

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 627 085**

51 Int. Cl.:

C07D 401/14	(2006.01)	A61K 31/496	(2006.01)
C07D 405/14	(2006.01)	A61K 31/4439	(2006.01)
A61K 31/405	(2006.01)	A61K 31/44	(2006.01)
C07D 401/12	(2006.01)	A61K 31/4545	(2006.01)
C07D 471/04	(2006.01)	A61K 31/501	(2006.01)
C07D 487/04	(2006.01)	A61K 31/5383	(2006.01)
C07D 487/08	(2006.01)	A61K 31/541	(2006.01)
C07D 498/04	(2006.01)	A61K 31/551	(2006.01)
C07D 409/14	(2006.01)	A61P 35/00	(2006.01)
C07D 417/14	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.05.2011 PCT/US2011/035336**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **10.11.2011 WO11140324**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.05.2011 E 11778334 (0)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.03.2017 EP 2566327**

54 Título: **Indoles**

30 Prioridad:

07.05.2010 US 332309 P

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

26.07.2017

73 Titular/es:

**GLAXOSMITHKLINE LLC (100.0%)
Corporation Service Company, 2711 Centerville
Road, Suite 400
Wilmington DE 19808, US**

72 Inventor/es:

**BRACKLEY, JAMES;
BURGESS, JOELLE, LORRAINE;
GRANT, SETH;
JOHNSON, NEIL;
KNIGHT, STEVEN, D.;
LAFRANCE, LOUIS;
MILLER, WILLIAM, H.;
NEWLANDER, KENNETH;
ROMERIL, STUART;
ROUSE, MEAGAN, B.;
TIAN, XINRONG y
VERMA, SHARAD, KUMAR**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 627 085 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

Indoles

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a un indol sustituido que inhibe a EZH2 y por lo tanto es útil para inhibir la proliferación de y/o para inducir la apoptosis en células cancerosas.

Antecedentes de la invención

10 Las modificaciones epigenéticas desempeñan un papel importante en la regulación de muchos procesos celulares, incluyendo la proliferación, la diferenciación y la supervivencia celular. Las modificaciones epigenéticas globales son comunes en el cáncer e incluyen cambios globales en la metilación del ADN y/o de las histonas, la desregulación de ARN no codificantes y el remodelado del nucleosoma que da lugar a una activación o inactivación aberrante de oncogenes, supresores tumorales y vías de señalización. Sin embargo, a diferencias de las mutaciones genéticas que surgen en el cáncer, estos cambios epigenéticos pueden revertirse mediante la inhibición selectiva de las enzimas implicadas. Se sabe que varias metilasas implicadas en la metilación de histonas o del ADN están desreguladas en el cáncer. Así pues, los inhibidores selectivos de metilasas particulares serán útiles en el tratamiento de enfermedades proliferativas, tales como el cáncer.

15 El EZH2 (potenciador del homólogo 2 de zeste; gen EZH2 humano: Cardoso, C, y col.; European J of Human Genetics, Vol. 8, n.º 3, páginas 174-180, 2000) es la subunidad catalítica del complejo represor de polycomb 2 (PRC2) que funciona silenciando genes diana trimetilando la lisina 27 de la histona H3 (H3K27me3). La histona H3 es una de las cinco principales proteínas histona implicadas en la estructura de la cromatina en las células eucariotas. Portando un dominio globular principal y una larga cola N-terminal, las histonas están implicadas en la estructura de los nucleosomas, una estructura de "collar de perlas". Las proteínas histonas están altamente modificadas postraduccionalmente, aunque la histona H3 es la que está más exhaustivamente modificada de las cinco histonas. La expresión "histona H3" es deliberadamente ambigua ya que no distingue entre variantes de secuencia o el estado de modificación. La histona H3 es una proteína importante en el campo emergente de la epigenética, donde se cree que sus variantes de secuencia y sus estados de modificación variables desempeñan un papel en la regulación dinámica y a largo plazo de los genes.

