximadamente el 30%, aproximadamente el 40%, aproximadamente el 50% o más de la actividad silvestre.

El término “proteína relacionada con p53”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a proteínas que tienen una homología de secuencia de al menos el 25% con p53, tienen actividad supresora de tumores y se inhiben por la interacción con MDM2 o proteínas relacionadas con MDM2. Los ejemplos de proteínas relacionadas con p53 incluyen, pero no se limitan a, p63 y p73.

El término “enfermedad” o “estado” indica alteraciones y/o anomalías que como norma se considera que son funciones o estados patológicos, y que pueden manifestarse por sí mismas en forma de signos, síntomas y/o disfunciones particulares. Tal como se demuestra a continuación, un compuesto de fórmula estructural (I) es un inhibidor potente de una interacción entre p53 y proteínas relacionadas con p53 y MDM2 y proteínas relacionadas con MDM2 y puede usarse en el tratamiento de enfermedades y estados en los que tal inhibición proporciona un beneficio.

El término “una enfermedad o estado en el que la inhibición de MDM2 o proteínas relacionadas con MDM2 proporciona un beneficio” se refiere a un estado en el que la inhibición de la interacción entre p53 o proteínas relacionadas con p53 y MDM2 y proteínas relacionadas con MDM2 es importante o necesaria, por ejemplo, para el inicio, la progresión, la expresión de esa enfermedad o estado, o una enfermedad o un estado que se sabe que va a tratarse mediante un inhibidor de MDM2 o proteína relacionada con MDM2. Los ejemplos de tales estados incluyen, pero no se limitan a, un cáncer. Un experto habitual en la técnica puede determinar fácilmente si un compuesto trata una enfermedad o estado mediado por una MDM2 o una proteína relacionada con MDM2, para cualquier tipo de célula particular, por ejemplo, mediante ensayos que pueden usarse convenientemente para evaluar la actividad de compuestos particulares.

El término “enfermedad hiperproliferativa”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a cualquier estado en el que una población localizada de células en proliferación en un animal no está regida por las limitaciones habituales del crecimiento normal. Los ejemplos de trastornos hiperproliferativos incluyen tumores, neoplasias, linfomas, leucemias, y similares. Se dice que una neoplasia es benigna si no experimenta invasión o metástasis, y maligna si produce cualquiera de estas. Una célula “metastásica” significa que la célula puede invadir estructuras corporales vecinas. La hiperplasia es una forma de proliferación celular que implica un aumento en el número de células en un tejido u órgano sin alteración significativa en la estructura o función. La metaplasia es una forma de crecimiento celular controlado en el que un tipo de célula completamente diferenciada se sustituye por otro tipo de célula diferenciada.

El crecimiento patológico de células linfoides activadas da como resultado a menudo un trastorno autoinmunitario o un estado inflamatorio crónico. Tal como se usa en el presente documento, el término “trastorno autoinmunitario” se refiere a cualquier estado en el que un organismo produce anticuerpos o células inmunitarias que reconocen las propias moléculas, células o tejidos del organismo. Los ejemplos no limitativos de trastornos autoinmunitarios incluyen anemia hemolítica autoinmunitaria, hepatitis autoinmunitaria, enfermedad de Berger o nefropatía de IgA, celiaquía, síndrome de fatiga crónica, enfermedad de Crohn, dermatomiositis, fibromialgia, enfermedad de injerto contra huésped, enfermedad de Graves, tiroiditis de Hashimoto, púrpura trombocitopénica idiopática, liquen plano, esclerosis múltiple, miastenia grave, psoriasis, fiebre reumática, artritis reumática, esclerodermia, síndrome de Sjögren, lupus eritematoso sistémico, diabetes tipo 1, colitis ulcerosa, vitíligo, y similares.

El término “senescencia” tal como se usa en el presente documento, se refiere al fenómeno mediante el cual células diploides no cancerosas pierden la capacidad de dividirse, y se caracteriza en parte por disfunción o acortamiento telomérico.

Los términos “sensibilizar” y “sensibilización”, tal como se usan en el presente documento, se refieren a hacer que, a través de la administración de un primer agente terapéutico (por ejemplo, un compuesto proporcionado en el presente documento), un animal o una célula dentro de un animal sea más susceptible, o más sensible, a los efectos

biológicos (por ejemplo, promoción o retardo de un aspecto de la función celular incluyendo, pero sin limitarse a, división celular, crecimiento celular, proliferación, invasión, angiogénesis, necrosis o apoptosis) de un segundo agente terapéutico. El efecto de sensibilización de un primer agente sobre una célula diana puede medirse como la diferencia en el efecto biológico previsto (por ejemplo, promoción o retardo de un aspecto de la función celular incluyendo, pero sin limitarse a, crecimiento celular, proliferación, invasión, angiogénesis o apoptosis) observada tras la administración de un segundo agente con y sin administración del primer agente. La respuesta de la célula sensibilizada puede aumentarse en al menos aproximadamente el 10%, al menos aproximadamente el 20%, al menos aproximadamente el 30%, al menos aproximadamente el 40%, al menos aproximadamente el 50%, al menos aproximadamente el 60%, al menos aproximadamente el 70%, al menos aproximadamente el 80%, al menos aproximadamente el 90%, al menos aproximadamente el 100%, al menos aproximadamente el 150%, al menos aproximadamente el 200%, al menos aproximadamente el 250%, al menos el 300%, al menos aproximadamente el 350%, al menos aproximadamente el 400%, al menos aproximadamente el 450% o al menos aproximadamente el 500% con respecto a la respuesta en ausencia del primer agente.

El término “desregulación de la apoptosis”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a cualquier aberración en la capacidad de (por ejemplo, predisposición) una célula para experimentar muerte celular por medio de apoptosis. La desregulación de la apoptosis está asociada con o inducida por una variedad de estados, cuyos ejemplos no limitativos incluyen trastornos autoinmunitarios (por ejemplo, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, enfermedad de injerto contra huésped, miastenia grave o síndrome de Sjögren), estados inflamatorios crónicos (por ejemplo, psoriasis, asma o enfermedad de Crohn), trastornos hiperproliferativos (por ejemplo, tumores, linfomas de células B o linfomas de células T), infecciones virales (por ejemplo, herpes, papiloma o VIH), y otros estados tales como osteoartritis y aterosclerosis. Debe indicarse que cuando la desregulación se induce por o está asociada con una infección viral, la infección viral puede ser detectable o no en el momento en el que se produce o se observa la desregulación. Es decir, la desregulación inducida por virus puede producirse incluso después de la desaparición de los síntomas de la infección viral.

El término “enfermedad neoplásica”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a cualquier crecimiento anómalo de células que son o bien benignas (no cancerosas) o malignas (cancerosas).

El término “célula normal”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a una célula que no está experimentando división o crecimiento anómalo. Las células no son cancerosas y no son parte de ningún trastorno o enfermedad hiperproliferativa.

El término “agente antineoplásico”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a cualquier compuesto que retarda la proliferación, el crecimiento o la propagación de una neoplasia seleccionada como diana (por ejemplo, maligna).

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

El término “segundo agente terapéutico” se refiere a un agente terapéutico diferente de un inhibidor de MDM2 de fórmula estructural (I) y que se sabe que trata la enfermedad o estado de interés. Por ejemplo, cuando un cáncer es la enfermedad o estado de interés, el segundo agente terapéutico puede ser un agente anticancerígeno.

El término “agente anticancerígeno”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a cualquier agente terapéutico (por ejemplo, compuesto quimioterápico y/o compuesto terapéutico molecular), terapia antisentido, radioterapia o intervención quirúrgica, usado en el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas, tales como cáncer (por ejemplo, en mamíferos, y particularmente en seres humanos).

Tal como se usan en el presente documento, los términos “tratar”, “que trata”, “tratamiento”, y similares se refieren a eliminar, reducir o mejorar una enfermedad o estado, y/o síntomas asociados con el mismo. Aunque no se excluye, el tratamiento de una enfermedad o estado no requiere que la enfermedad, estado o síntomas asociados con el mismo se eliminen completamente. Tal como se usa en el presente documento, los términos “tratar”, “que trata”, “tratamiento”, y similares pueden incluir “tratamiento profiláctico”, que se refiere a reducir la probabilidad de volver a desarrollar una enfermedad o estado, o de una reaparición de una enfermedad o estado previamente controlado, en un sujeto que no tiene, pero corre el riesgo de o es susceptible a, volver a desarrollar una enfermedad o estado o una reaparición de la enfermedad o estado. El término “tratar” y sinónimos contemplan administrar una cantidad

terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención a un individuo que necesita tal tratamiento.

Dentro del significado de la invención, "tratamiento" también incluye profilaxis de recidivas o profilaxis de fases, así como el tratamiento de signos, síntomas y/o disfunciones agudos o crónicos. El tratamiento puede orientarse de manera sintomática, por ejemplo, para suprimir los síntomas. Puede efectuarse a lo largo de un periodo corto, orientarse a lo largo de un plazo medio o puede ser un tratamiento a largo plazo, por ejemplo dentro del contexto de una terapia de mantenimiento.

El término "cantidad terapéuticamente eficaz" o "dosis eficaz" tal como se usa en el presente documento se refiere a una cantidad del/de los principio(s) activo(s) que es/son suficiente(s), cuando se administra(n), para administrar eficazmente el/los principio(s) activo(s) para el tratamiento de un estado o enfermedad de interés a un individuo que lo necesita. En el caso de un cáncer u otro trastorno de proliferación, la cantidad terapéuticamente eficaz del agente puede reducir (es decir, retardar en algún grado y preferiblemente detener) la proliferación celular no deseada; reducir el número de células cancerosas; reducir el tamaño tumoral; inhibir (es decir, retardar en algún grado y preferiblemente detener) la infiltración de células cancerosas en órganos periféricos; inhibir (es decir, retardar en algún grado y preferiblemente detener) la metástasis tumoral; inhibir, en algún grado, el crecimiento tumoral; reducir las interacciones de MDM2 y proteína relacionada con MDM2 con p53 y proteínas relacionadas con p53; y/o aliviar, en algún grado, uno o más de los síntomas asociados con el cáncer en al menos el 5%, al menos el 10%, al menos el 15%, al menos el 20%, al menos el 25%, al menos el 30%, al menos el 35%, al menos el 40%, al menos el 45%, al menos el 50%, al menos el 55%, al menos el 60%, al menos el 65%, al menos el 70%, al menos el 75%, al menos el 80%, al menos el 85%, al menos el 90%, al menos el 95% o el 100%. En el grado en el que la composición o el compuesto administrado prevenga el crecimiento y/o destruya células cancerosas existentes, puede ser citostático y/o citotóxico.

El término "recipiente" significa cualquier receptáculo y cierre para el mismo adecuado para almacenar, transportar, dispensar y/o manipular un producto farmacéutico.

El término "prospecto" significa información que acompaña al producto farmacéutico que proporciona una descripción de cómo administrar el producto, junto con los datos de seguridad y eficacia requeridos para permitir al médico, farmacéutico y paciente tomar una decisión informada con respecto al uso del producto. El prospecto se considera generalmente como la "etiqueta" para un producto farmacéutico.

"Administración concurrente", "administrado en combinación", "administración simultánea" y frases similares significan que dos o más agentes se administran concurrentemente al sujeto que está tratándose. Por "concurrentemente", quiere decirse que cada agente se administra o bien simultáneamente o bien secuencialmente en cualquier orden a diferentes puntos en el tiempo. Sin embargo, si no se administran simultáneamente, significa que se administran a un individuo en una secuencia y suficientemente cercanos en el tiempo para proporcionar el efecto terapéutico deseado y poder actuar conjuntamente. Por ejemplo, un inhibidor de MDM2 de fórmula estructural (I) puede administrarse al mismo tiempo o secuencialmente en cualquier orden a diferentes puntos en el tiempo como segundo agente terapéutico. Un presente inhibidor de MDM2 y el segundo agente terapéutico pueden administrarse por separado, en cualquier forma apropiada y mediante cualquier vía adecuada. Cuando un presente inhibidor de MDM2 y el segundo agente terapéutico no se administran concurrentemente, se entiende que pueden administrarse en cualquier orden a un sujeto que lo necesita. Por ejemplo, un presente inhibidor de MDM2 puede administrarse antes de (por ejemplo, 5 minutos, 15 minutos, 30 minutos, 45 minutos, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 6 horas, 12 horas, 24 horas, 48 horas, 72 horas, 96 horas, 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 8 semanas o 12 semanas antes de), de manera concomitante con o posteriormente a (por ejemplo, 5 minutos, 15 minutos, 30 minutos, 45 minutos, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 6 horas, 12 horas, 24 horas, 48 horas, 72 horas, 96 horas, 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 8 semanas o 12 semanas después de) la administración de una segunda modalidad de tratamiento con agente terapéutico (por ejemplo, radioterapia), a un individuo que lo necesita. Un inhibidor de MDM2 de fórmula estructural (I) y el segundo agente terapéutico pueden administrarse con una separación de 1 minuto, una separación de 10 minutos, una separación de 30 minutos, una separación de menos de 1 hora, una separación de 1 hora, una separación de 1 hora a 2 horas, una separación de 2 horas a 3 horas, una separación de 3 horas a 4 horas, una separación de 4 horas a 5 horas, una separación de 5 horas a 6 horas, una separación de 6 horas a 7 horas, una separación de 7 horas a 8 horas, una separación de 8 horas a 9 horas, una separación de 9 horas a 10 horas, una separación de 10 horas a 11 horas, una separación de 11 horas a 12 horas, no más de una separación de 24 horas o no más de una separación de 48 horas. Los componentes de las terapias de combinación pueden administrarse con una separación de 1 minuto a 24 horas.

Los términos "administración pulsátil", "administración de dosis pulsátil" o "dosificación pulsátil" tal como se usan en el presente documento, se refieren a la administración intermitente (es decir, no continua) de compuestos de fórmula estructural (I) a un paciente. Los regímenes de administración de dosis pulsátil útiles en la presente divulgación abarcan cualquier régimen de administración discontinua que proporcione una cantidad terapéuticamente eficaz de compuestos de fórmula estructural (I) a un paciente que lo necesita. Los regímenes de dosificación pulsátil pueden usar dosis equivalentes, inferiores o superiores de compuestos de fórmula estructural (I) que los que se usarían en regímenes de dosificación continua. Las ventajas de la administración de dosis pulsátil de los compuestos de fórmula estructural (I) incluyen, pero no se limitan a, seguridad mejorada, toxicidad disminuida, exposición

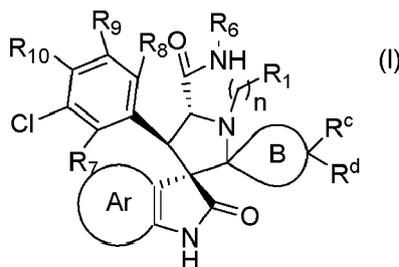
aumentada, eficacia aumentada y cumplimiento del paciente aumentado. Estas ventajas pueden presentarse cuando se administran compuestos de fórmula estructural (I) como único agente o se administran en combinación con uno o más agentes anticancerígenos adicionales. El día que se programa que un compuesto de fórmula estructural (I) va a administrarse al paciente, la administración puede producirse en una única dosis o en dosis divididas, por ejemplo, una vez al día, dos veces al día, tres veces al día, cuatro veces al día o más. Un compuesto que tiene la fórmula estructural (I) puede administrarse una vez (QD) o dos veces (BID) el día que se programa que va a administrarse.

El uso de los términos “un”, “una”, “el/la” y referentes similares en el contexto de describir la invención (especialmente en el contexto de las reivindicaciones) ha de interpretarse que cubre tanto el singular como el plural, a menos que se indique lo contrario. La mención de intervalos de valores en el presente documento meramente pretende servir como método de abreviatura de la referencia individual a cada valor diferenciado que se encuentra dentro del intervalo, a menos que se indique lo contrario en el presente documento, y cada valor diferenciado se incorpora en la memoria descriptiva como si se mencionara individualmente en el presente documento. El uso de todos y cada uno de los ejemplos, o expresiones a modo de ejemplo (por ejemplo, “tal como”) proporcionados en el presente documento, pretende ilustrar mejor la invención y no es una limitación del alcance de la invención a menos que se reivindique lo contrario. Ninguna expresión en la memoria descriptiva debe interpretarse que indica que algún elemento no reivindicado sea esencial para la práctica de la invención.

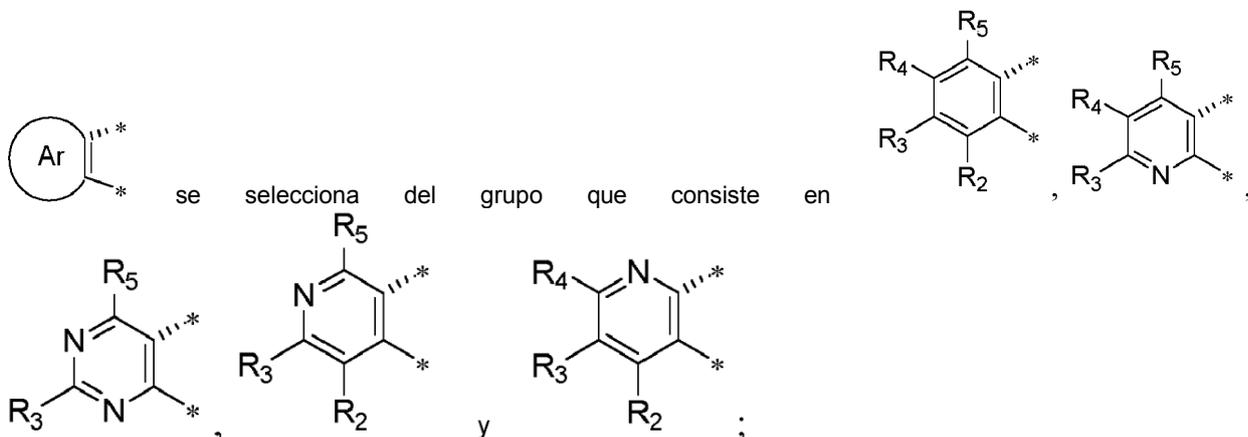
La investigación ha establecido que la selección como diana de la interacción p53-MDM2 usando inhibidores de molécula pequeña es una estrategia terapéutica viable contra el cáncer. El descubrimiento previo de inhibidores de MDM2 y los datos tempranos han demostrado que inhibidores de molécula pequeña, no peptídicos de las interacciones MDM2-p53 tienen un gran potencial terapéutico para el tratamiento de enfermedades y estados en los que MDM2 y proteínas relacionadas con MDM2 desempeñan un papel.

La presente invención se refiere a una nueva clase inhibidores potentes y específicos de las interacciones MDM2-p53. Los presentes compuestos funcionan como potentes antagonistas de las interacciones MDM2-p53. Los inhibidores de MDM2 de la presente invención son por tanto útiles en el tratamiento de una variedad de enfermedades y estados, incluyendo cánceres, en sujetos que necesitan tal tratamiento. También se proporcionan los compuestos para su uso en métodos de tratamiento de un sujeto que tiene células hiperproliferativas no deseadas que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un presente compuesto a un sujeto que necesita tal tratamiento. También se proporcionan los compuestos para su uso en métodos de prevención de la proliferación de células que proliferan de manera no deseada, tales como cánceres, en un sujeto que comprende la etapa de administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula estructural (I) a un sujeto en riesgo de desarrollar un estado caracterizado por células que proliferan de manera no deseada.

La presente invención se refiere a inhibidores de MDM2 que tienen una fórmula estructural (I):



en la que

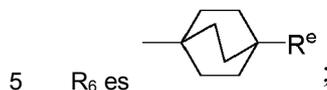


B es un anillo carbocíclico C₄₋₇;

R₁ es H, alquilo C₁₋₄ sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, OR^a o NR^aR^b;

n es 0, 1 ó 2;

R₂, R₃, R₄, R₅, R₇, R₈, R₉ y R₁₀, independientemente, se seleccionan del grupo que consiste en H, F, Cl, CH₃ y CF₃;



R^a es hidrógeno o alquilo C₁₋₄ sustituido o no sustituido;

R^b es hidrógeno o alquilo C₁₋₄ sustituido o no sustituido;

R^c y R^d son sustituyentes en un átomo de carbono del anillo B, en el que

R^c es H, alquilo C₁₋₃, alquilen C₁₋₃-OR^a, OR^a o halo;

10 R^d es H, alquilo C₁₋₃, alquilen C₁₋₃-OR^a, OR^a o halo; o

R^c y R^d se toman junto con el carbono al que están unidos para formar un sustituyente de espiro de 4 a 6 miembros, que contiene opcionalmente un átomo de oxígeno; y

R^e es -C(=O)OR^a, -C(=O)NR^aR^b o -C(=O)NHSO₂CH₃, o

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 Los compuestos de fórmula estructural (I) inhiben las interacciones MDM2-p53 y son útiles en el tratamiento de una variedad de enfermedades y estados. En particular, los compuestos de fórmula estructural (I) se usan en métodos de tratamiento de una enfermedad o estado en el que la inhibición de MDM2 y proteína relacionada con MDM2 proporciona un beneficio, por ejemplo, cánceres y enfermedades proliferativas. El método comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula estructural (I) a un individuo que lo necesita. Los presentes métodos también abarcan administrar un segundo agente terapéutico al individuo además del compuesto de fórmula estructural (I). El segundo agente terapéutico se selecciona de fármacos que se sabe que son útiles en el tratamiento de la enfermedad o el estado que aqueja al individuo que lo necesita, por ejemplo, un agente anticancerígeno que se sabe que es útil en el tratamiento de un cáncer particular.

25 Tal como se usa en el presente documento, el término "alquilo" se refiere a grupos hidrocarburo C₁₋₁₀ saturados ramificados y de cadena lineal, incluyendo pero sin limitarse a metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, sec-butilo, t-butilo, n-pentilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 2,2-dimetilpropilo, n-hexilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 2,2-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo y 2-etilbutilo. El término C_{m-n} significa que el grupo alquilo tiene de "m" a "n" átomos de carbono. El término "alquileno" se refiere a un grupo alquilo que tiene un sustituyente. Un grupo alquilo, por ejemplo, metilo o alquileno, por ejemplo, -CH₂-, puede estar sustituido con uno o más, y normalmente de uno a tres, grupos halo, trifluorometilo, trifluorometoxilo, hidroxilo, alcoxilo, nitro, ciano, alquilamino o amino

30 independientemente seleccionados, por ejemplo.

Tal como se usa en el presente documento, el término "halo" se define como flúor, cloro, bromo y yodo.

El término "hidroxilo" se define como -OH.

El término "alcoxilo" se define como -OR, en el que R es alquilo.

35 El término "amino" se define como -NH₂, y el término "alquilamino" se define como -NR₂, en el que al menos un R es alquilo y el segundo R es alquilo o hidrógeno.

El término "carbamoilo" se define como -C(=O)NR₂.

El término "carboxilo" se define como -C(=O)OH o una sal del mismo.

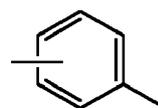
El término "nitro" se define como -NO₂.

40 El término "ciano" se define como -CN.

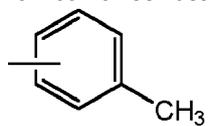
El término "trifluorometilo" se define como -CF₃.

El término "trifluorometoxilo" se define como -OCF₃.

Tal como se usa en el presente documento, grupos tales como



es una abreviatura de



Tal como se usa en el presente documento, el término “arilo” se refiere a un grupo aromático monocíclico o policíclico, preferiblemente un grupo aromático monocíclico o bicíclico. Los ejemplos de grupos arilo incluyen, pero no se limitan a, fenilo, naftilo, fluorenilo, azuleno, antrilo, fenantrilo, pirenilo, bifenilo y terfenilo. Arilo también se refiere a anillos de carbono bicíclicos y tricíclicos, en los que un anillo es aromático y los otros están saturados, parcialmente insaturados o son aromáticos, por ejemplo, dihidronaftilo, indenilo, indanilo o tetrahidronaftilo (tetralinilo). A menos que se indique lo contrario, un grupo arilo puede estar no sustituido o sustituido con uno o más, y en particular de uno a cuatro, grupos independientemente seleccionados de, por ejemplo, halo, alquilo, alquenilo, -OCF₃, -NO₂, -CN, -NC, -OH, alcoxilo, amino, alquilamino, -CO₂H, CO₂-alquilo, -OCO-alquilo, arilo y heteroarilo.

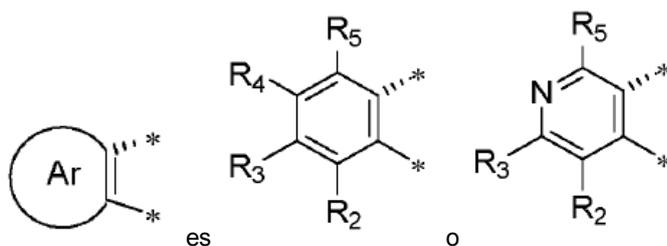
Tal como se usa en el presente documento, el término “heterocíclico” se refiere a sistemas de anillos de heteroarilo y heterocicloalquilo.

Tal como se usa en el presente documento, el término “heteroarilo” se refiere a un sistema de anillos monocíclico o bicíclico que contiene uno o dos anillos aromáticos y que contiene al menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o de azufre en un anillo aromático. Cada anillo de un grupo heteroarilo puede contener uno o dos átomos de O, uno o dos átomos de S y/o de uno a cuatro átomos de N, siempre que el número total de heteroátomos en cada anillo sea de cuatro o menos y cada anillo contenga al menos un átomo de carbono. El grupo heteroarilo puede tener desde 5 hasta 20, desde 5 hasta 15 o desde 5 hasta 10 átomos de anillo. Los ejemplos de grupos heteroarilo monocíclicos incluyen, pero no se limitan a, furanilo, imidazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolilo, tiadiazolilo, tiazolilo, tienilo, tetrazolilo, triazinilo y triazolilo. Los ejemplos de grupos heteroarilo bicíclicos incluyen, pero no se limitan a, benzofuranilo, bencimidazolilo, benzoisoxazolilo, benzopirranilo, benzotiadiazolilo, benzotiazolilo, benzotienilo, benzotiofenilo, benzotriazolilo, benzoxazolilo, furopiridilo, imidazopiridinilo, imidazotiazolilo, indolizínilo, indolilo, indazolilo, isobenzofuranilo, isobenzotienilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, naftiridinilo, oxazolopiridinilo, ftalazinilo, pteridinilo, purinilo, piridopiridilo, pirrolopiridilo, quinolinilo, quinoxalinilo, quiazolinilo, tiadiazolopirimidilo y tienopiridilo. A menos que se indique lo contrario, un grupo heteroarilo puede estar no sustituido o sustituido con uno o más, y en particular de uno a cuatro, sustituyentes seleccionados de, por ejemplo, halo, alquilo, alquenilo, -OCF₃, -NO₂, -CN, -NC, OH, alcoxilo, amino, alquilamino, -CO₂H, -CO₂-alquilo, -OCO-alquilo, arilo y heteroarilo.

Tal como se usa en el presente documento, el término “cicloalquilo” significa un sistema de anillos monocíclico o bicíclico, saturado o parcialmente insaturado que contiene de tres a ocho átomos de carbono, incluyendo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo, opcionalmente sustituido con uno o más, y normalmente de uno a tres, grupos halo, trifluorometilo, trifluorometoxilo, hidroxilo, alcoxilo, nitro, ciano, alquilamino, o amino independientemente seleccionados, por ejemplo.

Tal como se usa en el presente documento, el término “heterocicloalquilo” significa un sistema de anillos monocíclico o bicíclico, saturado o parcialmente insaturado que contiene de 4 a 12 átomos totales, de los cuales de uno a cinco de los átomos se seleccionan independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre y los átomos restantes son carbono. Ejemplos no limitativos de grupos heterocicloalquilo son azetidínilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, dihidropirrolilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, dihidropiridinilo, oxacicloheptilo, dioxacicloheptilo, tiacicloheptilo, diazacicloheptilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más, y normalmente de uno a tres, halo, alquilo C₁₋₆, alcoxilo C₁₋₆, ciano, amino, carbamoilo, nitro, carboxilo, alquenilo C₂₋₇, alquinilo C₂₋₇, o similares independientemente seleccionados en un átomo del anillo.

En algunas realizaciones preferidas,



es

o



En diversas realizaciones, n es 0 ó 1 y R₁ es H o CH₃. En diversas realizaciones, -(CH₂)_n-R₁ es H, CH₃ o CH₂CH₃.

En diversas realizaciones, R₂ es H. En otras realizaciones, R₃ es halo y preferiblemente cloro. En todavía otras realizaciones, R₄ es H, R₅ es H, o tanto R₄ como R₅ son H.

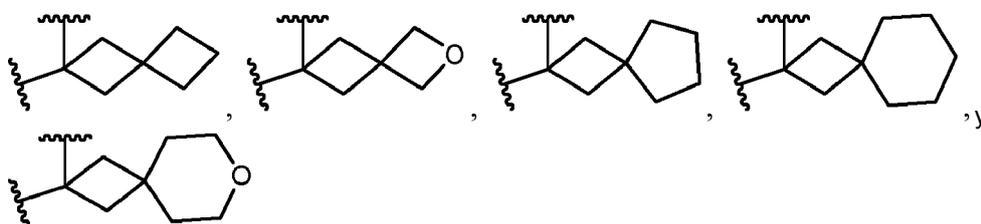
5 En algunas realizaciones preferidas, R₇ es halo, y más preferiblemente es flúor.

En algunas realizaciones, cada uno de R₈, R₉ y R₁₀ son H.

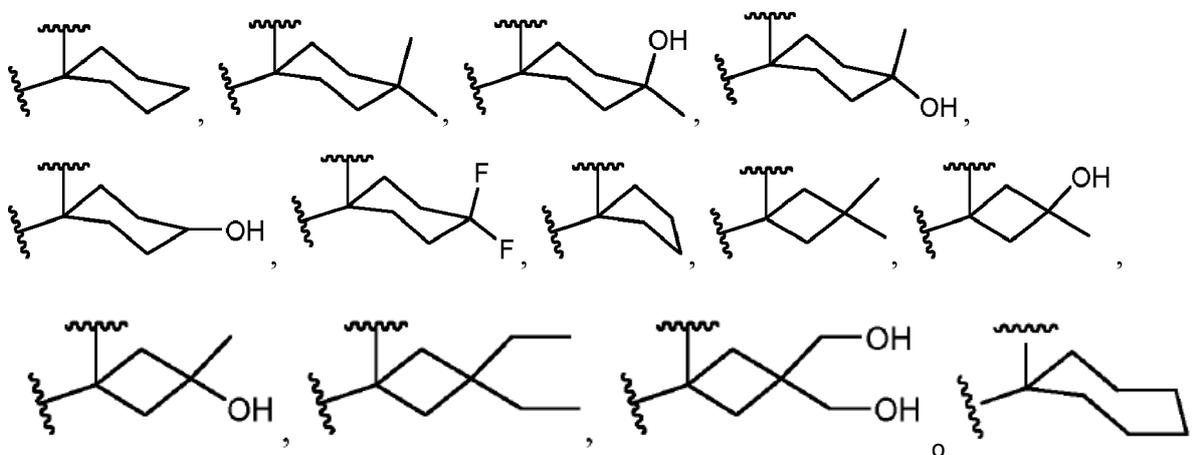
En diversas realizaciones, R^a y R^b, individualmente, son H, CH₃ o CH₂CH₃.

En otras realizaciones, R^c y R^d, individualmente, son H, halo, OH, CH₃, CH₂CH₃ o CH₂OH. En algunas realizaciones, R^c y R^d son F y F, H y H, OH y CH₃, CH₃ y CH₃, CH₃ y OH, H y OH, CH₂CH₃ y CH₂CH₃, y CH₂OH y CH₂OH.

10 En otras realizaciones, R^c y R^d se toman junto con el anillo B para formar un resto espiro, por ejemplo

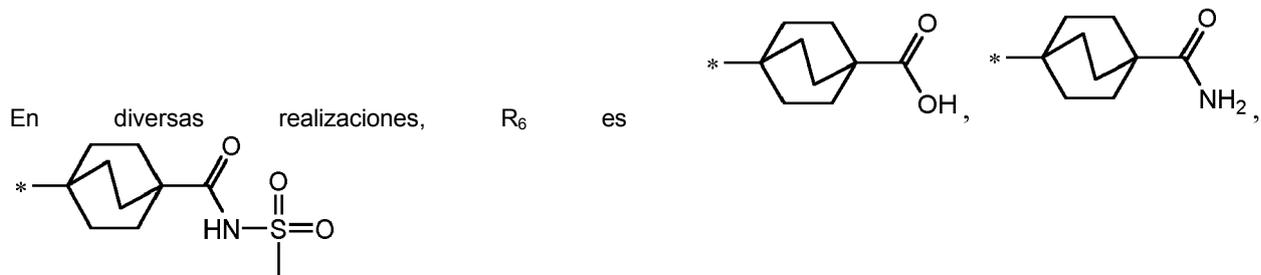


En otras realizaciones, R^c y R^d tomados con el anillo B forman:



15

En algunas realizaciones, R^e es -C(=O)OH, -C(=O)NH₂ o -C(=O)NHSO₂CH₃.



20 Adicionalmente, se incluyen también sales de los presentes compuestos en la presente invención y pueden usarse en los métodos dados a conocer en el presente documento. La presente invención incluye además todos los posibles estereoisómeros e isómeros geométricos de los compuestos de fórmula estructural (I). La presente invención incluye tanto compuestos racémicos como isómeros ópticamente activos. Cuando se desea un compuesto de fórmula estructural (I) como único enantiómero, puede obtenerse o bien mediante resolución del producto final o bien mediante síntesis estereoespecífica a partir de cualquier material de partida isoméricamente puro o el uso de un

25

reactivo auxiliar quiral, por ejemplo, véase Z. Ma *et al.*, *Tetrahedron: Asymmetry*, 8(6), páginas 883-888 (1997). La resolución del producto final, un producto intermedio o un material de partida puede lograrse mediante cualquier método adecuado conocido en la técnica. Adicionalmente, en situaciones en las que son posibles tautómeros de los compuestos de fórmula estructural (I), la presente invención pretende incluir todas las formas tautoméricas de los compuestos.

Algunos de los compuestos de la presente divulgación pueden existir como estereoisómeros, es decir, isómeros que difieren sólo en la disposición espacial de átomos, incluyendo isómeros ópticos e isómeros conformacionales (o confórmeros). La divulgación incluye todos los estereoisómeros, tanto como preparaciones de estereoisómeros individuales puros como preparaciones enriquecidas de cada uno, y tanto las mezclas racémicas de tales estereoisómeros así como los diastereómeros y enantiómeros individuales que pueden separarse según métodos que conocen bien los expertos en la técnica.

El término “sustancialmente libre de” tal como se usa en el presente documento significa que el compuesto comprende menos de aproximadamente el 25% de otros estereoisómeros, por ejemplo, diastereómeros y/o enantiómeros, tal como se establece usando métodos analíticos convencionales usados rutinariamente por los expertos en la técnica. La cantidad de otros estereoisómeros puede ser menor de aproximadamente el 24%, menor de aproximadamente el 23%, menor de aproximadamente el 22%, menor de aproximadamente el 21%, menor de aproximadamente el 20%, menor de aproximadamente el 19%, menor de aproximadamente el 18%, menor de aproximadamente el 17%, menor de aproximadamente el 16%, menor de aproximadamente el 15%, menor de aproximadamente el 14%, menor de aproximadamente el 13%, menor de aproximadamente el 12%, menor de aproximadamente el 11%, menor de aproximadamente el 10%, menor de aproximadamente el 9%, menor de aproximadamente el 8%, menor de aproximadamente el 7%, menor de aproximadamente el 6%, menor de aproximadamente el 5%, menor de aproximadamente el 4%, menor de aproximadamente el 3%, menor de aproximadamente el 2%, menor de aproximadamente el 1% o menor de aproximadamente el 0,5%.

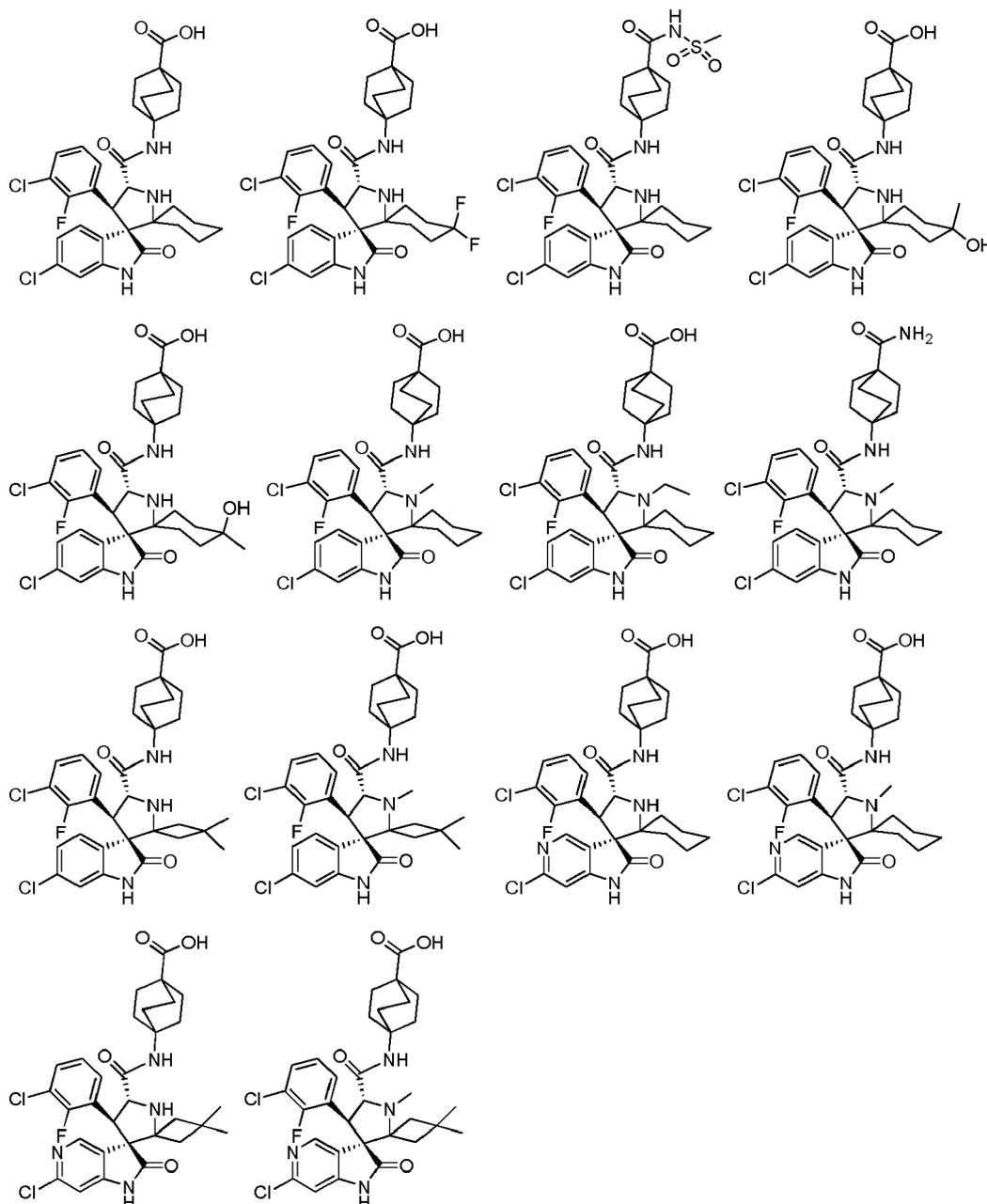
Los compuestos enriquecidos estereoisoméricamente que contienen aproximadamente el 95% o más de un estereoisómero deseado, por ejemplo, aproximadamente el 96% o más, aproximadamente el 97% o más, aproximadamente el 98% o más, o aproximadamente el 99% o más se denominan en el presente documento “estereoisómeros sustancialmente puros”.