20 Se ha observado una expresión aumentada de EZH2 en numerosos tumores sólidos, incluyendo aquellos de próstata, de mama, de piel, de vejiga, de hígado, de páncreas, de cabeza y cuello y se correlaciona con la agresividad del cáncer, la metástasis y un mal pronóstico (Varambally y col., 2002; Kleer y col., 2003; Breuer y col., 2004; Bachmann y col., 2005; Weikert y col., 2005; Sudo y col., 2005; Bachmann y col., 2006). Por ejemplo, existe un mayor riesgo de recurrencia tras la prostatectomía en los tumores que expresan altos niveles de EZH2, un aumento de la metástasis, una corta supervivencia libre de enfermedad y un aumento de la muerte en pacientes con cáncer de mama con altos niveles de EZH2 (Varambally y col., 2002; Kleer y col., 2003). Más recientemente, se han identificado mutaciones inactivantes en UTX (repeticiones X de tetra-tricopéptido transcritas ubicuamente), una H3K27 desmetilasa que funciona de manera opuesta a EZH2, en múltiples tipos de tumores sólidos y hematológicos (incluyendo tumores renales, glioblastoma, esofágicos, de mama, de colon, del pulmón no microcíticos, del pulmón microcíticos, de vejiga, mieloma múltiple y leucemia mieloide crónica) y los bajos niveles de UTX se correlacionan con una supervivencia escasa en el cáncer de mama, lo que sugiere que la pérdida de función de UTX da lugar a un aumento de H3K27me3 y a la represión de genes diana (Wang y col., 2010). Juntos, estos datos sugieren que un aumento de los niveles de H3K27me3 contribuye a la agresividad del cáncer en muchos tipos tumorales y que la inhibición de la actividad de EZH2 puede proporcionar un beneficio terapéutico.

25 Numerosos estudios han comunicado que la supresión génica directa de EZH2 mediante ARNpi o ARNhc o la pérdida indirecta de EZH2 mediante tratamiento con el inhibidor de SAH hidrolasa, 3-desazaneplanocino A (DZNep) reduce la proliferación de líneas celulares de cáncer y la invasión *in vitro* y el crecimiento tumoral *in vivo* (Gonzalez y col., 2008, GBM 2009). Aunque se desconoce el mecanismo concreto mediante el cual la actividad aberrante de EZH2 da lugar a la progresión del cáncer, muchos genes diana de EZH2 son supresores tumorales, lo que sugiere que la pérdida de función supresora tumoral es un mecanismo clave. Además, la sobreexpresión de EZH2 en células inmortalizadas o epiteliales primarias promueve el crecimiento y la invasión independiente del anclaje y requiere de la actividad catalítica de EZH2 (Kleer y col., 2003; Cao y col., 2008).

30 Así pues, hay pruebas convincentes que sugieren que la inhibición de la actividad de EZH2 reduce la proliferación y la invasión celular. En consecuencia, los compuestos que inhiban la actividad de EZH2 serían útiles para el tratamiento del cáncer. El indol de la presente invención proporciona dicho tratamiento.

El documento US 7.087.637 B2 describe una serie de derivados de indol como inhibidores de la enzima poli(ADP-ribosa)polimerasa (PARP).

35 El documento EP 0213984 A1 describe una serie de derivados de indol carboxamida para su uso en el tratamiento de las arritmias.

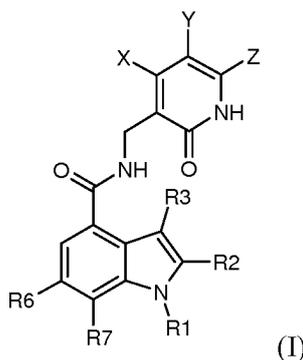
El documento WO 2009/103552 A1 describe una serie de derivados de indol sustituido que actúan sobre el receptor ORL1.

El documento WO 2010/036213 A1 describe una serie de compuestos basados en la estructura de núcleo de 3-desazaneplanocino A (DZNep) diseñados para inhibir la función de las proteínas del complejo represor policomb 2 (PRC2).

El documento US 2009/0012031 A1 describe moléculas pequeñas y ácidos nucleicos que se dirigen a la expresión de EZH2 en el cáncer de próstata.