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

Los compuestos de la invención pueden existir como sales. A menudo se prefieren sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la invención en los métodos de la invención. Tal como se usa en el presente documento, el término “sales farmacéuticamente aceptable” se refiere a sales o formas zwitteriónicas de los compuestos de fórmula estructural (I). Pueden prepararse sales de compuestos de fórmula (I) durante el aislamiento final y purificación de los compuestos o por separado haciendo reaccionar el compuesto con un ácido que tiene un catión adecuado, tal como, pero sin limitarse a, iones de metales alcalinos y alcalinotérreos, por ejemplo, Na^+ , K^+ , Ca^{2+} y Mg^{2+} así como cationes orgánicos tales como, pero sin limitarse a, iones de amonio y amonio sustituido, por ejemplo, NH_4^+ , NHMe_3^+ , NH_2Me_2^+ , NHMe_3^+ y NMe_4^+ . Se comentan ejemplos de cationes monovalentes y divalentes farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, en Berge *et al.* *J. Pharm. Sci.*, 66:1-19 (1997).

Las sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de fórmula estructural (I) pueden ser sales de adición de ácido formadas con ácidos farmacéuticamente aceptables. Los ejemplos de ácidos que pueden emplearse para formar sales farmacéuticamente aceptables incluyen ácidos inorgánicos tales como nítrico, bórico, clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico y fosfórico, y ácidos orgánicos tales como oxálico, maleico, succínico y cítrico. Los ejemplos no limitativos de sales de compuestos de la invención incluyen, pero no se limitan a, las sales de clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, sulfato, bisulfato, 2-hidroxi-etansulfonato, fosfato, hidrogenofosfato, acetato, adipato, alginato, aspartato, benzoato, bisulfato, butirato, canforato, canforsulfonato, digluconato, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, formiato, succinato, fumarato, maleato, ascorbato, isetionato, salicilato, metanosulfonato, mesitilensulfonato, naftilensulfonato, nicotinato, 2-naftalensulfonato, oxalato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, tricloroacetato, trifluoroacetato, fosfato, glutamato, bicarbonato, paratoluenosulfonato, undecanoato, lactato, citrato, tartrato, gluconato, metanosulfonato, etanodisulfonato, bencenosulfonato y p-toluenosulfonato. Además, los grupos aminos disponibles presentes en los compuestos de la invención pueden cuaternizarse con cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo; sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo y diamilo; cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y esterilo; y bromuros de bencilo y fenetilo. En vista de lo anterior, cualquier referencia a los compuestos de la presente invención que aparece en el presente documento pretende incluir compuestos de fórmula estructural (I) así como sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los compuestos específicos de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, compuestos que tienen la estructura expuesta a continuación.



- 5 La presente invención proporciona inhibidores de MDM2, tal como se ejemplifica mediante los compuestos de fórmula estructural (I), para el tratamiento de una variedad de enfermedades y estados en los que la inhibición de MDM2 y proteínas relacionadas con MDM-2 tiene un efecto beneficioso.

Pueden exponerse animales o pacientes que padecen cáncer a cantidades terapéuticamente eficaces de fármaco(s) (por ejemplo, moléculas pequeñas) que aumentan la(s) función/funciones de p53 y proteínas relacionadas con p53 (por ejemplo, p63, p73) que inhiben el crecimiento de células cancerosas o células de soporte. Los presentes inhibidores de MDM2 proporcionados en el presente documento inhiben la interacción entre p53 o proteínas relacionadas con p53 y MDM2 o proteínas relacionadas con MDM2 (por ejemplo, MDMX). La inhibición de la interacción entre p53 o proteínas relacionadas con p53 y MDM2 o proteínas relacionadas con MDM2 inhibe el crecimiento de células cancerosas o células de soporte y/o hace que tales células sean como población más susceptibles a la actividad inductora de muerte celular de fármacos terapéuticos contra el cáncer o radioterapias. Los inhibidores de MDM2 proporcionados en el presente documento prolongan la semivida de p53 interfiriendo con la interacción p53-MDM2 que normalmente promovería la degradación de p53. Los compuestos proporcionados en el presente documento satisfacen una necesidad insatisfecha del tratamiento de múltiples tipos de cáncer, o bien cuando se administran como monoterapia para inducir senescencia, inhibición del crecimiento celular, apoptosis y/o detención del ciclo celular en células cancerosas, o bien cuando se administran en una relación temporal con agente(s) adicional(es), tales como otros fármacos terapéuticos contra el cáncer que inducen muerte celular o alteración del ciclo celular o radioterapias (terapias de combinación), para hacer que una mayor proporción de las

células cancerosas o células de soporte sean susceptibles a la ejecución del programa de apoptosis en comparación con la correspondiente proporción de células en un animal o un paciente tratado sólo con el fármaco terapéutico contra el cáncer o radioterapia sola.

5 El tratamiento de pacientes con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos de fórmula estructural (I) y uno o más agentes anticancerígenos produce una mayor actividad antitumoral y beneficio clínico en tales pacientes en comparación con los tratados con el compuesto o fármacos anticancerígenos/radiación sola. Dicho de otra forma, debido a que los presentes compuestos reducen el umbral apoptótico de células que expresan p53 o proteína relacionada con p53, la proporción de células que ejecutan satisfactoriamente el programa de apoptosis en respuesta a la actividad inductora de apoptosis de fármacos anticancerígenos/radiación aumentará
10 cuando se usan en combinación con uno o más de los presentes compuestos. Por tanto, pueden usarse compuestos de fórmula estructural (I) para permitir la administración de una dosis inferior, y por tanto menos tóxica y más tolerable, de un fármaco anticancerígeno y/o radiación para producir la misma respuesta tumoral/beneficio clínico que la dosis convencional del fármaco anticancerígeno/radiación sola. Debido a que las dosis para fármacos anticancerígenos y tratamientos de radiación aprobados se conocen, los compuestos, composiciones y métodos proporcionados en el presente documento pueden usarse con uno o más fármacos anticancerígenos y/o tratamiento de radiación aprobados. Además, debido a que los compuestos de fórmula estructural (I) pueden actuar, al menos en parte, estimulando las actividades proapoptóticas y/o inhibitoras del ciclo celular de p53 y proteínas relacionadas con p53, la exposición de células cancerosas y células de soporte a cantidades terapéuticamente eficaces de estos compuestos pueden vincularse temporalmente para que coincidan con los intentos de las células de ejecutar el programa de apoptosis en respuesta al fármaco anticancerígeno o radioterapia. Por tanto, la administración de los compuestos o composiciones farmacéuticas proporcionados en el presente documento en combinación con otros fármacos anticancerígenos conocidos proporciona prácticas terapéuticas especialmente eficaces.

Los inhibidores de la interacción entre p53 o proteínas relacionadas con p53 y MDM2 y proteínas relacionadas con MDM2 de fórmula estructural (I) pueden proteger a células normales (por ejemplo, no hiperproliferativas) de los efectos tóxicos de determinados agentes quimioterápicos y radiación, posiblemente a través de la capacidad de los inhibidores para inducir la detención del ciclo celular de células normales. Por ejemplo, los inhibidores de MDM2 proporcionados en el presente documento pueden provocar la detención del ciclo celular en células que comprenden p53 silvestre o funcional (y/o proteínas relacionadas con p53 silvestres o funcionales) al tiempo que no hay efecto o menos efecto sobre células cancerosas que comprenden p53 mutada, delecionada o de otra forma no funcional o menos funcional (y/o proteínas relacionadas con p53 mutadas, delecionadas o de otra forma no funcionales o menos funcionales). Este efecto protector diferencial puede permitir un tratamiento del cáncer más eficaz al permitir el uso de mayores dosis o tratamientos más prolongados de agentes quimioterápicos o tratamientos sin aumentar los efectos secundarios tóxicos de tal tratamiento cuando se administra en combinación con inhibidores proporcionados en el presente documento.

35 También se dan a conocer en el presente documento métodos de uso de compuestos de fórmula estructural (I) para sensibilizar células a agente(s) adicional(es), tales como inductores de senescencia, apoptosis y/o detención del ciclo celular. Los compuestos de fórmula estructural (I) también pueden usarse para proporcionar quimioprotección de células normales a través de la inducción de detención del ciclo celular antes del tratamiento con agentes quimioterápicos. Se proporcionan métodos para hacer que una célula normal sea resistente a agentes quimioterápicos o tratamientos que comprenden poner en contacto la célula con uno o más compuestos de fórmula estructural (I). Se proporcionan métodos de protección de células normales en un animal que tiene una enfermedad hiperproliferativa de los efectos secundarios tóxicos de agentes quimioterápicos o tratamientos, que comprenden administrar al animal un compuesto de fórmula estructural (I). También se proporcionan en el presente documento métodos para el tratamiento, la mejora o la prevención de trastornos, efectos secundarios o estados provocados por la administración de agentes quimioterápicos a células normales que comprenden administrar a un animal que se somete a quimioterapia un compuesto de fórmula estructural (I). Los ejemplos de tales trastornos y estados provocados por quimioterapia incluyen, sin limitación, mucositis, estomatitis, xerostomía, trastornos gastrointestinales y alopecia.

50 Los compuestos de fórmula estructural (I) son útiles para el tratamiento, la mejora o la prevención de trastornos, tales como los sensibles a la inducción de muerte celular apoptótica, por ejemplo, trastornos caracterizados por desregulación de la apoptosis, incluyendo enfermedades hiperproliferativas tales como cáncer. En una realización, estos compuestos pueden usarse para tratar o mejorar el cáncer que se caracteriza por resistencia a terapias contra el cáncer (por ejemplo, las células cancerosas que son quimiorresistentes, resistentes a la radiación, resistentes a hormonas, y similares). En otra realización, los presentes compuestos pueden usarse para tratar enfermedades hiperproliferativas caracterizadas por la expresión de p53 funcional o proteínas relacionadas con p53. En otra realización, los presentes compuestos pueden usarse para proteger a células normales (por ejemplo, no hiperproliferativas) de los efectos secundarios tóxicos de agentes quimioterápicos y tratamientos mediante la inducción de detención del ciclo celular en esas células.

60 Los compuestos de fórmula estructural (I) inducen detención del ciclo celular y/o apoptosis y también potencian la inducción de detención del ciclo celular y/o apoptosis o bien solos o bien en respuesta a señales de inducción de apoptosis adicionales. Por tanto, se contempla que los presentes compuestos sensibilizan células frente a la inducción de detención del ciclo celular y/o apoptosis, incluyendo células que son resistentes a tales estímulos de

inducción. Al inhibir la interacción entre p53 o proteínas relacionadas con p53 y MDM2 o proteínas relacionadas con MDM2, los presentes compuestos pueden usarse para inducir apoptosis en cualquier trastorno que puede tratarse, mejorarse o prevenirse mediante la inducción de apoptosis. En una realización, los compuestos de fórmula estructural (I) pueden usarse para inducir apoptosis en células que comprenden p53 funcional o proteínas relacionadas con p53.

Los compuestos de fórmula estructural (I), en combinación con uno o más agentes moduladores de la apoptosis adicionales, por ejemplo, agentes anticancerígenos, para modular la apoptosis. Los ejemplos de agentes moduladores de la apoptosis incluyen, pero no se limitan a, Fas/CD95, TRAMP, TNF RI, DR1, DR2, DR3, DR4, DR5, DR6, FADD, RIP, TNF α , ligando Fas, TRAIL, anticuerpos frente a proteínas TRAIL-R1 o TRAIL-R2, Bcl-2, p53, BAX, BAD, Akt, CAD, PI3 cinasa, PP1 y caspasa. Otros agentes implicados en la fase de inicio, decisión y degradación de la apoptosis también se incluyen. Los ejemplos de agentes moduladores de la apoptosis incluyen agentes cuya actividad, presencia o cambio en la concentración puede modular la apoptosis en un sujeto. Los agentes moduladores de la apoptosis incluyen los que son inductores de la apoptosis, tales como TNF o un ligando relacionado con TNF, particularmente un ligando TRAMP, un ligando Fas/CD95, un ligando TNFR-1 o TRAIL.

Los compuestos y composiciones en el presente documento se usan para tratar células, tejidos, órganos enfermos o estados patológicos y/o estados de enfermedad en un animal (por ejemplo, un paciente mamífero incluyendo, pero sin limitarse a, seres humanos y animales veterinarios). En este sentido, diversas enfermedades y patologías son propensas al tratamiento o profilaxis usando los presentes métodos y composiciones. Una lista a modo de ejemplo no limitativa de estas enfermedades y estados incluye, pero no se limita a, cáncer de mama, cáncer de próstata, linfoma, cáncer de piel, cáncer pancreático, cáncer de colon, melanoma, melanoma maligno, cáncer de ovario, cáncer de cerebro, carcinoma de cerebro primario, cáncer de cabeza-cuello, glioma, glioblastoma, cáncer de hígado, cáncer de vejiga, cáncer de pulmón de células no pequeñas, carcinoma de cabeza o cuello, carcinoma de mama, carcinoma de ovario, carcinoma de pulmón, carcinoma de pulmón de células pequeñas, tumor de Wilms, carcinoma de cuello uterino, carcinoma testicular, carcinoma de vejiga, carcinoma pancreático, carcinoma de estómago, carcinoma de colon, carcinoma prostático, carcinoma genitourinario, carcinoma de tiroides, carcinoma de esófago, mieloma, mieloma múltiple, carcinoma suprarrenal, carcinoma de células renales, carcinoma endometrial, carcinoma de la corteza suprarrenal, insulinooma pancreático maligno, carcinoma carcinoide maligno, coriocarcinoma, micosis fungoide, hipercalcemia maligna, hiperplasia del cuello uterino, leucemia, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfocítica crónica (LCC) incluyendo B-LCC, leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crónica, leucemia granulocítica crónica, leucemia granulocítica aguda, tricoleucemia, neuroblastoma, sarcoma tal como liposarcoma, histiocitoma fibroso maligno, osteosarcoma, sarcoma de Ewing, leiomiomasarcoma y rhabdomiomasarcoma, sarcoma de Kaposi, policitemia vera, trombocitosis esencial, enfermedad de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, sarcomas de tejidos blandos tales como lipoma, y schwannoma maligno, sarcoma osteogénico, macroglobulinemia primaria y retinoblastoma, y similares, enfermedades autoinmunitarias mediadas por células T y B; enfermedades inflamatorias; infecciones; enfermedades hiperproliferativas; SIDA; estados degenerativos, enfermedades vasculares, y similares. En una realización, las células cancerosas que se tratan son metastásicas. En otra realización, las células cancerosas que se tratan son resistentes a otros agentes anticancerígenos.

Los compuestos y composiciones en el presente documento se usan para tratar cánceres que expresan p53 funcional o silvestre o proteínas relacionadas con p53. En una realización, los compuestos y composiciones proporcionados en el presente documento se usan para tratar cánceres que expresan niveles elevados de MDM2 o proteínas relacionadas con MDM2.

Los compuestos y composiciones en el presente documento pueden usarse para tratar a un paciente que tiene un sarcoma, incluyendo, por ejemplo, liposarcoma, histiocitoma fibroso maligno, osteosarcoma y rhabdomiomasarcoma. En otra realización los compuestos y composiciones proporcionados en el presente documento pueden usarse para tratar a un paciente que tiene un tumor de tejidos blandos, incluyendo, por ejemplo, sarcoma de Ewing, leiomiomasarcoma, lipoma y schwannomas malignos. En otra realización, los compuestos y composiciones proporcionados en el presente documento pueden usarse para tratar a un paciente que tiene cáncer de pulmón, de mama, de hígado o de colon. En otra realización, los compuestos y composiciones proporcionados en el presente documento pueden usarse para tratar a un paciente que tiene leucemia linfocítica crónica de células B y leucemia mieloide aguda.

Los compuestos y composiciones proporcionados en el presente documento pueden usarse para tratar a un paciente que tiene melanoma, cáncer de pulmón, sarcoma, cáncer de colon, cáncer de próstata, coriocarcinoma, cáncer de mama, retinoblastoma, carcinoma de estómago, leucemia mieloide aguda, linfoma, mieloma múltiple o leucemia.

Los compuestos y composiciones proporcionados en el presente documento pueden usarse además para tratar a un paciente que tiene liposarcoma o melanoma.

Las infecciones adecuadas para su tratamiento usando los compuestos, composiciones y métodos en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, infecciones provocadas por virus, bacterias, hongos, micoplasmas, priones, y similares.

Los presentes compuestos de fórmula estructural (I), o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula estructural (I), son útiles en el tratamiento de una enfermedad hiperproliferativa tal como cáncer.

Se dan a conocer métodos para administrar una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula estructural (I) en combinación con al menos un segundo agente terapéutico (incluyendo, pero sin limitarse a, antineoplásicos quimioterápicos, agentes moduladores de la apoptosis, agentes antimicrobianos, antivirales, antifúngicos y antiinflamatorios) y/o técnica terapéutica (por ejemplo, intervención quirúrgica y/o radioterapias). El/los segundo(s) agente(s) terapéutico(s) puede(n) ser un agente anticancerígeno.

Se contemplan varios segundos agentes anticancerígenos o terapéuticos adecuados. De hecho, los métodos proporcionados en el presente documento pueden incluir, pero no se limitan a, la administración de numerosos agentes terapéuticos tales como: agentes que inducen la apoptosis; polinucleótidos (por ejemplo, antisentido, ribozimas, ARNip); polipéptidos (por ejemplo, enzimas y anticuerpos); miméticos biológicos (por ejemplo, mímicos de BH3 o gospol); agentes que se unen (por ejemplo, oligomerizan o complejan) con una proteína de la familia de Bcl-2 tal como Bax; alcaloides; agentes alquilantes; antibióticos antitumorales; antimetabolitos; hormonas; compuestos de platino; anticuerpos monoclonales o policlonales (por ejemplo, anticuerpos conjugados con fármacos anticancerígenos, toxinas, defensinas), toxinas; radionúclidos; modificadores de la respuesta biológica (por ejemplo, interferones (por ejemplo, IFN- α) e interleucinas (por ejemplo, IL-2)); agentes de inmunoterapia adoptiva; factores de crecimiento hematopoyéticos; agentes que inducen la diferenciación de células tumorales (por ejemplo, ácido todo-trans-retinoico); reactivos de terapia génica (por ejemplo, reactivos de terapia antisentido y nucleótidos); vacunas tumorales; inhibidores de la angiogénesis; inhibidores del proteosoma: moduladores de NF-KB; compuestos anti-CDK; inhibidores de HDAC; y similares. Los expertos en la técnica conocen otros numerosos ejemplos de agentes terapéuticos, tales como compuestos quimioterápicos y terapias anticancerígenas adecuados para su coadministración con los compuestos dados a conocer.

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

Las composiciones en el presente documento incluyen uno o más compuestos de fórmula estructural (I) y al menos un agente antihiperproliferativo o anticancerígeno, por ejemplo, agentes alquilantes, antimetabolitos y productos naturales (por ejemplo, hierbas medicinales y otros compuestos derivados de plantas y/o animales).

Los agentes alquilantes adecuados para su uso en las presentes composiciones incluyen, pero no se limitan a: 1) mostazas de nitrógeno (por ejemplo, mecloretamina, ciclofosfamida, ifosfamida, melfalán (L-sarcolisina); y clorambucilo); 2) etileniminas y metilmelaminas (por ejemplo, hexametilmelamina y tiotepa); 3) sulfonatos de alquilo (por ejemplo, busulfano); 4) nitrosoureas (por ejemplo, carmustina (BCNU); lomustina (CCNU); semustina (metil-CCNU); y estreptozocina (estreptozotocina)); y 5) triazenos (por ejemplo, dacarbazina (DTIC); dimetiltriazenoimidazolecarboxamida).

Los antimetabolitos adecuados para su uso en las presentes composiciones incluyen, pero no se limitan a: 1) análogos de ácido fólico (por ejemplo, metotrexato (ametofterina)); 2) análogos de pirimidina (por ejemplo, fluorouracilo (5-fluorouracilo; 5-FU), floxuridina (fluorodeoxiuridina; FudR) y citarabina (arabinósido de citosina)); y 3) análogos de purina (por ejemplo, mercaptopurina (6-mercaptopurina; 6-MP), tioguanina (6-tioguanina; TG) y pentostatina (2'-desoxicofornicina)).

Los agentes quimioterápicos adecuados para su uso en las presentes composiciones incluyen, pero no se limitan a: 1) alcaloides de la vinca (por ejemplo, vinblastina (VLB), vincristina); 2) epipodofilotoxinas (por ejemplo, etopósido y tenipósido); 3) antibióticos (por ejemplo, dactinomicina (actinomicina D), daunorubicina (daunomicina; rubidomicina), doxorubicina, bleomicina, plicamicina (mitramicina) y mitomicina (mitomicina C)); 4) enzimas (por ejemplo, L-

- 5 asparaginasa); 5) modificadores de la respuesta biológica (por ejemplo, interferón-alfa); 6) complejos de coordinación de platino (por ejemplo, cisplatino (cis-DDP) y carboplatino); 7) antracenedionas (por ejemplo, mitoxantrona); 8) ureas sustituidas (por ejemplo, hidroxiourea); 9) derivados de metilhidrazina (por ejemplo, procarbazona (N-metilhidrazina; MIH)); 10) supresores suprarrenales (por ejemplo, mitotano (o,p'-DDD) y aminoglutetimida); 11) adrenocorticosteroides (por ejemplo, prednisona); 12) progestinas (por ejemplo, caproato de hidroxiprogesterona, acetato de medroxiprogesterona y acetato de megestrol); 13) estrógenos (por ejemplo, dietilestilbestrol y etinilestradiol); 14) antiestrógenos (por ejemplo, tamoxifeno); 15) andrógenos (por ejemplo, propionato de testosterona y fluoximesterona); 16) antiandrógenos (por ejemplo, flutamida); y 17) análogos de hormona liberadora de gonadotropina (por ejemplo, leuprolida).
- 10 Cualquier agente anticancerígeno usado de manera rutinaria en un contexto de terapia contra el cáncer encuentra uso en las composiciones de la presente invención. La tabla 1 proporciona una lista de agentes antineoplásicos a modo de ejemplo. Los expertos en la técnica aprecian que las "etiquetas de productos" requeridas en todos los quimioterápicos aprobados en los EE.UU. describen indicaciones aprobadas, información de dosificación, datos de toxicidad, y similares, para los agentes a modo de ejemplo.
- 15 Tabla 1

Aldesleucina (des-alanil-1, serina-125 interleucina-2 humana)	Proleukin
Alemtuzumab (anticuerpo IgG1κ anti-CD52)	Campath
Alitretinoína (ácido 9-cis-retinoico)	Panretin
Alopurinol (sal de monosodio de 1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona)	Zyloprim
Altretamina (N,N,N',N'',N''',-hexametil-1,3,5-triazin-2,4, 6-triamina)	Hexalen
Amifostina (dihidrogenofosfato (éster) de etanotiol, 2-[(3-aminopropil)amino])	Ethylol
Anastrozol (1,3-bencenodiacetonitrilo,a,a,a',a'-tetrametil-5-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetilo))	Arimidex
Trióxido arsénico	Trisenox
Asparaginasa (L-asparagina amidohidrolasa, tipo EC-2)	Elspar
BCG vivo (preparación liofilizada de una cepa atenuada de <i>Mycobacterium bovis</i> (<i>Bacillus Calmette-Guérin</i> [BCG], subcepa Montreal)	TICE BCG
Cápsulas de bexaroteno (ácido 4-[1-(5,6,7,8-tetrahidro-3,5,5,8,8-pentametil-2-nafalenil)etenil]benzoico)	Targretin
Gel de bexaroteno	Targretin
Bleomicina (antibióticos de glicopéptidos citotóxicos producidos por <i>Streptomyces verticillus</i> ; bleomicina A ₂ y bleomicina B ₂)	Blenoxane
Capecitabina (5'-desoxi-5-fluoro-N-[(pentiloxi)carbonil]-citidina)	Xeloda
Carboplatino (platino, diamina [1,1-ciclobutanodicarboxilato(2-)-0,0']-,(SP-4-2))	Paraplatin
Carmustina (1,3-bis(2-cloroetil)-1-nitrosourea)	BCNU, BiCNU
Carmustina con implante de Polifeprosan 20	Oblea de Gliadel

Celecoxib (como 4-[5-(4-metilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]bencenosulfonamida)	Celebrex
Clorambucilo (ácido 4-[bis(2cloretíl)amino]bencenobutanoico)	Leukeran
Cisplatino (PtCl ₂ H ₆ N ₂)	Platinol
Cladribina (2-cloro-2'-desoxi-b-D-adenosina)	Leustatin, 2-CdA
Ciclofosfamida (2-óxido de 2-[bis(2-cloroetil)amino]tetrahidro-2H-1,3,2-oxazafosforina monohidratado)	Cytoxan, Neosar
Citarabina (1-b-D-arabinofuranosilcitosina, C ₉ H ₁₃ N ₃ O ₅)	Cytosar-U
Citarabina liposomal	DepoCyt
Dacarbazina (5-(3,3-dimetil-1-triazeno)-imidazol-4-carboxamida (DTIC))	DTIC-Dome
Dactinomicina, actinomicina D (actinomicina producida por <i>Streptomyces parvullus</i> , C ₆₂ H ₈₆ N ₁₂ O ₁₆)	Cosmegen
Darbeopetina alfa (péptido recombinante)	Aranesp
Daunorubicina liposomal (clorhidrato de (8S-cis)-8-acetil-10-[(3-amino-2,3,6-trideoxi-a'-L-lixo-hexopiranosil)oxi]-7,8,9,10-tetrahidro-6,8,11-trihidroxi-1-metoxi-5, 12-naftacenodiona)	DanuoXome
Daunorubicina HCl, daunomicina (clorhidrato de 3-amino-2,3,6-tridesoxi-(alfa)-L-lixo-hexopiranosido de (1S,3S)-3-acetil-1,2,3,4,6,11-hexahidro-3,5,12-trihidroxi-10-metoxi-6,11-dioxo-1-naftacenoilo)	Cerubidine
Denileucina diftotox (péptido recombinante)	Ontak
Dexrazoxano ((S)-4,4'-(1-metil-1,2-etanodiil)bis-2,6-piperazindiona)	Zinecard
Docetaxel ((2R,3S)-N-carboxi-3-fenilisoserina, éster N-terc-butílico, 13-éster con 4-acetato 2-benzoato de 5b-20-epoxi-12a,4,7b, 10b,13a-hexahidroxitax-11-en-9-ona, trihidratado)	Taxotere
Doxorubicina HCl clorhidrato de (8S,10S)-10-[(3-amino-2,3,6-tridesoxi-a-L-lixo-hexopiranosil)oxi]-8-glicolil-7,8,9,10-tetrahidro-6,8,11-trihidroxi-1-metoxi-5,12-naftacenodiona)	Adriamicina, Rubex
Doxorubicina	Adriamicina PFS, inyección intravenosa
Doxorubicina liposomal	Doxil
Propionato de dromostanolona (propionato de 17b-hidroxi-2a-metil-5a-androstan-3-ona)	Dromostanolona
Propionato de dromostanolona	Inyección de Masterone
Disolución B de Elliott	Disolución B de Elliott
Epirubicina (clorhidrato de (8S-cis)-10-[(3-amino-2,3,6-tridesoxi-a-L-arabino-hexopiranosil)oxi]-7,8,9,10-tetrahidro-6,8,11-trihidroxi-8-(hidroxiacetil)-1-metoxi-5,12-naftacenodiona)	Ellence

ES 2 712 973 T3

Epoetina alfa (péptido recombinante)	Epogen
Estramustina (17-(dihidrogenofosfato) de 3-[bis(2-cloroetil)carbamato] de estra-1,3,5(10)-trieno-3,17-diol(17(beta)), sal de disodio, monohidratado, o 17-(dihidrogenofosfato) de 3-[bis(2-cloroetil)carbamato de estradiol], sal de disodio sal, monohidratado)	Emcyt
Fosfato de etopósido (9-[4,6-O-(R)-etiliden-(beta)-D-glucopiranosido de 4'-desmetilepipodofilotoxina], 4'-(dihidrogenofosfato))	Etopophos
Etopósido, VP-16 (9-[4,6-O-(R)-etiliden-(beta)-D-glucopiranosido de 4'-desmetilepipodofilotoxina])	Vepesid
Exemestano (6-metilenandrosta-1,4-dieno-3,17-diona)	Aromasin
Filgrastim (r-metuG-CSF)	Neupogen
Floxuridina (intraarterial) (2'-desoxi-5-fluorouridina)	FUDR
Fludarabina (análogo de nucleótido fluorado del agente antiviral vidarabina, 9-b-D-arabinofuranosiladenina (ara-A))	Fludara
Fluorouracilo, 5-FU (5-fluoro-2,4(1H,3H)-pirimidindiona)	Adrucil
Fulvestrant (7-alfa-[9-(4,4,5,5,5-pentafluoropentilsulfinil)nonil]estra-1,3,5-(10)-trieno-3,17-beta-diol)	Faslodex
Gemcitabina (monoclorhidrato de 2'-desoxi-2',2'-difluorocitidina (isómero))	Gemzar
Gemtuzumab ozogamicina (hP67.6 anti-CD33)	Mylotarg
Acetato de goserelina	Implante de Zoladex
Hidroxiurea	Hydrea
Ibritumomab tiuxetan (inmunocnjugado que resulta de un enlace covalente de tiourea entre el anticuerpo monoclonal ibritumomab y el ligador-quelante tiuxetan [N-[2-bis(carboximetil)amino]-3-(p-isotiocianatofenil)-propil]-[N-[2-bis(carboximetil)amino]-2-(metil)-etil]glicina)	Zevalin
Idarubicina (9-acetil-7-[(3-amino-2,3,6-tridesoxi-(alfa)-L-lixo-hexopiranosil)oxi]-7,8,9,10-tetrahidro-6,9,11-trihidroxicolorhidrato de 5,12-naftacenosidona, (7S-cis))	Idamycin
Ifosfamida (2-óxido de 3-(2-cloroetil)-2-[(2-cloroetil)amino]tetrahidro-2H-1,3,2-oxazafosforina)	IFEX
Mesilato de imatinib (metanosulfonato de 4-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-N-[4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]-fenil]benzamida)	Gleevec
Interferón alfa-2a (péptido recombinante)	Roferon-A
Interferón alfa-2b (péptido recombinante)	Intron (Betaseron liofilizado)

ES 2 712 973 T3

Irinotecán HCl (clorhidrato de (4S)-4,11-dietil-4-hidroxi-9-[(4-piperi-dinopiperidino)carboniloxi]-pirano[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinolina-3,14(4H, 12H)diona trihidratado)	Camptosar
Letrozol (4,4'-(1H-1,2,4-triazol-1ilmetilen)dibenzonitrilo)	Femara
Leucovorina (Ácido L-glutámico, N[4][(2-amino-5-formil-1,4,5,6,7,8-hexahidro4oxo6-pteridinil)metil]amino]benzoil], sal de calcio (1:1))	Wellcovorin, leucovorina
Levamisol HCl (monoclorhidrato de (-)-(S)-2,3,5,6-tetrahidro-6-fenilimidazo[2,1-b]tiazol C ₁₁ H ₁₂ N ₂ S·HCl)	Ergamisol
Lomustina (1-(2-cloro-etil)-3-ciclohexil-1-nitrosourea)	CeeNU
Mecloretamina, mostaza de nitrógeno (clohidrato de 2-cloro-N-(2-cloroetil)-N-metiletanamina)	Mustargen
Acetato de megestrol 17 α (acetiloxi)-6-metilpregna-4,6-dieno-3,20-diona	Megace
Melfalán, L-PAM (4-[bis(2-cloroetil)amino]-L-fenilalanina)	Alkeran
Mercaptopurina, 6-MP (1,7-dihidro-6 H-purina-6-tiona monohidratada)	Purineto
Mesna (2-mercaptoetanosulfonato de sodio)	Mesnex
Metotrexato (ácido N-[4-[[[(2,4-diamino-6-pteridinil)metil]metilamino]benzoil]-L-glutámico)	Metotrexato
Metoxsalen (9-metoxi-7H-furo[3,2-g][1]-benzopiran-7-ona)	Uvadex
Mitomicina C	Mutamycin
Mitomicina C	Mitozytrex
Mitotano (1,1-dicloro-2-(o-clorofenil)-2-(p-clorofenil)etano)	Lysodren
Mitoxantrona (diclorhidrato de 1,4-dihidroxi-5,8-bis[[2-[(2-hidroxietil)amino]etil]amino]-9,10-antracenediona)	Novantrone
Fenpropionato de nandrolona	Durabolin-50
Nofetumomab	Verluma
Oprelvekin (IL-11)	Neumega
Oxaliplatino (cis-[(1R,2R)-1,2-ciclohexanodiamina-N,N'][(oxalato(2-)-O,O')] platino)	Eloxatin
Paclitaxel (13-éster de 4,10-diacetato-2-benzoato de 5 β ,20-epoxi-1,2 α ,4,7 β ,10 β , 13 α -hexahidroxitax-11-en-9-ona con (2R,3S)-N-benzoil-3-fenilisoserina)	TAXOL
Pamidronato (ácido fosfónico (3-amino-1-hidroxipropilideno) bis-, sal de disodio, pentahidratado, (APD))	Aredia
Pegademasa ((monometoxipolietilenglicolsuccinimidil)11-17-adenosina desaminasa)	Adagen (pegademasa bovina)

ES 2 712 973 T3

Pegaspargasa (monometoxipolietilenglicol-succinimidil-L-asparaginasa)	Oncaspar
Pegfilgrastim (conjugado covalente de metionil-G-CSF humano recombinante (Filgrastim) y monometoxipolietilenglicol)	Neulasta
Pentostatina	Nipent
Pipobromano	Vercyte
Plicamicina, mitramicina (antibiótico producido por <i>Streptomyces plicatus</i>)	Mitramicina
Porfímero sódico	Photofrin
Procarbazina (monoclorhidrato de N-isopropil-m-(2-metilhidrazino)-p-toluamida)	Matulane
Quinacrina (6-cloro-9-(1-metil-4-dietil-amina)butilamino-2-metoxiacridina)	Atabrine
Rasburicasa (péptido recombinante)	Elitek
Rituximab (anticuerpo anti-CD20 recombinante)	Rituxan
Sargramostim (péptido recombinante)	Prokine
Estreptozocina (estreptozocina, 2-desoxi-2-[[[(metilnitrosoamino)carbonil]amino]-a(y b)-D-glucopiranosa y 220 mg de ácido cítrico anhidro])	Zanosar
Talco (Mg ₃ Si ₄ O ₁₀ (OH) ₂)	Sclerosol
Tamoxifeno 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxilato de ((Z)2-[4-(1,2-difenil-1-butenil)fenoxi]-N,N-dimetiletanamina (1:1))	Nolvadex
Temozolomida (3,4-dihidro-3-metil-4-oxoimidazo[5,1-d]-as-tetrazin-8-carboxamida)	Temodar
Tenipósido, VM-26 (4'-demetilepipodofilotoxina, 9-[4,6-O-(R)-2-teniliden-(beta)-D-glucopiranósido])	Vumon
Testolactona (ácido 13-hidroxi-3-oxo-13,17-secoandrosta-1,4-dien-17-oico [dgr]-lactona)	Teslac
Tioguanina, 6-TG (2-amino-1,7-dihidro-6H-purina-6-tiona)	Tioguanina
Tiotepa (Aziridina, 1,1',1''-fosfinotioilidinetris-, o sulfuro de tris(1-aziridinil)fosfina)	Tioplex
Topotecán HCl (monoclorhidrato de (S)-10-[(dimetilamino)metil]-4-etil-4,9-dihidroxi-1H-pirano[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinolin-3,14-(4H,12H)-diona)	Hycamtin
Toremifeno (citrato de 2-(p-[(Z)-4-cloro-1,2-difenil-1-butenil]-fenoxi)-N,N-dimetiletanamina (1:1))	Fareston
Tositumomab, tositumomab I 131 (anticuerpo anti-CD20 de IgG _{2a} lambda monoclonal inmunoterapéutico murino recombinante (I 131 es un anticuerpo radioinmunoterapéutico))	Bexxar