Sumario de la invención

Se desvelan compuestos de fórmula (I)



10

en la que

X Y Z se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁-C₈), alqueno (C₂-C₈), alquino (C₂-C₈), cicloalquilo (C₃-C₈) sin sustituir o sustituido, cicloalquil (C₃-C₈)-alquilo (C₁-C₈) o -alqueno (C₂-C₈) sin sustituir o sustituido, cicloalqueno (C₅-C₈) sin sustituir o sustituido, cicloalquenoil (C₅-C₈)-alquilo (C₁-C₈) o -alqueno (C₂-C₈) sin sustituir o sustituido, bicicloalquilo (C₆-C₁₀), heterocicloalquilo sin sustituir o sustituido, heterocicloalquil-alquilo (C₁-C₈) o -alqueno (C₂-C₈) sin sustituir o sustituido, arilo sin sustituir o sustituido, aril-alquilo (C₁-C₈) o -alqueno (C₂-C₈) sin sustituir o sustituido, heteroarilo sin sustituir o sustituido, heteroaril-alquilo (C₁-C₈) o -alqueno (C₂-C₈) sin sustituir o sustituido, halo, ciano, -COR^a, -CO₂R^a, -CONR^aR^b, -CONR^aNR^aR^b, -SR^a, -SOR^a, -SO₂R^a, -SO₂NR^aR^b, nitro, -NR^aR^b, -NR^aC(O)R^b, -NR^aC(O)NR^aR^b, -NR^aC(O)OR^a, -NR^aSO₂R^b, -NR^aSO₂NR^aR^b, -NR^aNR^aR^b, -NR^aNR^aC(O)R^b, -NR^aNR^aC(O)NR^aR^b, -NR^aNR^aC(O)OR^a, -OR^a, -OC(O)R^a y -OC(O)NR^aR^b;

Y es H o halo;

R¹ es alquilo (C₁-C₈), alqueno (C₂-C₈), alquino (C₂-C₈), cicloalquilo (C₃-C₈) sin sustituir o sustituido, cicloalquil (C₃-C₈)-alquilo (C₁-C₈) o -alqueno (C₂-C₈) sin sustituir o sustituido, cicloalqueno (C₅-C₈) sin sustituir o sustituido, cicloalquenoil (C₅-C₈)-alquilo (C₁-C₈) o -alqueno (C₂-C₈) sin sustituir o sustituido, bicicloalquilo (C₆-C₁₀) sin sustituir o sustituido, heterocicloalquilo o -alqueno (C₂-C₈) sin sustituir o sustituido, heterocicloalquil-alquilo (C₁-C₈), arilo sin sustituir o sustituido, aril-alquilo (C₁-C₈) o -alqueno (C₂-C₈) sin sustituir o sustituido, heteroarilo sin sustituir o sustituido, heteroaril-alquilo (C₁-C₈) o -alqueno (C₂-C₈) sin sustituir o sustituido, -COR^a, -CO₂R^a, -CONR^aR^b, -CONR^aNR^aR^b;

R² es hidrógeno, alquilo (C₁-C₈), trifluorometilo, alcoxi o halo, en el que dicho alquilo (C₁-C₈) puede sustituirse con uno o dos grupos seleccionados entre: amino y alquilamino (C₁-C₃);

R⁷ es hidrógeno, alquilo (C₁-C₃) o alcoxi; R³ es hidrógeno, alquilo (C₁-C₈), ciano, trifluorometilo, -NR^aR^b o halo;

R⁶ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquilo (C₁-C₈), alqueno (C₂-C₈), -B(OH)₂, alquino (C₂-C₈) sustituido o sin sustituir, cicloalquilo (C₃-C₈) sin sustituir o sustituido, cicloalquil (C₃-C₈)-alquilo (C₁-C₈) sin sustituir o sustituido, cicloalqueno (C₅-C₈) sin sustituir o sustituido, cicloalquenoil (C₅-C₈)-alquilo (C₁-C₈) sustituido o sin sustituir, bicicloalquilo (C₆-C₁₀), heterocicloalquilo sin sustituir o sustituido, heterocicloalquil-alquilo (C₁-C₈), arilo sin sustituir o sustituido, aril-alquilo (C₁-C₈) sin sustituir o sustituido, heteroarilo sin sustituir o sustituido, heteroaril-alquilo (C₁-C₈) sin sustituir o sustituido, ciano, -COR^a, -CO₂R^a, -CONR^aR^b, -CONR^aNR^aR^b, -SR^a, -SOR^a, -SO₂R^a, -SO₂NR^aR^b, nitro, -NR^aR^b, -NR^aC(O)R^b, -NR^aC(O)NR^aR^b, -NR^aC(O)OR^a, -NR^aSO₂R^b, -NR^aSO₂NR^aR^b, -NR^aNR^aR^b, -NR^aNR^aC(O)R^b, -NR^aNR^aC(O)NR^aR^b, -NR^aNR^aC(O)OR^a, -OR^a, -OC(O)R^a, -OC(O)NR^aR^b;