Trastuzumab (anticuerpo anti-HER ₂ de IgG ₁ kappa monoclonal recombinante)	Herceptin
Tretinoína, ATRA (ácido todo-trans-retinoico)	Vesanoid
Mostaza de uracilo	Cápsulas de mostaza de uracilo
Valrubicina, 14-valerato de N-trifluoroacetiladriamicina (pentaonato de (2S-cis)-2-[1,2,3,4,6,11-hexahidro-2,5,12-trihidroxi-7-metoxi-6,11-dioxo-[[4,2,3,6-tridesoxi-3-[(trifluoroacetil)-amino- α -L- <i>lixo</i> -hexopiranosil]oxil]-2-naftacenil]-2-oxoetilo)	Valstar
Vinblastina, leurocristina (C ₄₆ H ₅₆ N ₄ O ₁₀ •H ₂ SO ₄)	Velban
Vincristina (C ₄₆ H ₅₆ N ₄ O ₁₀ •H ₂ SO ₄)	Oncovin
Vinorelbina ([R-(R*,R*)-2,3-dihidrobutanodioato de 3',4'-dideshidro-4'-desoxi-C'-norvincal leukoblastina, (sal) (1:2)])	Navelbine
Zoledronato, ácido zoledrónico (ácido (1-hidroxi-2-imidazol-1-il-fosfonoetil)fosfónico monohidratado)	Zometa

Los agentes anticancerígenos incluyen además compuestos que se ha identificado que tienen actividad anticancerígena. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, 3-AP, 13-acetato de 12-O-tetradecanoilforbol, 17AAG, 852A, ABI-007, ABR-217620, ABT-751, ADI-PEG 20, AE-941, AG-013736, AGRO100, alanosina, AMG 706, anticuerpo G250, antineoplastonas, AP23573, apaziquona, APC8015, atiprimod, ATN-161, atrasenteno, azacitidina, BB-10901, BCX-1777, bevacizumab, BG00001, bicalutamida, BMS 247550, bortezomib, briostatina-1, buserelina, calcitriol, CCI-779, CDB-2914, cefixima, cetuximab, CG0070, cilengitida, clofarabina, fosfato de combretastatina A4, CP-675.206, CP-724.714, CpG 7909, curcumina, decitabina, DENSPM, doxercalciferol, E7070, E7389, ecteinascidina 743, efaproxiral, eflornitina, EKB-569, enzastaurina, erlotinib, exisulind, fenretinida, flavopiridol, fludarabina, flutamida, fotemustina, FR901228, G17DT, galiximab, gefitinib, genisteína, glufosfamida, GTI-2040, histrelina, HKI-272, homoharringtonina, HSPPC-96, proteína de fusión de hu14,18-interleucina-2, HuMax-CD4, iloprost, imiquimod, infliximab, interleucina-12, IPI-504, irofulveno, ixabepilona, lapatinib, lenalidomida, lestaurtinib, leuprolida, LMB-9 inmunotoxina, lonafarnib, luniliximab, mafosfamida, MB07133, MDX-010, MLN-2704, anticuerpo monoclonal 3F8, anticuerpo monoclonal J591, motexafina, MS-275, MVA-MUC1-IL2, nilutamida, nitrocampotecina, clorhidrato de nolatrexed, nolvadex, NS-9, O6-bencilguanina, oblimersen sódico, ONYX-015, oregovomab, OSI-774, panitumumab, Paraplatin, PD-0325901, pemetrexed, PHY906, pioglitazona, pirfenidona, pixantrona, PS-341, PSC 833, PXD101, pirazoloacridina, R115777, RAD001, ranpirnasa, análogo de rebeccamicina, proteína rhuAngiostatina, rhuMab 2C4, rosiglitazona, rubitecán, S-1, S-8184, satraplatino, SB-, 15992, SGN-0010, SGN-40, sorafenib, SR31747A, ST1571, SU011248, ácido suberoilanihidroxámico, suramina, talabostat, talampanel, tariquidar, temsirolimús, TGFa-PE38 inmunotoxina, talidomida, timalfasina, tipifarnib, tirapazamina, TLK286, trabectedina, glucuronato de trimetrexato, TroVax, UCN-1, ácido valproico, vinflunina, VNP40101M, volociximab, vorinostat, VX-680, ZD1839, ZD6474, zileuton y triclorhidrato de zosuquidar.

Para una descripción más detallada de agentes anticancerígenos y otros agente terapéuticos, los expertos en la técnica hacen referencia a cualquiera de varios manuales de instrucción incluyendo, pero sin limitarse a, el Physician's Desk Reference y a Goodman y Gilman's "Pharmaceutical Basis of Therapeutics" décima edición, Eds. Hardman *et al.*, 2002.

Los métodos dados a conocer en el presente documento comprenden administrar uno o más compuestos de fórmula estructural (I) en combinación con radioterapia. Los métodos dados a conocer en el presente documento no están limitados por los tipos, las cantidades o los sistemas de suministro y administración usados para suministrar la dosis terapéutica de radiación a un animal. Por ejemplo, el mamífero puede recibir radioterapia con fotones, radioterapia con haz de partículas, otros tipos de radioterapias, y combinaciones de las mismas. La radiación puede suministrarse al animal usando un acelerador lineal. Alternativamente, la radiación puede suministrarse usando un bisturí gamma.

La fuente de radiación puede ser externa o interna al mamífero. La radioterapia externa es la más común e implica dirigir un haz de radiación de alta energía a un sitio tumoral a través de la piel usando, por ejemplo, un acelerador lineal. Aunque el haz de radiación está localizado al sitio tumoral, es casi imposible evitar la exposición de tejido normal, sano. Sin embargo, la radiación externa habitualmente la toleran bien los mamíferos. La radioterapia interna

implica implantar una fuente emisora de radiación, tal como perlas, cables, gránulos, cápsulas, partículas, y similares, dentro del cuerpo en o cerca del sitio tumoral incluyendo el uso de sistemas de suministro que seleccionan como diana específicamente células cancerosas (por ejemplo, usando partículas unidas a ligandos de unión a células cancerosas). Tales implantes pueden retirarse tras el tratamiento, o dejarse en el cuerpo inactivos. Los tipos de radioterapia interna incluyen, pero no se limitan a, braquiterapia, irradiación intersticial, irradiación intracavitaria, radioinmunoterapia, y similares.

El mamífero puede recibir opcionalmente radiosensibilizadores (por ejemplo, metronidazol, misonidazol, Budr intraarterial, yododesoxiuridina (IudR) intravenosa, nitroimidazol, 4-nitroimidazoles 5-sustituidos, 2H-isoindoledionas, [[(2-bromoetil-amino)metil]-nitro-1H-imidazol-1-etanol, derivados de nitroanilina, citotoxinas selectivas de hipoxia con afinidad por el ADN, ligando de ADN halogenado, óxidos de 1,2,4-benzotriazina, derivados de 2-nitroimidazol, derivados de nitroazol que contienen flúor, benzamida, nicotinamida, intercalador de acridina, derivado de 5-tiotretazol, 3-nitro-1,2,4-triazol, derivado de 4,5-dinitroimidazol, texafrinas hidroxiladas, cisplatino, mitomicina, tiripazamina, nitrosourea, mercaptopurina, metotrexato, fluorouracilo, bleomicina, vincristina, carboplatino, epirubicina, doxorubicina, ciclofosfamida, vindesina, etopósido, paclitaxel, calor (hipertermia), y similares), radioprotectores (por ejemplo, cisteamina, dihidrogenofosforotioatos de aminoalquilo, amifostina (WR 2721), IL-1, IL-6, y similares). Los radiosensibilizadores potencian la destrucción de células tumorales. Los radioprotectores pueden proteger al tejido sano de los efectos perjudiciales de la radiación.

Cualquier tipo de radiación puede administrarse al mamífero, siempre que el mamífero tolere la radiación sin efectos secundarios negativos inaceptables. Los tipos adecuados de radioterapia incluyen, por ejemplo, radioterapia ionizante (electromagnética) (por ejemplo, rayos X o rayos gamma) o radioterapia con haz de partículas (por ejemplo, radiación de alta energía lineal). La radiación ionizante se define como radiación que comprende partículas o fotones que tienen suficiente energía como para producir ionización, es decir, ganancia o pérdida de electrones (tal como se describe en, por ejemplo, el documento U.S. 5.770.581 incorporado en el presente documento como referencia en su totalidad). Los efectos de la radiación puede controlarlos al menos parcialmente el médico. La dosis de radiación puede fraccionarse para lograr una exposición de la célula diana máxima y una toxicidad reducida.

La dosis total de radiación administrada a un animal es de aproximadamente 0,01 Gray (Gy) a aproximadamente 100 Gy. Alternativamente, se administran de aproximadamente 10 Gy a aproximadamente 65 Gy (por ejemplo, de aproximadamente 15 Gy, 20 Gy, 25 Gy, 30 Gy, 35 Gy, 40 Gy, 45 Gy, 50 Gy, 55 Gy o 60 Gy) a lo largo del transcurso del tratamiento. Aunque en algunos casos puede administrarse una dosis completa de radiación a lo largo del transcurso de un día, la dosis total se fracciona idealmente y se administra a lo largo de varios días. Deseablemente, la radioterapia se administra a lo largo del transcurso de al menos aproximadamente 3 días, por ejemplo, al menos 5, 7, 10, 14, 17, 21, 25, 28, 32, 35, 38, 42, 46, 52 ó 56 días (aproximadamente 1-8 semanas). Por consiguiente, una dosis diaria de radiación comprenderá aproximadamente 1-5 Gy (por ejemplo, aproximadamente 1 Gy, 1,5 Gy, 1,8 Gy, 2 Gy, 2,5 Gy, 2,8 Gy, 3 Gy, 3,2 Gy, 3,5 Gy, 3,8 Gy, 4 Gy, 4,2 Gy o 4,5 Gy), o 1-2 Gy (por ejemplo, 1,5-2 Gy). La dosis diaria de radiación debe ser suficiente para inducir la destrucción de las células seleccionadas como diana. Si se estira a lo largo de un periodo, en un caso, la radiación no se administra cada día, permitiendo de ese modo que el mamífero descanse y que tengan lugar los efectos de la terapia. Por ejemplo, la radiación se administra deseablemente en 5 días consecutivos, y no se administra en 2 días, durante cada semana de tratamiento, permitiendo de ese modo 2 días de descanso por semana. Sin embargo, la radiación puede administrarse 1 día/semana, 2 días/semana, 3 días/semana, 4 días/semana, 5 días/semana, 6 días/semana o los 7 días/semana, dependiendo de la receptividad del mamífero y cualquier posible efecto secundario. La radioterapia puede iniciarse en cualquier momento en el periodo terapéutico. En un caso, la radiación se inicia en la semana 1 o semana 2, y se administra durante la duración restante del periodo terapéutico. Por ejemplo, la radiación se administra en las semanas 1-6 o en las semanas 2-6 de un periodo terapéutico que comprende 6 semanas para tratar, por ejemplo, un tumor sólido. Alternativamente, la radiación se administra en las semanas 1-5 o las semanas 2-5 de un periodo terapéutico que comprende 5 semanas.

También pueden usarse agentes terapéuticos antimicrobianos como agentes terapéuticos en combinación con los compuestos de fórmula estructural (I). Puede usarse cualquier agente que pueda destruir, inhibir o atenuar de otra forma la función de organismos microbianos, así como cualquier agente que se contempla que tenga tales actividades. Los agentes antimicrobianos incluyen, pero no se limitan a, antibióticos naturales y sintéticos, anticuerpos, proteínas inhibidoras (por ejemplo, defensinas), ácidos nucleicos antisentido, agentes disruptores de la membrana y similares, usados solos o en combinación. De hecho, puede usarse cualquier tipo de antibiótico incluyendo, pero sin limitarse a, agentes antibacterianos, agentes antivirales, agentes antifúngicos, y similares.

Se administran uno o más compuestos de fórmula estructural (I) a un mamífero que lo necesita. Alternativamente, se administran uno o más compuestos y uno o más segundos agentes terapéuticos, es decir, como agentes anticancerígenos, a un mamífero que lo necesita en una o más de las siguientes condiciones: por ejemplo, a diferentes periodicidades, a diferentes duraciones, a diferentes concentraciones, mediante diferentes vías de administración. En un caso, el compuesto de fórmula estructural (I) se administra antes del agente terapéutico o anticancerígeno, por ejemplo, 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 10, 12 ó 18 horas, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 días, o 1, 2, 3 ó 4 semanas antes de la administración del segundo agente terapéutico o anticancerígeno. En otro caso, el compuesto de fórmula estructural (I) se administra después del segundo agente terapéutico o anticancerígeno, por ejemplo, 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 10, 12 ó 18 horas, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 días, o 1, 2, 3 ó 4 semanas después de la administración del agente

anticancerígeno. En otro caso, el compuesto de fórmula estructural (I) y el segundo agente terapéutico o anticancerígeno se administran concurrentemente, pero en diferentes programas, por ejemplo, el compuesto se administra diariamente mientras que el segundo agente terapéutico o anticancerígeno se administra una vez a la semana, una vez cada dos semanas, una vez cada tres semanas o una vez cada cuatro semanas. En otro caso, el presente compuesto se administra una vez a la semana y el segundo agente terapéutico o anticancerígeno se administra diariamente, una vez a la semana, una vez cada dos semanas, una vez cada tres semanas o una vez cada cuatro semanas.

Un método de tratamiento o mejora del cáncer en un paciente comprende una administración pulsátil de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula estructural (I) al paciente.

La toxicidad y eficacia terapéutica de los compuestos de fórmula estructural (I) pueden determinarse mediante procedimientos farmacéuticos convencionales en cultivos celulares o animales experimentales, por ejemplo, para determinar la dosis tolerada máxima (MTD) de un compuesto, que define la dosis más alta que no provoca toxicidad en animales. La razón de dosis entre la dosis tolerada máxima y los efectos terapéuticos (por ejemplo inhibición del crecimiento tumoral) es el índice terapéutico. La dosificación puede variar dentro de este intervalo dependiendo de la forma de dosificación empleada, y la vía de administración utilizada. La determinación de una cantidad terapéuticamente eficaz está muy dentro de la capacidad de los expertos en la técnica, especialmente a la luz de la divulgación detallada proporcionada en el presente documento.

Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula estructural (I) requerida para su uso en terapia varía con la naturaleza del estado que está tratándose, la duración de tiempo que se desea la actividad y la edad y el estado del paciente, y en última instancia la determina el médico encargado. Los intervalos y las cantidades de dosificación pueden ajustarse individualmente para proporcionar los niveles en plasma del inhibidor de MDM2 que son suficientes para mantener los efectos terapéuticos deseados. La dosis deseada puede administrarse convenientemente en una única dosis, o como múltiples dosis administradas a intervalos apropiados, por ejemplo como una, dos, tres, cuatro o más subdosis al día. A menudo se desean, o se requieren, múltiples dosis. Por ejemplo, puede administrarse un presente inhibidor de MDM2 a una frecuencia de: cuatro dosis administradas como una dosis al día a intervalos de cuatro días (q4d x 4); cuatro dosis administradas como una dosis al día a intervalos de tres días (q3d x 4); una dosis administrada al día a intervalos de cinco días (qd x 5); una dosis a la semana durante tres semanas (qwk3); cinco dosis diarias, con dos días de descanso, y otras cinco dosis diarias (5/2/5); o, cualquier régimen de dosis que se determina que es apropiado para la circunstancia.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en el presente documento comprenden uno o más compuestos de fórmula estructural (I) en una cantidad eficaz para lograr su fin previsto. Aunque las necesidades individuales varían, la determinación de intervalos óptimos de cantidades eficaces de cada componente está dentro de la experiencia de la técnica. Normalmente, los compuestos pueden administrarse a mamíferos, por ejemplo seres humanos, por vía oral a una dosis de 0,0025 a 50 mg/kg, o una cantidad equivalente de la sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, al día del peso corporal del mamífero que está tratándose para trastornos sensibles a la inducción de la apoptosis. En un caso, se administran por vía oral de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 25 mg/kg para tratar o mejorar trastornos. Para inyección intramuscular, la dosis es generalmente de aproximadamente la mitad de la dosis oral. Por ejemplo, una dosis intramuscular adecuada es de aproximadamente 0,0025 a aproximadamente 25 mg/kg, o desde aproximadamente 0,01 hasta aproximadamente 5 mg/kg.

La dosis oral unitaria puede comprender desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 2000 mg, por ejemplo, de aproximadamente 100 a aproximadamente 1000 mg de un presente compuesto. La dosis unitaria puede administrarse una o más veces al día como uno o más comprimidos o cápsulas que contienen cada uno desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 500 mg, convenientemente de aproximadamente 50 a 250 mg del compuesto o sus sales.

En una formulación tópica, el compuesto puede estar presente a una concentración de aproximadamente 0,01 a 100 mg por gramo de portador. El compuesto puede estar presente a una concentración de aproximadamente 5-100 mg/ml.

Además de administrar el compuesto como un producto químico de calor, pueden administrarse compuestos de fórmula estructural (I) como un componente de una preparación o composición farmacéutica. La composición farmacéutica comprende uno o más portadores, excipientes y/o auxiliares farmacéuticamente aceptables. El uno o más portadores, excipientes y auxiliares facilitan el procesamiento de un compuesto de fórmula estructural (I) para dar una preparación que puede usarse farmacéuticamente. Las composiciones, particularmente composiciones que pueden administrarse por vía oral o por vía tópica que pueden usarse para un tipo de administración, tales como comprimidos, comprimidos recubiertos de azúcar, pastillas para chupar y cápsulas de liberación lenta, enjuagues bucales y colutorios, geles, suspensiones líquidas, enjuagues para el cabello, geles para el cabello, champús y también preparaciones que pueden administrarse por vía rectal, tales como supositorios, así como disoluciones adecuadas para su administración mediante infusión intravenosa, inyección, por vía tópica o por vía oral, contienen desde aproximadamente el 0,01 hasta el 99 por ciento, o desde aproximadamente el 0,25 hasta el 75 por ciento, de un compuesto de fórmula estructural (I), junto con el uno o más portadores, excipientes y/o auxiliares.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en el presente documento pueden administrarse a cualquier paciente que pueda experimentar los efectos beneficiosos de compuestos de fórmula estructural (I). Principalmente entre tales pacientes están mamíferos, por ejemplo, seres humanos, aunque no se pretende que los métodos y composiciones proporcionados en el presente documento estén así limitados. Otros pacientes incluyen animales veterinarios (vacas, ovejas, cerdos, caballos, perros, gatos y similares).

Pueden administrarse compuestos de fórmula estructural (I) y composiciones farmacéuticas de los mismos mediante cualquier medio que logre su fin previsto. Un compuesto de fórmula estructural (I) puede administrarse mediante cualquier vía adecuada, por ejemplo mediante administración oral, bucal, por inhalación, sublingual, rectal, vaginal, intracisternal o intratecal a través de punción lumbar, transuretral, nasal, percutánea, es decir, transdérmica, o parenteral (incluyendo inyección intravenosa, intramuscular, subcutánea, intracoronaria, intradérmica, intramamaria, intraperitoneal, intraarticular, intratecal, retrobulbar, intrapulmonar y/o implantación quirúrgica en un sitio particular). La administración parenteral puede lograrse usando una aguja y jeringa o usando una técnica de alta presión. Alternativamente, o concurrentemente, la administración puede ser mediante la vía oral. La dosificación administrada dependerá de la edad, la salud y el peso del receptor, la clase de tratamiento concurrente, si lo hay, la frecuencia de tratamiento y la naturaleza del efecto deseado.