en la que cualquier grupo alquilo (C₁-C₈), alqueno (C₂-C₈), alquino (C₂-C₈), cicloalquilo, cicloalqueno, bicicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en -Oalquil (C₁-C₆)(R^c)₁₋₂, -Salquil (C₁-C₆)(R^c)₁₋₂, -alquil (C₁-C₆)(R^c)₁₋₂, alquil (C₁-C₈)-heterocicloalquilo, cicloalquil (C₃-C₈)-heterocicloalquilo, halo, alquilo (C₁-C₈), cicloalquilo (C₃-C₈), cicloalqueno (C₅-C₈), haloalquilo (C₁-C₆), ciano, -COR^a, -CO₂R^a, -CONR^aR^b, -SR^a, -SOR^a, -SO₂R^a, -SO₂NR^aR^b, nitro, -NR^aR^b, -NR^aC(O)R^b, -NR^aC(O)NR^aR^b, -NR^aC(O)OR^a, -NR^aSO₂R^b, -

NR^aSO₂NR^aR^b, -OR^a, -OC(O)R^a, -OC(O)NR^aR^b, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, aril (C₁-C₄) alquilo y heteroaril (C₁-C₄) alquilo;

5 en la que cualquier resto arilo o heteroarilo de dicho arilo, heteroarilo, aril (C₁-C₄) alquilo, o heteroaril (C₁-C₄) alquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₈), cicloalqueno (C₅-C₈), haloalquilo (C₁-C₆), ciano, -COR^a, -CO₂R^a, -CONR^aR^b, -SR^a, -SOR^a, -SO₂R^a, -SO₂NR^aR^b, nitro, NR^aR^b, -NR^aC(O)R^b, -NR^aC(O)NR^aR^b, -NR^aC(O)OR^a, -NR^aSO₂R^b, -NR^aSO₂NR^aR^b, -OR^a, -OC(O)R^a y -OC(O)NR^aR^b;

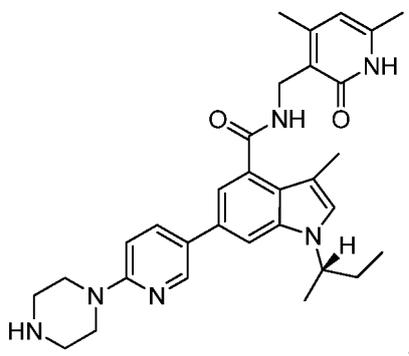
10 R^a y R^b son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo (C₁-C₈), alqueno (C₂-C₈), alquino (C₂-C₈), cicloalquilo (C₃-C₈), cicloalqueno (C₅-C₈), bicicloalquilo (C₆-C₁₀), heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, en la que dicho grupo alquilo (C₁-C₈), alqueno (C₂-C₈), alquino (C₂-C₈), cicloalquilo, cicloalqueno, bicicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente entre halo, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), amino, alquilamino (C₁-C₄), (alquil (C₁-C₄))(alquil (C₁-C₄))amino, -CO₂H, -CO₂alquilo (C₁-C₄), -CONH₂, -CONHalquilo (C₁-C₄), -CON(alquil (C₁-C₄))(alquilo (C₁-C₄)), -SO₂alquilo (C₁-C₄), -SO₂NH₂, -SO₂NH₂alquilo (C₁-C₄) o -SO₂N(alquil (C₁-C₄))(alquilo (C₁-C₄));

15 cada R^c es independientemente alquilamino (C₁-C₄), -NR^aSO₂R^b, -SOR^a, -SO₂R^a, -NR^aC(O)OR^a, -NR^aR^b o -CO₂R^a;

20 o R^a y R^b tomados junto con el nitrógeno al cual están unidos representan un anillo saturado o insaturado de 5-8 miembros, que opcionalmente contiene un heteroátomo adicional seleccionado entre oxígeno, nitrógeno y azufre, en la que dicho anillo se sustituye opcionalmente con 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente entre alquilo (C₁-C₄), haloalquilo (C₁-C₄), amino, alquilamino (C₁-C₄), (alquil (C₁-C₄))(alquil (C₁-C₄))amino, hidroxilo, oxo, alcoxi (C₁-C₄) y alcoxi (C₁-C₄) alquilo (C₁-C₄), en la que dicho anillo opcionalmente está opcionalmente condensado a un anillo cicloalquilo (C₃-C₈), heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo;

25 o R^a y R^b tomados juntos con el nitrógeno al cual están unidos representan un sistema de anillo bicíclico puenteado de 6 a 10 miembros opcionalmente condensado a un anillo cicloalquilo (C₃-C₈), heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo; o una sal del mismo.

La presente invención se refiere a *N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-[(1*S*)-1-metilpropil]-6-[6-(1-piperazinil)-3-piridinil]-1*H*-indol-4-carboxamida, representada por la fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

30 También se desvela un procedimiento para inducir la apoptosis en la células cancerosas de tumores sólidos; tratando cánceres de tumores sólidos.

Otro aspecto de la invención es una composición farmacéutica que comprende *N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-[(1*S*)-1-metilpropil]-6-[6-(1-piperazinil)-3-piridinil]-1*H*-indol-4-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

35 En un aspecto adicional, se proporciona *N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-[(1*S*)-1-metilpropil]-6-[6-(1-piperazinil)-3-piridinil]-1*H*-indol-4-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma o una composición farmacéutica como se ha definido anteriormente, para su uso en terapia.

40 En un aspecto adicional, se proporciona el uso de *N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-[(1*S*)-1-metilpropil]-6-[6-(1-piperazinil)-3-piridinil]-1*H*-indol-4-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en la preparación de un medicamento para su uso en el tratamiento de cáncer.

En un aspecto adicional, se proporciona *N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-[(1*S*)-1-metilpropil]-6-[6-(1-piperazinil)-3-piridinil]-1*H*-indol-4-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para su uso en el tratamiento de cáncer.

También se desvelan procedimientos para coadministrar los compuestos de fórmula (I) con otros principios activos.

Descripción detallada de la invención

Para evitar cualquier duda, salvo que se indique otra cosa, el término "sustituido" significa sustituido por uno o más grupos definidos. En el caso en el que los grupos puedan seleccionarse entre una serie diversos grupos alternativos, los grupos seleccionados pueden ser iguales o diferentes.

- 5 El término "independientemente" significa que cuando se selecciona más de un sustituyente entre una serie de diversos sustituyentes posibles, esos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

10 Una "cantidad eficaz" significa aquella cantidad de un fármaco o agente farmacéutico que desencadenará la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal o ser humano que se esté buscando, por ejemplo, por un investigador o un clínico. Además, la expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" significa cualquier cantidad que, en comparación con un sujeto correspondiente que no ha recibido dicha cantidad, da como resultado un mejor tratamiento, curación, prevención o alivio de una enfermedad, trastorno o efecto secundario o una reducción en la velocidad de avance de una enfermedad o trastorno. El término incluye también en su alcance cantidades eficaces para potenciar la función fisiológica normal.

15 Como se usa en el presente documento, el término "alquilo" se refiere a un radical de hidrocarburo lineal o ramificado que tiene el número especificado de átomos de carbono, así, por ejemplo, como se usa en el presente documento, la expresión "alquilo C₁-C₈" se refiere a un grupo alquilo que tiene al menos 1 y hasta 8 átomos de carbono respectivamente. Los ejemplos de dichos grupos alquilo de cadena ramificada o lineal útiles en la presente invención incluyen, pero sin limitación, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, isobutilo, n-butilo, t-butilo, n-pentilo, isopentilo, n-hexilo, n-heptilo y n-octilo y análogos ramificados de los últimos 5 alcanos normales.