Las presentes composiciones y preparaciones farmacéuticas se fabrican mediante procesos de mezclado, granulación, preparación de comprimidos recubiertos de azúcar, disolución o liofilización convencionales. Las composiciones farmacéuticas para uso oral pueden obtenerse combinando un presente compuesto con excipientes sólidos, opcionalmente triturando la mezcla resultante y procesando la mezcla de gránulos, tras añadir auxiliares adecuados, si se desea o es necesario, para obtener comprimidos o núcleos de comprimidos recubiertos de azúcar.

Los excipientes adecuados incluyen, por ejemplo, cargas tales como sacáridos, por ejemplo lactosa o sacarosa, manitol o sorbitol, preparaciones de celulosa y/o fosfatos de calcio, por ejemplo fosfato de tricalcio o hidrogenofosfato de calcio, así como aglutinantes tales como pasta de almidón, usando, por ejemplo, almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de patata, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio y/o polivinilpirrolidona. Si se desea, pueden añadirse agentes disgregantes tales como los almidones mencionados anteriormente y también carboximetil-almidón, polivinilpirrolidona reticulada, agar o ácido algínico o una sal del mismo, tal como alginato de sodio. Los auxiliares pueden ser lubricantes y agentes reguladores del flujo adecuados. Los auxiliares adecuados incluyen, por ejemplo, sílice, talco, ácido esteárico o sales del mismo, tales como estearato de magnesio o estearato de calcio, y/o polietilenglicol. Los núcleos de comprimidos recubiertos de azúcar están dotados de recubrimientos adecuados que, si se desea, son resistentes a los jugos gástricos. Para este fin, pueden usarse disoluciones de sacáridos concentradas, que pueden contener opcionalmente goma arábiga, talco, polivinilpirrolidona, polietilenglicol y/o dióxido de titanio, disoluciones de laca y disolventes orgánicos adecuados o mezclas de disolventes. Con el fin de producir recubrimientos resistentes a los jugos gástricos, se usan disoluciones de preparaciones de celulosa adecuadas tales como ftalato de acetilcelulosa o ftalato de hidroxipropilmetil-celulosa. Pueden añadirse colorantes o pigmentos a los comprimidos o recubrimientos de comprimidos recubiertos de azúcar, por ejemplo, para la identificación o con el fin de caracterizar combinaciones de dosis de compuestos activos.

Otras preparaciones farmacéuticas que pueden usarse por vía oral incluyen cápsulas de ajuste a presión hechas de gelatina, así como cápsulas blandas, selladas hechas de gelatina y un plastificante tal como glicerol o sorbitol. Las cápsulas de ajuste a presión pueden contener los compuestos activos en forma de gránulos que pueden mezclarse con cargas tales como lactosa, aglutinantes tales como almidones y/o lubricantes tales como talco o estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizadores. En cápsulas blandas, los compuestos activos pueden disolverse o suspenderse en líquidos adecuados, tales como ácidos grasos, o parafina líquida. Además, pueden añadirse estabilizadores.

Las posibles preparaciones farmacéuticas que pueden usarse por vía rectal incluyen, por ejemplo, supositorios, que consisten en una combinación de uno o más de los compuestos activos con una base de supositorio. Bases de supositorio adecuadas son, por ejemplo, triglicéridos naturales o sintéticos, o hidrocarburos de parafina. Además, también es posible usar cápsulas rectales de gelatina que consisten en una combinación de los compuestos activos con una base. Los posibles materiales de base incluyen, por ejemplo, triglicéridos líquidos, polietilenglicoles o hidrocarburos de parafina.

Las formulaciones adecuadas para administración parenteral incluyen disoluciones acuosas de los compuestos activos en forma soluble en agua, por ejemplo, sales solubles en agua y disoluciones alcalinas. Además, pueden administrarse suspensiones de los compuestos activos como suspensiones de inyección oleosas apropiadas. Los disolventes o vehículos lipófilos adecuados incluyen aceites grasos, por ejemplo, aceite de sésamo, o ésteres de ácidos grasos sintéticos, por ejemplo, oleato de etilo o triglicéridos o polietilenglicol-400. Las suspensiones de inyección acuosas pueden contener sustancias que aumentan la viscosidad de la suspensión incluyendo, por ejemplo, carboximetilcelulosa de sodio, sorbitol y/o dextrano. Opcionalmente, la suspensión puede contener también estabilizadores.

Se formulan composiciones tópicas como aceites, cremas, lociones, pomadas, y similares mediante la elección de portadores apropiados. Los portadores adecuados incluyen aceites vegetales o minerales, vaselina blanca (parafina

blanda blanca), aceites o grasas de cadena ramificada, grasas animales y alcohol de alto peso molecular (mayor de C_{12}). Los portadores pueden ser aquellos en los que el principio activo es soluble. También pueden incluirse emulsionantes, estabilizadores, humectantes y antioxidantes así como agentes que confieren color o fragancia, si se desea. Adicionalmente, pueden emplearse potenciadores de la penetración transdérmica en estas formulaciones tópicas. Pueden encontrarse ejemplos de tales potenciadores en las patentes estadounidenses n.ºs 3.989.816 y 4.444.762, incorporadas en el presente documento como referencia.

Pueden formularse pomadas mezclando una disolución del principio activo en un aceite vegetal tal como aceite de almendras con parafina blanda caliente y permitiendo que la mezcla se enfríe. Un ejemplo típico de una pomada de este tipo es una que incluye aproximadamente el 30% de aceite de almendras y aproximadamente el 70% de parafina blanda blanca en peso. Se preparan lociones convenientemente disolviendo el principio activo, en un alcohol de alto peso molecular adecuado tal como propilenglicol o polietilenglicol.

Los siguientes ejemplos son ilustrativos, pero no limitativos, de los compuestos, composiciones y métodos proporcionados en el presente documento. Otras modificaciones y adaptaciones adecuadas de la variedad de condiciones y parámetros normalmente encontrados en la terapia clínica y que son obvios para los expertos en la técnica están dentro del espíritu y alcance de los métodos, compuestos y composiciones proporcionados en el presente documento.

Además se proporcionan kits que comprenden un compuesto de fórmula estructural (I) y, opcionalmente, un segundo agente terapéutico útil en el tratamiento de enfermedades y estados en los que la inhibición de MDM2 y proteínas relacionadas con MDM2 proporciona un beneficio, envasados por separado o juntos, y un prospecto que tiene instrucciones para usar estos agentes activos.

En muchos casos, se administra un compuesto de fórmula estructural (I) conjuntamente con un segundo agente terapéutico útil en el tratamiento de una enfermedad o estado en el que la inhibición de MDM2 y proteínas relacionadas con MDM2 proporciona un beneficio. El segundo agente terapéutico es diferente del compuesto de fórmula estructural (I). Un compuesto de fórmula estructural (I) y el segundo agente terapéutico pueden administrarse simultánea o secuencialmente para lograr el efecto deseado. Además, el compuesto de fórmula estructural (I) y el segundo agente terapéutico pueden administrarse a partir de una única composición o dos composiciones diferenciadas.

El segundo agente terapéutico se administra en una cantidad para proporcionar su efecto terapéutico deseado. El intervalo de dosificación eficaz para cada segundo agente terapéutico se conoce en la técnica, y el segundo agente terapéutico se administra a un individuo que lo necesita dentro de tales intervalos establecidos.

Un compuesto de fórmula estructural (I) y el segundo agente terapéutico pueden administrarse juntos como una única dosis unitaria o por separado como múltiples dosis unitarias, en los que el compuesto de fórmula estructural (I) se administra antes del segundo agente terapéutico o viceversa. Pueden administrarse una o más dosis del compuesto de fórmula estructural (I) y/o una o más dosis del segundo agente terapéutico. Los compuestos de fórmula estructural (I) por tanto pueden usarse conjuntamente con uno o más segundos agentes terapéuticos, por ejemplo, pero sin limitarse a, agentes anticancerígenos.

Se dan a conocer kits que comprenden uno o más compuestos o composiciones envasados de una manera que facilita su uso. El kit incluye un compuesto o composición descrito en el presente documento como útil para la puesta en práctica de un método (por ejemplo, una composición que comprende un compuesto de fórmula estructural (I) y un segundo agente terapéutico opcional), envasado en un recipiente, tal como un frasco o botella sellado, con una etiqueta fijada al recipiente o incluida en el kit que describe el uso del compuesto o composición. Preferiblemente, el compuesto o composición se envasa en una forma de dosificación unitaria. El kit puede incluir además un dispositivo adecuado para administrar la composición según la vía de administración prevista.

Tal como se comenta a continuación, los inhibidores de MDM2 presentaban propiedades que impedían su desarrollo como agentes terapéuticos. Según una importante característica de la presente invención, se sintetizaron compuestos de fórmula estructural (I) y se evaluaron como inhibidores de MDM2 y proteínas relacionadas con MDM2. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención tienen normalmente una afinidad de unión (CI_{50}) a MDM2 de menos de 50 nM, menos de 25 nM, menos de 10 nM y menos de 5 nM.

Síntesis de compuestos

Se prepararon compuestos de la presente invención tal como sigue. Los siguientes esquemas de síntesis son representativos de las reacciones usadas para sintetizar compuestos de fórmula estructural (I). Modificaciones y esquemas alternativos para preparar inhibidores de MDM2 de la invención están fácilmente dentro de las capacidades de los expertos en la técnica mediante sustitución de los reactivos y agentes apropiados en las síntesis mostradas a continuación.

Se obtuvieron disolventes y reactivos comercialmente y se usaron sin purificación adicional. Se notifican desplazamientos químicos (δ) de espectros de RMN como valores δ (ppm) cambio abajo en relación con un patrón interno, con multiplicidades notificadas de la manera habitual.

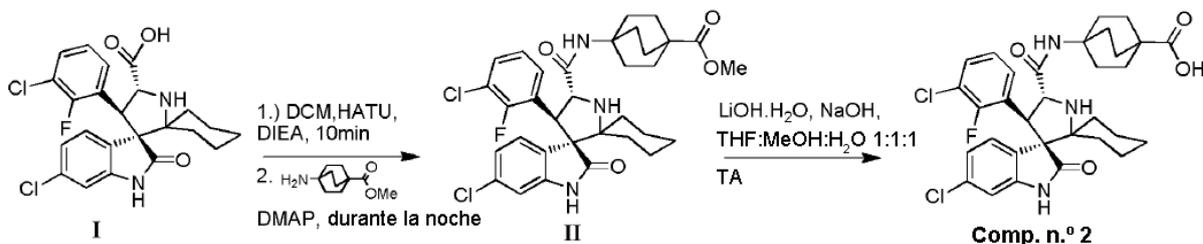
A menos que se declare lo contrario, todas las temperaturas están en grados Celsius.

En los métodos de síntesis, los ejemplos y en toda la memoria descriptiva, las abreviaturas tienen los siguientes significados

min	minutos
CH ₂ Cl ₂ /DCM	cloruro de metileno
MeOH	metanol
AcOH	ácido acético
EM	espectrometría de masas
h	horas
g	gramo
HATU	hexafluorofosfato de [bis(dimetilamino)metilen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio-3-óxido
DIEA	N,N-diisopropiletilamina
CH ₃ CN	acetonitrilo
CDI	carbonildiimidazol
NaBH(OAc) ₃	triacetoxiborohidruro de sodio
mol	mol
mmol	milimol
ml	mililitro
CD ₃ OD/MeOD	metanol deuterado
M	molar
N	normal
TA/ta	temperatura ambiente
RMN	espectrometría de resonancia magnética nuclear
THF	tetrahidrofurano
Hz	Hercio
H ₂ O	agua
DMAP	4-dimetilaminopiridina
LiOH	hidróxido de litio
CCF	cromatografía en capa fina
TFA	ácido trifluoroacético
HPLC	cromatografía de líquidos de alta resolución
Pd/C	paladio sobre carbono

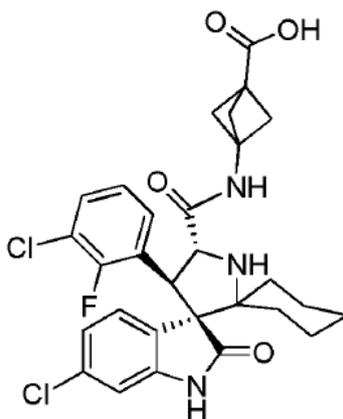
Los compuestos finales están en forma de sal de trifluoroacetato.

- 5 También pueden prepararse compuestos de fórmula estructural (I) mediante métodos de síntesis asimétrica, tal como se describe en las patentes estadounidenses n.ºs 7.759.383 y 7.737.174 (cada una incorporada en el presente documento como referencia), y Ding *et al.*, J. Am. Chem. Soc. 127:10130-10131 (2005)). En el caso de una síntesis asimétrica, pueden separarse compuestos de fórmula estructural (I) mediante métodos de resolución quiral bien conocidos en la técnica, por ejemplo, cromatografía en columna quiral. Las columnas quirales adecuadas para su uso en resoluciones quirales incluyen, por ejemplo, las columnas quirales CHIRALCEL® OD-H de Daicel, CHIRAKPAK® AD-H de Daicel y ULMO de Regis Technologies. También son posibles otros métodos de resolución quiral.
- 10



Se añadieron HATU (616 mg, 1,62 mmol), DIEA (0,550 ml, 3,24 mmol) a una suspensión de ácido I (500 mg, 1,08 mmol) en DCM (15 ml) y se agitó. Tras 10 minutos, se añadieron 4-aminobiciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato de metilo (396 mg, 2,16 mmol) y DMAP (132 mg, 1,08 mmol) a la reacción. Después de que pasara la noche, se eliminó el disolvente a vacío y se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna para dar 549 mg de producto intermedio II.

Se añadieron LiOH.H₂O (110 mg, 2,62 mmol) e hidróxido de sodio (105 mg, 2,62 mmol) a una disolución de producto intermedio II (549 mg, 0,873 mmol) disuelto en una mezcla de THF (3 ml), H₂O (3 ml) y MeOH (3 ml). Después de que se completara la hidrólisis, tal como se determinó mediante CCF, se extinguió la reacción con TFA (3 ml) y se agitó. Tras 5 minutos, se concentró la disolución a vacío (no hasta sequedad) y volvió a disolverse el aceite resultante en CH₃CN y H₂O (1:1) y se purificó la disolución mediante HPLC preparativa. Se combinaron las fracciones purificadas, se concentraron a vacío, se redisolieron en H₂O, se congelaron y se liofilizaron para dar el comp. n.º 2 (sal de TFA) como un polvo blanco. ¹H-RMN (300 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,63 (t, J = 6,84 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 6,76 Hz, 1H), 7,35 (t, J = 7,21 Hz, 1H), 7,18-7,04 (m, 2H), 6,77 (dd, J = 1,26 Hz, 1H), 4,68 (d, J = 10,61 Hz, 1H), 2,73-2,48 (m, 1H), 2,16-1,98 (m, 1H), 1,98-1,43 (m, 18H), 1,27-1,02 (m, 2H); ESI-EM m/z 614,92 (M+H)⁺.



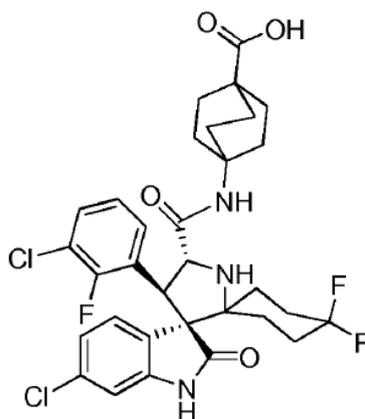
Comp. n.º 1

Fórmula química: C₂₉H₂₈Cl₂FN₃O₄

Masa exacta: 571,14

Peso molecular: 572,45

Se obtuvo el comp. n.º 1 de referencia usando la misma estrategia de síntesis descrita para el comp. n.º 2. ¹H-RMN (300 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,61 (t, J = 6,55 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 2,34, 8,20 Hz, 1H), 7,39 (t, J = 6,90 Hz, 1H), 7,15 (t, J = 8,53 Hz, 1H), 7,10 (dd, J = 1,94, 8,22 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 1,88 Hz, 1H), 4,98 (d, J = 10,87 Hz, 1H), 4,78 (d, J = 10,92 Hz, 1H), 2,84-2,71 (m, 1H), 2,26 (s, 6H), 2,14 (d, J = 13,90 Hz, 1H), 2,02-1,67 (m, 5H), 1,60-1,38 (m, 1H), 1,31-1,10 (m, 2H); ESI-EM m/z 572,25 (M+H)⁺.

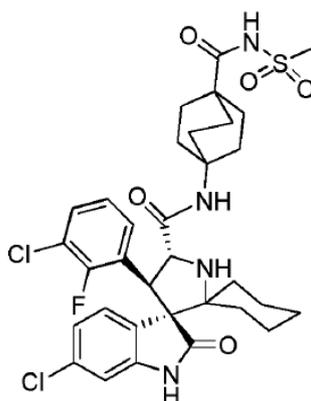
**Comp. n.º 3**Fórmula química: $C_{32}H_{32}Cl_2F_3N_3O_4$

Masa exacta: 649,17

Peso molecular: 650,52

Se obtuvo el comp. n.º 3 usando la misma estrategia de síntesis descrita para el comp. n.º 2. 1H -RMN (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,71 (s, 1H), 7,63 (t, J = 6,61 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 2,08, 8,18 Hz, 1H), 7,36 (t, J = 7,54 Hz, 1H), 7,18-7,05 (m, 2H), 6,79 (d, J = 1,83 Hz, 1H) 4,96 (d, J = 10,48 Hz, 1H), 4,71 (d, J = 10,51 Hz, 1H), 2,78 (d, J = 14,25 Hz, 1H), 2,59-1,91 (m, 6H), 1,91-1,70 (m, 12H), 1,53-1,33 (m, 1H); ESI-EM m/z 650,92 (M+H)⁺.

5

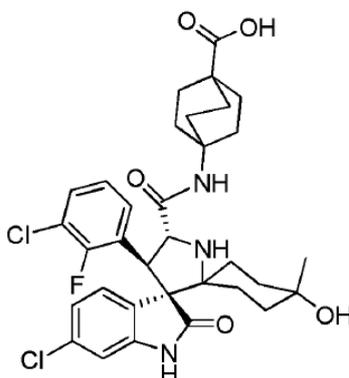
**Comp. n.º 4**Fórmula química: $C_{33}H_{37}Cl_2FN_4O_5S$

Masa exacta: 690,18

Peso molecular: 691,64

Comp. n.º 4: Se añadieron CDI (49 mg, 0,303 mmol), DIEA (88 μ l, 0,505 mmol) y DMAP (cat.) a una disolución del comp. n.º 2 (62 mg, 0,101 mmol) en 1,2-dicloroetano (10 ml) y se calentó la reacción hasta 40°C. Tras 20 minutos, se añadió metanosulfonamida (96 mg, 1,01 mmol) y se sometió a reflujo la reacción. Después de que pasara la noche, se eliminó el disolvente a vacío y se purificó el producto bruto mediante HPLC preparativa para dar el comp. n.º 4 (sal de TFA) como un sólido blanco. 1H -RMN (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,64 (t, J = 7,23 Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 1,93, 8,22 Hz, 1H), 7,36 (t, J = 7,23 Hz, 1H), 7,18-7,04 (m, 2H), 6,77 (d, J = 1,66 Hz, 1H), 4,69 (d, J = 10,70 Hz, 1H), 3,19 (s, 3H), 2,75-2,52 (m, 1H), 2,21-1,99 (m, 1H), 1,99-1,44 (m, 17H), 1,41-1,27 (m, 1H), 1,27-1,03 (m, 2H); ESI-EM m/z 691,42 (M+H)⁺.

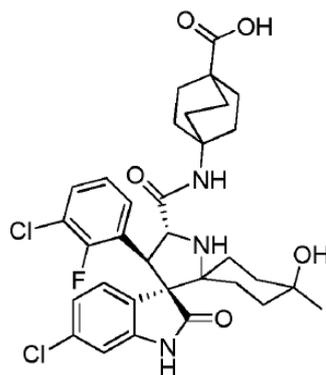
10

**Comp. n.º 5**Fórmula química: $C_{33}H_{36}Cl_2FN_3O_5$

Masa exacta: 643,20

Peso molecular: 644,56

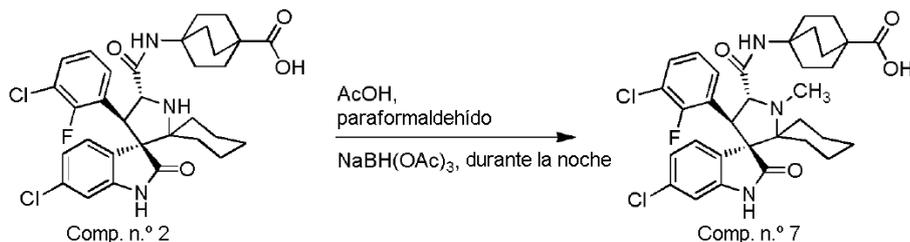
5 Se obtuvo el comp. n.º 5 usando la misma estrategia de síntesis descrita para el comp. n.º 2. 1H -RMN (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,69-7,60 (m, 2H), 7,48 (dd, $J = 2,09, 8,23$ Hz, 1H), 7,40 (t, $J = 6,93$ Hz, 1H), 7,16 (t, $J = 8,05$ Hz, 1H), 7,09 (dd, $J = 1,91, 8,21$ Hz, 1H), 6,79 (d, $J = 1,87$ Hz, 1H), 5,07 (d, $J = 11,01$ Hz, 1H), 4,72 (d, $J = 11,08$ Hz, 1H), 2,60 (d, $J = 12,07$ Hz, 1H), 2,30 (dt, $J = 4,11, 13,45$ Hz, 1H), 2,11-1,93 (m, 2H), 1,92-1,52 (m, 16H), 1,25 (s, 3H); ESI-EM m/z 644,25 ($M+H$) $^+$.

**Comp. n.º 6**Fórmula química: $C_{33}H_{36}Cl_2FN_3O_5$

Masa exacta: 643,20

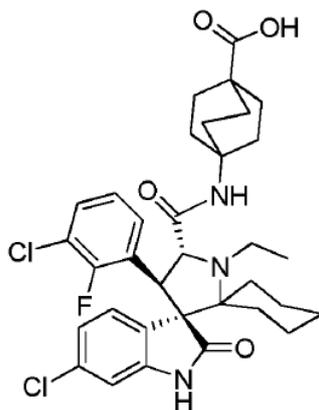
Peso molecular: 644,56

10 Se obtuvo el comp. n.º 6 usando la misma estrategia de síntesis descrita para el comp. n.º 2. 1H -RMN (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,70 (s, 1H), 7,62 (t, $J = 7,05$ Hz, 1H), 7,52 (dd, $J = 2,08, 8,21$ Hz, 1H), 7,38 (t, $J = 7,41$ Hz, 1H), 7,15 (d, $J = 7,93$ Hz, 1H), 7,10 (dd, $J = 1,76, 8,19$ Hz, 1H), 6,79 (d, $J = 1,83$ Hz, 1H), 4,99 (d, $J = 11,35$ Hz, 1H), 4,70 (d, $J = 11,00$ Hz, 1H), 2,76-2,59 (m, 1H), 2,22-1,91 (m, 3H), 1,89-1,19 (m, 16H), 1,03 (s, 3H); ESI-EM m/z 644,75 ($M+H$) $^+$.



15 Se añadió paraformaldehído (15 mg, 0,506 mmol) a una disolución del compuesto comp. n.º 2 (20 mg, 0,028 mmol) disuelto en AcOH (1 ml). Tras 15 minutos, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (59 mg, 0,28 mmol) y después de hacer reaccionar durante la noche, se extinguió la reacción con disolución de cloruro de amonio saturada y se

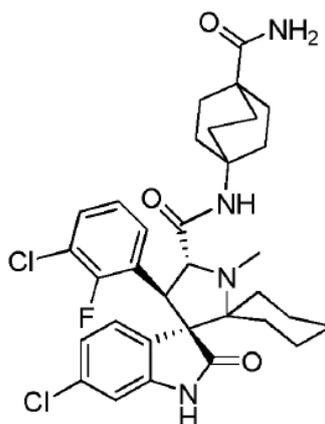
- 5 extrajo con acetato de etilo. Se eliminó el disolvente de acetato de etilo a vacío y se redisolvió el aceite resultante en una disolución de acetonitrilo y agua (1:1 con TFA al 0,1%) y se purificó mediante HPLC preparativa. Se combinaron las fracciones de comp. n.º 7 puro, se concentraron a vacío, se redisolvieron en agua (con una cantidad mínima de acetonitrilo), se congelaron y se liofilizaron para dar el comp. n.º 7 (sal de TFA) como un polvo blanco. ¹H-RMN (300 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,94 (s, 1H), 7,61-7,52 (m, 2H), 7,40 (t, J = 7,32 Hz, 1H), 7,19-7,08 (m, 2H), 6,78 (d, J = 1,56 Hz, 1H), 4,99 (d, J = 11,86 Hz, 1H), 4,63 (d, J = 12,06 Hz, 1H), 3,27 (s, 3H), 2,61-2,48 (m, 1H), 2,32-2,14 (m, 2H), 1,88-1,40 (m, 18H), 1,37-1,12 (m, 1H); ESI-EM m/z 628,83 (M+H)⁺.

**Comp. n.º 8**Fórmula química: C₃₄H₃₈Cl₂FN₃O₄

Masa exacta: 641,22

Peso molecular: 642,59

- 10 Se obtuvo el comp. n.º 8 usando la misma estrategia de síntesis descrita para el comp. n.º 7. ¹H-RMN (300 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,63 (t, J = 7,04 Hz, 1H), 7,56-7,48 (m, 2H), 7,42 (t, J = 7,39 Hz, 1H), 7,18 (t, J = 7,96 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 8,06 Hz, 1H), 6,79 (s, 1H), 5,08-4,96 (m, 1H), 4,57 (d, J = 11,85 Hz, 1H), 4,18-3,99 (m, 1H), 3,87-3,69 (m, 1H), 2,70-2,54 (m, 1H), 2,36-2,13 (m, 2H), 1,94-1,45 (m, 18H), 1,39 (t, J = 6,65 Hz, 3H), 1,32-1,14 (m, 1H); ESI-EM m/z 642,50 (M+H)⁺.

**Comp. n.º 9**Fórmula química: C₃₃H₃₇Cl₂FN₄O₃

Masa exacta: 626,22

Peso molecular: 627,58

- 15 Se obtuvo el comp. n.º 9 usando la misma estrategia de síntesis descrita para el comp. n.º 4 (se añadió disolución de hidróxido de amonio en lugar de metanosulfonamida). ¹H-RMN (300 MHz, CD₃OD) δ ppm; ESI-EM m/z 627,58 (M+H)⁺.

- 20 Para demostrar la capacidad de los presentes inhibidores de MDM2 de unirse a proteínas MDM2, se realizaron ensayos de unión a FP de competición. También se realizaron pruebas de estabilidad, ensayos de crecimiento celular, estudios de farmacocinética y estudios de eficacia *in vivo* en modelos de xenoinjerto de SJSA-1 usando los presentes inhibidores de MDM2.

Ensayo de unión a MDM2 de polarización de fluorescencia

Se determinó la afinidad de unión de los inhibidores de MDM2 dados a conocer en el presente documento usando un ensayo de unión basado en polarización de fluorescencia (basado en FP) usando una proteína MDM2 etiquetada con His humana recombinante (residuos 1-118) y un péptido basado en p53 etiquetado de manera fluorescente.

5 El diseño de la sonda de fluorescencia se basó en un compuesto peptidomimético basado en p53 de alta afinidad notificado previamente denominado PMDM6-F (García-Echeverría *et al.*, J. Med. Chem. 43: 3205-3208 (2000)). Se determinó el valor de K_d de PMDM6-F con la proteína MDM2 recombinante a partir de la curva de saturación. Se diluyó en serie la proteína MDM2 doblemente en una placa de fondo redondo negra de 96 pocillos de Dynex, y se
10 añadió el péptido PMDM6-F a una concentración de 1 nM. Se realizó el ensayo en el tampón: fosfato de potasio 100 mM, pH 7,5; globulina gamma bovina 100 µg/ml; azida de sodio al 0,02%, Triton X-100 al 0,01% y se midieron los valores de polarización tras 3 h de incubación usando un instrumento ULTRA READER (Tecan U.S. Inc., Research Triangle Park, NC). Se obtuvo el valor de CI_{50} ajustando los valores de mP en una curva de respuesta a la dosis sigmoidea (pendiente variable) con una regresión no lineal, y se determinó que era de 1,40 nM \pm 0,25. Se
15 calculó el valor de K_d usando la ecuación: valor de $K_d = CI_{50} - L0/2$. $L0/2$ es la concentración del ligando libre (PMDM6-F). Puesto que se usó PMDM6-F a una concentración final de 1 nM, $L0/2$ era 0,5 nM.

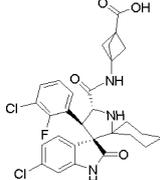
Se realizaron experimentos de unión de competición, dependientes de la dosis con diluciones en serie de un compuesto sometido a prueba en DMSO. Se añadieron una muestra de 5 µl del compuesto sometido a prueba y proteína MDM2 (10 nM) y péptido PMDM6-F (1 nM) preincubados en el tampón de ensayo (fosfato de potasio
20 100 mM, pH 7,5; globulina gamma bovina 100 µg/ml; azida de sodio al 0,02%, Triton X-100 al 0,01%), en una placa de fondo redondo negra de 96 pocillos de Dynex para producir un volumen final de 125 µl. Para cada ensayo, los controles incluían la proteína MDM2 y PMDM6-F (equivalente al 0% de inhibición), péptido PMDM6-F solo (equivalente al 100% de inhibición). Se midieron los valores de polarización tras 3 h de incubación. Se determinaron los valores de CI_{50} , es decir, la concentración de inhibidor a la que el 50% del péptido unido se desplaza, a partir de un gráfico usando análisis de mínimos cuadrados no lineal. Se realizó ajuste de la curva usando el software
25 GRAPHPAD PRISM (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA). Los resultados de este ensayo se resumen en la tabla 2.

Ensayo de crecimiento celular

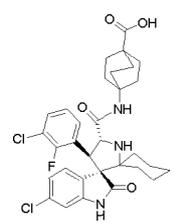
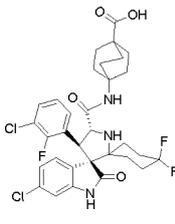
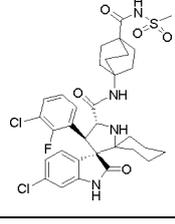
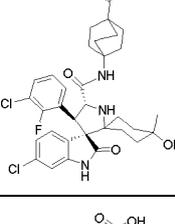
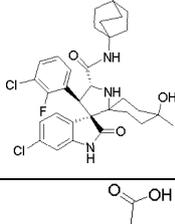
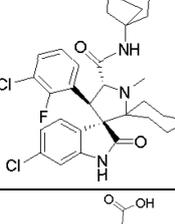
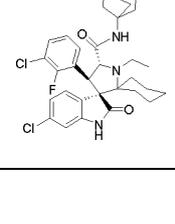
Las líneas celulares de cáncer de colon HCT-116 isogénicas fueron un amable presente del prof. Bert Vogelstein (Johns Hopkins, Baltimore, MD) y se mantuvieron en medio 5A de McCoy que contenía FBS al 10%. Se obtuvieron
30 las líneas celulares SJSA-1 de la ATCC, (Manassas, VA) y se mantuvieron en medio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

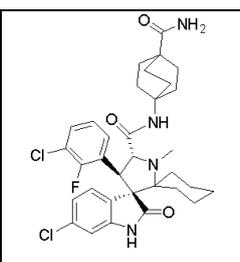
Se sembraron las células en placas de cultivo celular de fondo plano de 96 pocillos a una densidad de $2-3 \times 10^3$ células/pocillo con compuestos y se incubaron durante 4 días. Se determinó la tasa de inhibición del crecimiento celular tras el tratamiento con concentraciones crecientes de los compuestos sometidos a prueba mediante WST-8
35 (sal de monosodio de 2-(2-metoxi-4-nitrofenil)-3-(4-nitrofenil)-5-(2,4-disulfonil)-2H-tetrazolio (Dojindo Molecular Technologies Inc., Gaithersburg, Maryland). Se añadió WST-8 a una concentración final del 10% a cada pocillo, y luego se incubaron las placas a 37°C durante 2-3 h. Se midió la absorbancia de las muestras a 450 nm usando un lector TECAN ULTRA. Se calculó la concentración de los compuestos que inhibía el crecimiento celular en un 50% (CI_{50}) comparando la absorbancia de las células sin tratar y las células tratadas con los compuestos usando el
40 software GraphPad Prism (GraphPad Software, La Jolla, CA 92037, EE.UU.). Los resultados de este ensayo se presentan en la tabla 2.

Tabla 2.

ID de compuesto	Estructura química	MDM2 (ensayo de unión de FP)		Inhibición del crecimiento celular CI_{50} (µM)		
		CI_{50} (nM)	K_i (nM)	SJSA-1	HCT116 p53 WT	HCT116 p53 delecionada
(1)		5,4	<1	0,48	3,7	12,6

ES 2 712 973 T3

(2)		5,2	<1	0,089 ± 0,033	0,137 ± 0,031	14,0 ± 2
(3)		8,8	<1	0,165		
(4)		7,9	<1	0,373		
(5)		131	30			
(6)		7,3	<1			
(7)		4,5	<1	0,070 ± 0,021	0,117 ± 0,033	180 ± 8
(8)		3,8	<1,0	0,060 ± 0,022	0,104 ± 0,036	8,0 ± 1

(9)		5,2	<1,0	0,173 ± 0,031	0,266 ± 0,127	90 ± 1
-----	---	-----	------	---------------	---------------	--------

Estudios de eficacia *in vivo* usando modelos de xenoinjerto de SJSA

- Se recogieron células tumorales SJSA-1 (osteosarcoma) con tripsina (0,05%)-EDTA (0,53 mM) (GIBCO™, Invitrogen Corp.), se añadió medio de crecimiento y se colocaron las células en hielo. Se mezcló una muestra de células 1:1 con azul tripano (GIBCO™, Invitrogen Corp.) y se contó en un hemocitómetro para determinar el número de células vivas/muertas. Se lavaron las células una vez con 1X PBS (GIBCO™, Invitrogen Corp.) y se resuspendieron en PBS. Para inyecciones de Matrigel, tras lavar en PBS, se resuspenden las células en una mezcla enfriada con hielo de PBS y Matrigel 1:1 (BD Biosciences, Invitrogen Corp.) para una concentración de proteína Matrigel final de 5 mg/ml. Se inocularon tumores de SJSA-1 en ratones C.B-17 SCID a 5 x 10⁶ células en 0,1 ml con Matrigel. Se inyectaron las células s.c. en la región del costado de cada ratón usando una aguja de calibre 27.
- Se midió el tamaño de los tumores que crecen en los ratones en dos dimensiones usando calibres. Volumen tumoral (mm³) = (Ax B²)/2 en donde A y B son la longitud y la anchura del tumor (en mm), respectivamente. Durante el tratamiento, se midieron el volumen tumoral y el peso corporal tres veces a la semana. Tras detenerse el tratamiento, se midió el volumen tumoral y el peso corporal al menos una vez a la semana. Se mantuvieron los ratones durante 60 días adicionales para la observación adicional de la toxicidad y el crecimiento tumorales. La actividad antitumoral de los compuestos n.º 1, n.º 7 y n.º 8 se muestra en la figura 2. La actividad antitumoral del compuesto n.º 8 (administrado por medio de sonda oral) a diferentes dosis y según diferentes programas de dosificación, incluyendo semanalmente durante 3 semanas (qs*3sem), cada dos días durante 3 semanas, diariamente durante 3 días de una semana durante 3 semanas (qd1-3/s*3sem) y diariamente durante 2 semanas (qd*14d), se muestra en la figura 3.
- Los vehículos adecuados para la administración *in vivo* de los compuestos proporcionados en el presente documento incluyen, sin limitación, el 10% de PEG 400:el 3% de Cremophor:el 87% de PBS; el 98% de PEG 200:el 2% de polisorbato 80; el 98% de PEG 200:el 2% de TPGS; y el 0,5% de polisorbato 80:el 0,6% de metilcelulosa:el 98,9% de agua.

Estabilidad de compuestos en disolución

- Se determinó la estabilidad de los compuestos en MeOH:H₂O 1:1, CH₃CN:H₂O 1:1 y medio de cultivo celular usando cromatografía de líquidos de resolución ultra alta.

Las siguientes tablas 3, 4 y 5 resumen resultados de prueba adicionales que muestran la estabilidad microsomal, farmacocinética oral e inhibición del crecimiento celular para los compuestos comp. n.º 2, comp. n.º 7 y comp. n.º 8.

Tabla 3. Estabilidad microsomal de compuestos representativos en microsomas de ratón, rata, perro y ser humano

Compuesto	T _{1/2} (min)			
	Ratón	Rata	Perro	Ser humano
Comp. n.º 2	>60	>60	>60	>60
Comp. n.º 7	>60	>60	>60	>60
Comp. n.º 8	>60	>60	>60	>60

Tabla 4. Resumen de datos de farmacocinética oral en ratas Sprague-Dawley

Compuesto	Dosis (mg/kg)	vía	C _{máx} (ng/ml)	T _{máx} (h)	AUC _{0-t} (ngh/ml)	AUC _{0-∞} (ngh/ml)	t _{1/2} (h)	F (AUC _{0-∞})
Comp. n.º 2	25	oral	8234 ± 278	3,33 ± 1,15	73603 ± 5022	74319 ± 5260	4,29 ± 0,371	35,0 ± 2,48
Comp. n.º 7	25	oral	4391 ± 2826	4,00 ± 0,0	35205 ± 15223	35426 ± 15489	3,89 ± 1,02	48,6 ± 21,3
Comp. n.º 8	25	oral	5453 ± 894	4,00 ± 0,0	39083 ± 8473	39528 ± 8521	4,61 ± 1,35	40,3 ± 8,69

Tabla 5. Inhibición del crecimiento celular mediante compuestos representativos. Se trataron las células durante 4

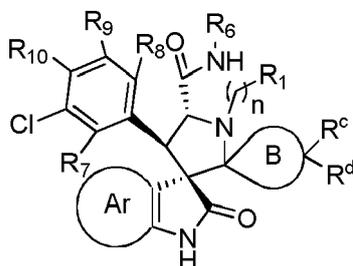
días y se determinó el crecimiento celular usando un ensayo de WST.