20 El término "alcoxi" como se usa en el presente documento significa -O(alquilo C₁-C₈) incluyendo -OCH₃, -OCH₂CH₃ y -OC(CH₃)₃ y similares según la definición de alquilo anterior.

El término "alquiltío" como se usa en el presente documento significa -S(alquilo C₁-C₈) incluyendo -SCH₃, -SCH₂CH₃ y similares según la definición de alquilo anterior.

El término "aciloxi" significa -OC(O)alquilo C₁-C₈ y similares según la definición de alquilo anterior.

25 "Acilamino" significa -N(H)C(O)alquilo C₁-C₈ y similares según la definición de alquilo anterior. "Ariloxi" significa -O(arilo), -O(arilo sustituido), -O(heteroarilo) u -O(heteroarilo sustituido).

"Arilamino" significa -NH(arilo), -NH(arilo sustituido), -NH(heteroarilo) o -NH(heteroarilo sustituido) y similares.

30 Cuando se usa el término "alquenilo" (o "alquenileno") se refiere a cadenas de hidrocarburo lineales o ramificadas que contienen el número especificado de átomos de carbono y al menos 1 y hasta 5 dobles enlaces carbono-carbono. Los ejemplos incluyen etenilo (o etenileno) y propenilo (o propenileno).

Cuando se usa el término "alquinilo" (o "alquinileno") se refiere a cadenas de hidrocarburo lineales o ramificadas que contienen el número especificado de átomos de carbono y al menos 1 y hasta 5 triples enlaces carbono-carbono. Los ejemplos incluyen etinilo (o etinileno) y propinilo (o propinileno).

35 "Haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo que está sustituido con uno o más sustituyentes halo, adecuadamente de 1 a 6 sustituyentes. Haloalquilo incluye trifluorometilo.

40 Cuando se usa "cicloalquilo" se refiere a un anillo de hidrocarburo no aromático, saturado, cíclico que contiene el número especificado de átomos de carbono. Así, por ejemplo, el término "cicloalquilo C₃-C₈" se refiere a un anillo de hidrocarburo no aromático cíclico que tiene de tres a ocho átomos de carbono. Los grupos "cicloalquilo C₃-C₈" ejemplares útiles en la presente invención incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo.

El término "cicloalquenilo C₅-C₈" se refiere a un anillo no aromático monocíclico carboxicíclico que tiene el número especificado de átomos de carbono y hasta 3 dobles enlaces carbono-carbono. "Cicloalquenilo" incluye a modo de ejemplo ciclopentenilo y ciclohexenilo.

45 Cuando se utiliza "heterocicloalquilo C₃-C₈", significa un anillo no aromático heterocíclico que contiene el número especificado de átomos en el anillo estando saturado o teniendo uno o más grados de insaturación y conteniendo una o más sustituciones de heteroátomos independientemente seleccionados entre O, S y N. Dicho anillo puede condensarse opcionalmente a uno o más anillos "heterocíclicos" o anillos cicloalquilo. Se proporcionan ejemplos en el presente documento más adelante.

50 "Ariilo" se refiere a grupos condensados o no condensados monocíclicos o policarbocíclicos opcionalmente sustituidos que tienen de 6 a 14 átomos de carbono y tienen al menos un anillo aromático que cumple la regla de Hückel. Como ejemplos de grupos ariilo están fenilo, bifenilo, naftilo, antraceno, fenantreno y similares, como se ilustra con más detalle a continuación.

"Heteroarilo" significa un anillo aromático monocíclico o un sistema de anillo condensado policarbocíclico opcionalmente sustituido en el que al menos un anillo cumple la regla de Hückel, tiene el número especificado de átomos en el anillo, y el anillo contiene al menos un heteroátomo seleccionado independientemente entre N, O y S. Se proporcionan ejemplos de grupos "heteroarilo" en el presente documento a continuación.

- 5 El término "opcionalmente" significa que el evento o eventos descritos a continuación pueden ocurrir o no e incluye tanto eventos que suceden como eventos que no suceden.