Líneas celulares	Tipo de tumor	Estado de p53	ID de compuesto		
			Compuesto n.º 2	Compuesto n.º 7	Compuesto n.º 8
			Inhibición del crecimiento celular (CI50)		
SJSA-1	Osteosarcoma	Silvestre	89±33 (nM)	70±21 (nM)	60±22 (nM)
Saos2	Osteosarcoma	Nulo	26,7±5,1 (µM)	25±6 (µM)	22,7±4,7 (µM)
RS4;11	Leucemia	Silvestre	62±26 (nM)	56±18 (nM)	38±5 (nM)
LNCaP	Cáncer de próstata	Silvestre	36±19 (nM)	30±15 (nM)	18±13 (nM)
PC3	Cáncer de próstata	Nulo	12,3 ± 2,5 (µM)	24 ± 5 (µM)	22 ± 7,2 (µM)
HCT116	Cáncer de colon	Silvestre	137 ± 31 (nM)	117 ± 33 (nM)	104 ± 36 (nM)
HCT116p53-/-	Cáncer de colon	Desactivado	14 ± 2 (µM)	18 ± 8 (µM)	8 ± 1 (µM)
ZR-75-1	Cáncer de mama	Silvestre	677 ± 252 (nM)	713 ± 165 (nM)	462 ± 36 (nM)

La presente invención abarca compuestos de fórmula estructural (I) y composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula estructural (I) y un portador farmacéuticamente aceptable.

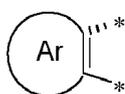
REIVINDICACIONES

1. Compuesto que tiene la fórmula estructural:

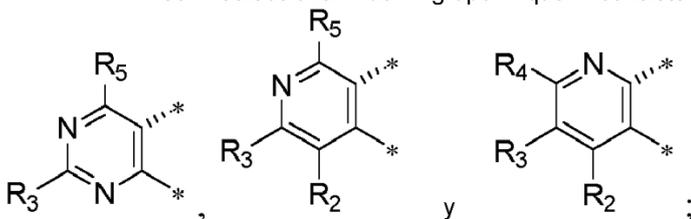
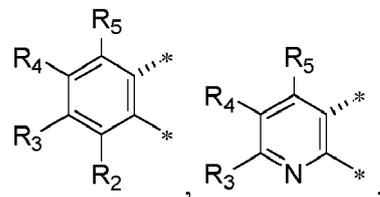


en la que

5



se selecciona del grupo que consiste en



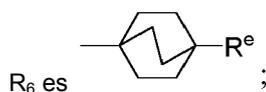
B es un anillo carbocíclico C₄₋₇;

R₁ es H, alquilo C₁₋₄ sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, OR^a o NR^aR^b;

10

n es 0, 1 ó 2;

R₂, R₃, R₄, R₅, R₇, R₈, R₉ y R₁₀, independientemente, se seleccionan del grupo que consiste en H, F, Cl, CH₃ y CF₃;



R₆ es

R^a es hidrógeno o alquilo C₁₋₄ sustituido o no sustituido;

15

R^b es hidrógeno o alquilo C₁₋₄ sustituido o no sustituido;

R^c y R^d son sustituyentes en un átomo de carbono del anillo B, en el que

R^c es H, alquilo C₁₋₃, alquilen C₁₋₃-OR^a, OR^a o halo;

R^d es H, alquilo C₁₋₃, alquilen C₁₋₃-OR^a, OR^a o halo; o

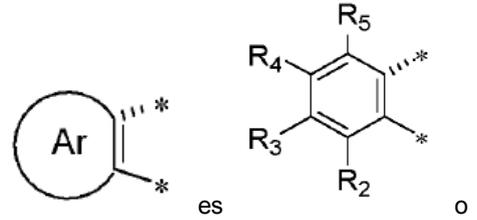
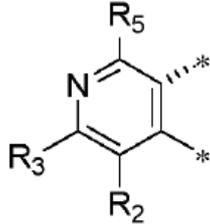
20

R^c y R^d se toman junto con el carbono al que están unidos para formar un sustituyente de espiro de 4 a 6 miembros, que contiene opcionalmente un átomo de oxígeno o nitrógeno; y

R^e es -C(=O)OR^a, -C(=O)NR^aR^b o -C(=O)NHSO₂CH₃, o

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Compuesto según la reivindicación 1, caracterizado porque



3. Compuesto según la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque B es



4. Compuesto según cualquier reivindicación anterior, caracterizado porque $-(CH_2)_n-R_1$ es H, CH₃ o CH₂CH₃.

5. Compuesto según cualquier reivindicación anterior, caracterizado porque R₂ es H.

6. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque R₃ es cloro.

7. Compuesto según cualquier reivindicación anterior, caracterizado porque R₄ y R₅ son H.

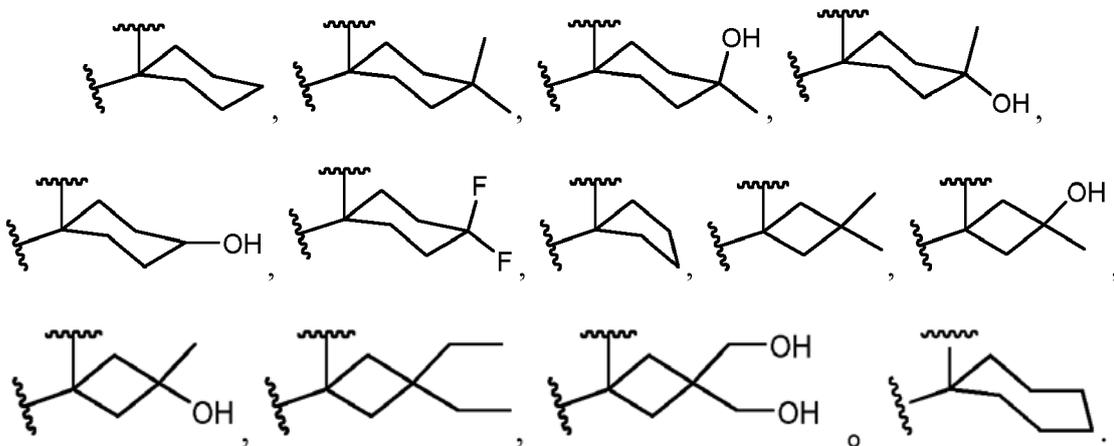
8. Compuesto según la reivindicación 7, caracterizado porque R₇ es flúor.

9. Compuesto según cualquier reivindicación anterior, caracterizado porque cada uno de R₈, R₉ y R₁₀ es H.

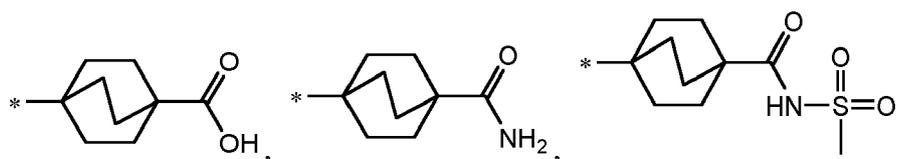
10. Compuesto según cualquier reivindicación anterior, caracterizado porque R^c y R^d, individualmente, son H, halo, OH, CH₃, CH₂CH₃ o CH₂OH.

11. Compuesto según cualquier reivindicación anterior, caracterizado porque R^c y R^d son F y F, H y H, OH y CH₃, OH y H, CH₃ y CH₃, CH₃ y OH, H y OH, CH₂CH₃ y CH₂CH₃, o CH₂OH y CH₂OH.

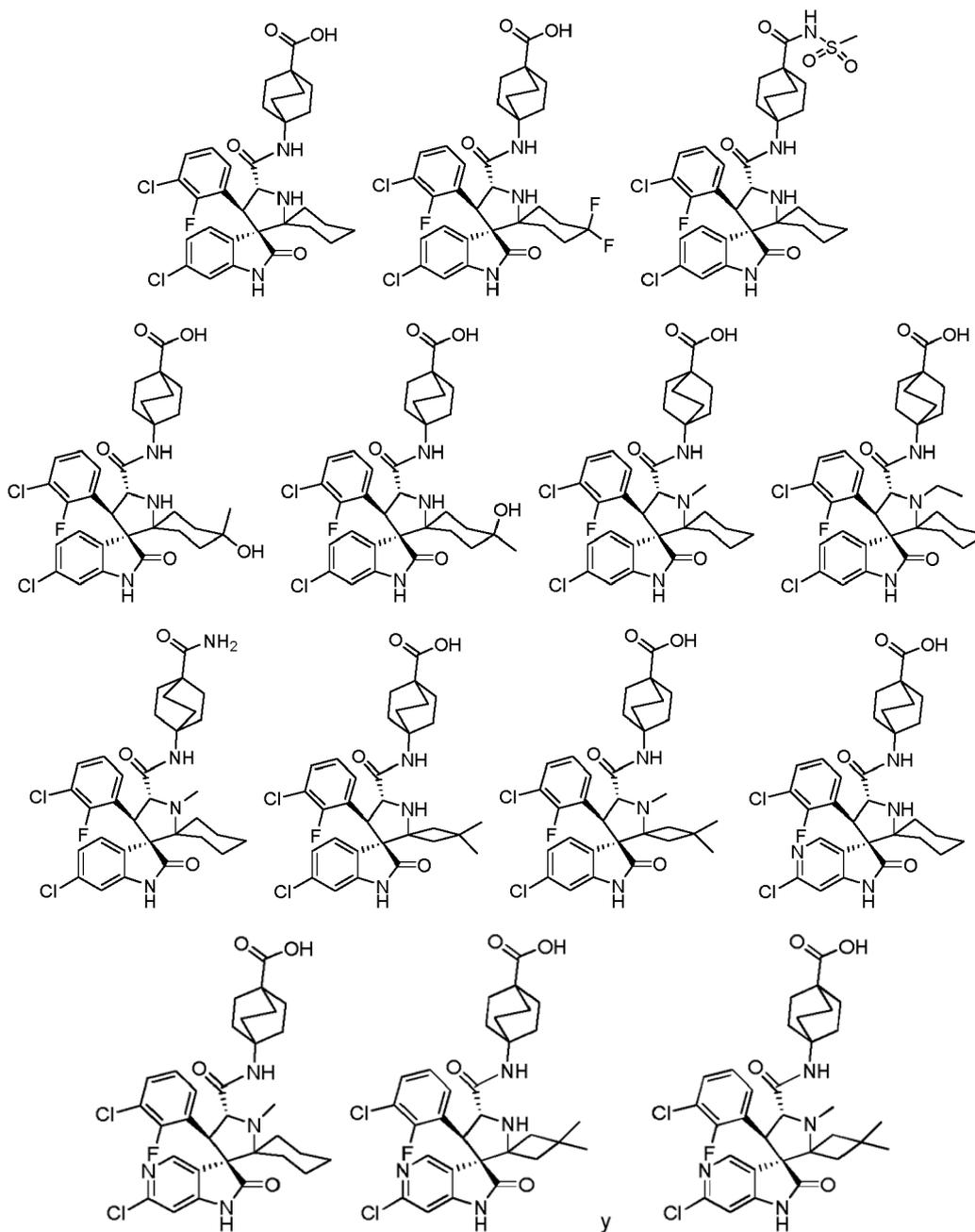
12. Compuesto según cualquier reivindicación 1 a 9, caracterizado porque R^c y R^d tomados junto con el anillo B forman:



13. Compuesto según cualquier reivindicación anterior, caracterizado porque R₆ es



14. Compuesto según la reivindicación 1 seleccionado de:

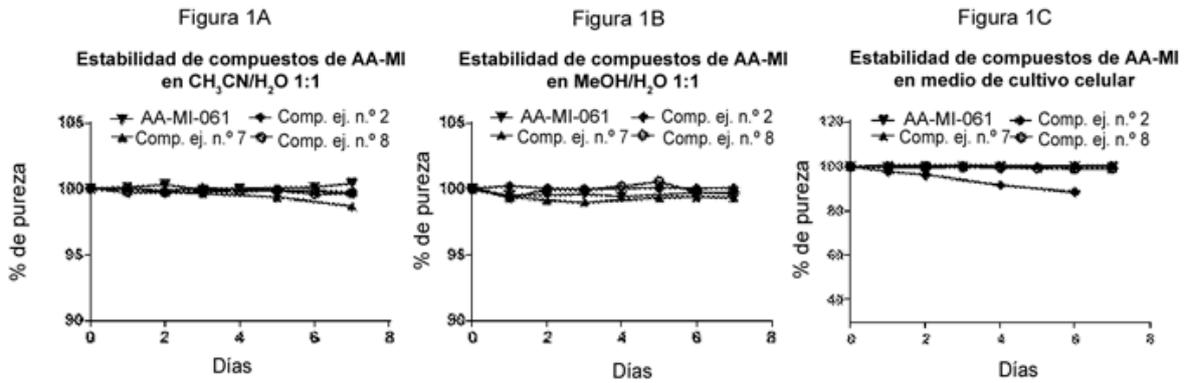


15. Composición que comprende (a) un compuesto según la reivindicación 1, (b) un segundo agente terapéutico opcional útil en el tratamiento de una enfermedad hiperproliferativa y (c) un excipiente y/o portador farmacéuticamente aceptable.

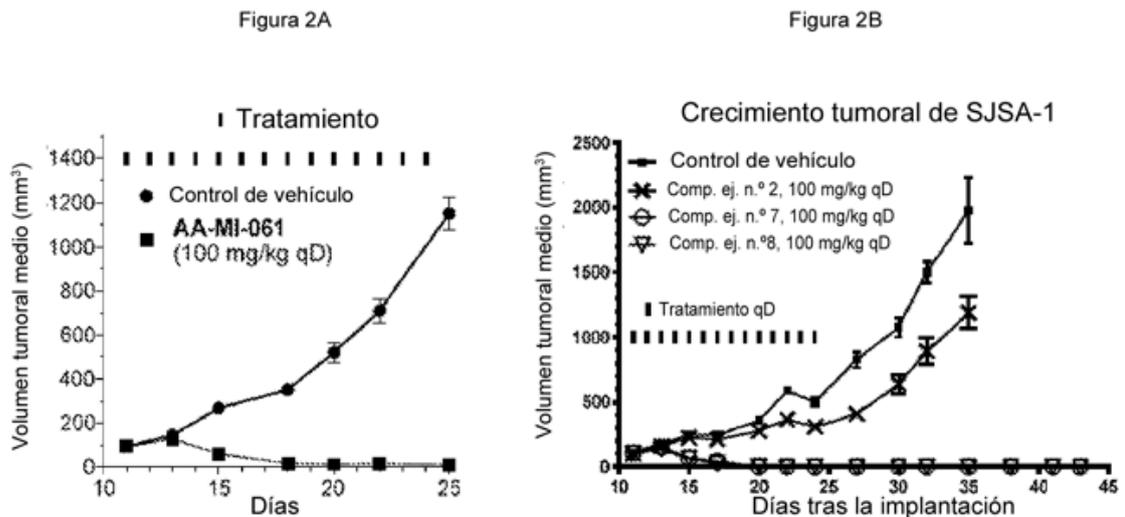
10 16. Compuesto según la reivindicación 1, para el uso en el tratamiento de una enfermedad hiperproliferativa.

17. Compuesto para su uso según la reivindicación 16, caracterizado porque la enfermedad hiperproliferativa es un cáncer.

18. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-17, para el uso en el tratamiento de una enfermedad o un estado para el que está indicado un inhibidor de MDM2 seleccionado de: enfermedades autoinmunitarias mediadas por células T y B; enfermedades inflamatorias; infecciones; SIDA; estados degenerativos y enfermedades vasculares.

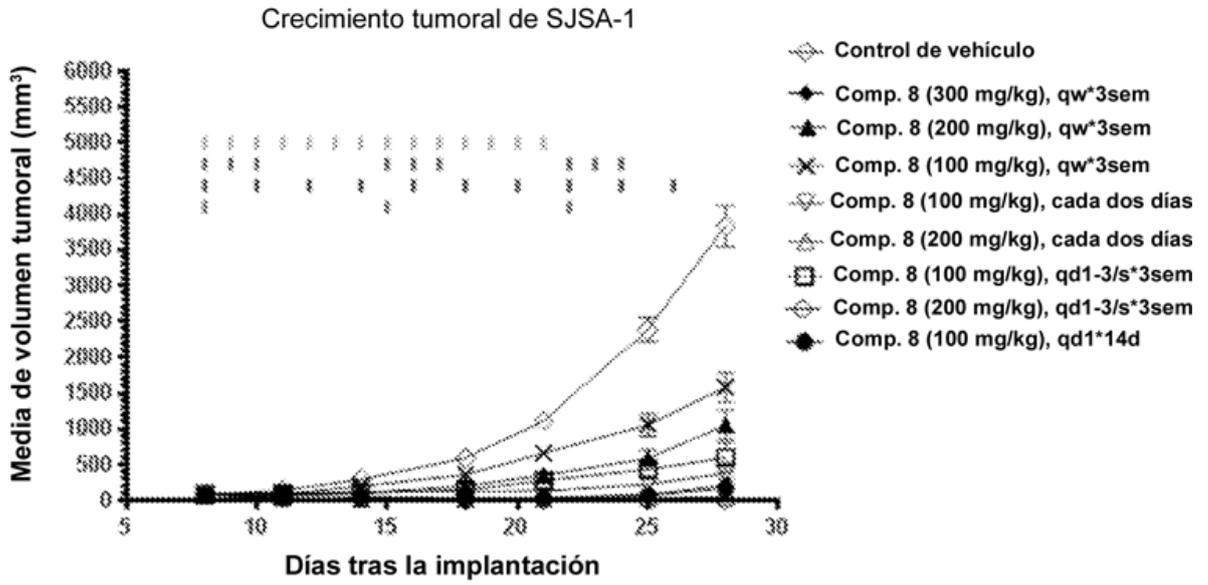


Comparación de la estabilidad química de AA-MI-061, comp. ej. n.º 2, comp. ej. n.º 7 y comp. ej. n.º 8 en la figura 1A. CH₃CN 1:1 con respecto a H₂O; figura 1B MeOH 1:1 con respecto a H₂O; y figura 1C medio de cultivo celular.



Eficacia en el modelo de xenoinjerto de SJSA-1 en ratones de la figura 2A. AA-MI-061 logra una regresión tumoral del 90%; y figura 2B. El compuesto n.º 2 muestra una inhibición parcial del crecimiento tumoral, y los compuestos n.º 7 y n.º 8 demuestran una regresión tumoral completa (100%).

Figura 3



Eficacia en el modelo de xenoinjerto de SJSA-1 en ratones del compuesto n.º 8. El compuesto n.º 8 demostró regresión tumoral con diferentes programas de dosificación (por ejemplo, diariamente a 100 mg/kg, cada dos días a 200 mg/kg y 1-3 días a la semana).