En el presente documento, la expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales que conservan la actividad biológica deseada del compuesto de interés y muestran mínimos efectos tóxicos no deseados. Estas sales farmacéuticamente aceptables pueden prepararse *in situ* durante el aislamiento y purificación final del compuesto o haciendo reaccionar por separado el compuesto purificado en su forma de ácido libre o d base libre con una base o un ácido adecuado, respectivamente.

Aunque se considera que los compuestos abarcados por la estructura general de fórmula (I) como se ha definido en el presente documento son útiles para inducir la apoptosis en células cancerosas, algunos de estos compuestos son más activos que otros. En esta línea, los siguientes subgrupos indican determinados compuestos que se cree que tienen mayor potencia u otras propiedades que sugieren que pueden ser una mejor elección para su uso en terapia, frente a otros. Estos subgrupos están representados del siguiente modo:

Subgrupo A

X y Z se seleccionan entre el grupo que consiste en alquilo (C₁-C₈), cicloalquilo (C₃-C₈), heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, -NR^aR^b y -OR^a;

Y es H o F;

R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo (C₁-C₈), cicloalquilo (C₃-C₈), heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo;

R² es hidrógeno, alquilo (C₁-C₈), trifluorometilo, alcoxi o halo, en el que dicho alquilo (C₁-C₈) puede sustituirse con uno o dos grupos seleccionados entre: amino y alquilamino (C₁-C₃);

R⁷ es hidrógeno, alquilo (C₁-C₃) o alcoxi; R³ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁-C₈), ciano, trifluorometilo, -NR^aR^b y halo;

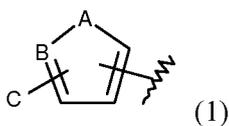
R⁶ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halo, ciano, trifluorometilo, amino, alquilo (C₁-C₈), cicloalquilo (C₃-C₈), arilo, heteroarilo, acilamino, alquinilo (C₂-C₈), arilalquinilo, heteroarilalquinilo, -SO₂R^a, -SO₂NR^aR^b y -NR^aSO₂R^b;

en los que cualquier grupo alquilo (C₁-C₈), cicloalquilo (C₃-C₈), alquinilo (C₂-C₈), arilalquinilo, heteroarilalquinilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente entre -Oalquil (C₁-C₆)(R^c)₁₋₂, -Salquil (C₁-C₆)(R^c)₁₋₂, -alquil (C₁-C₆)(R^c)₁₋₂, alquil (C₁-C₆)-heterocicloalquilo, cicloalquil (C₃-C₈)-heterocicloalquilo, halo, alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₈), cicloalquenilo (C₅-C₈), haloalquilo (C₁-C₆), ciano, -COR^a, -CO₂R^a, -CONR^aR^b, -SR^a, -SOR^a, -SO₂R^a, -SO₂NR^aR^b, nitro, NR^aR^b, -NR^aC(O)R^b, -NR^aC(O)NR^aR^b, -NR^aC(O)OR^a, -NR^aSO₂R^b, -NR^aSO₂NR^aR^b, -OR^a, -OC(O)R^a, -OC(O)NR^aR^b, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, aril (C₁-C₄) alquilo y heteroaril (C₁-C₄) alquilo;

cada R^c es independientemente alquilamino (C₁-C₄), -NR^aSO₂R^b, -SOR^a, -SO₂R^a, -NR^aC(O)OR^a, -NR^aR^b o -CO₂R^a; R^a y R^b son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo (C₁-C₈), alquenilo (C₂-C₈), alquinilo (C₂-C₈), cicloalquilo (C₃-C₈), cicloalquenilo (C₅-C₈), bicicloalquilo (C₆-C₁₀), heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, en la que dicho grupo alquilo (C₁-C₈), alquenilo (C₂-C₈), alquinilo (C₂-C₈), cicloalquilo, cicloalquenilo, bicicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente entre halo, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), amino, alquilamino (C₁-C₄), (alquil (C₁-C₄))(alquil (C₁-C₄))amino, -CO₂H, -CO₂alquilo (C₁-C₄), -CONH₂, -CONHalquilo (C₁-C₄), -CON(alquil (C₁-C₄))(alquilo (C₁-C₄)), -SO₂alquilo (C₁-C₄), -SO₂NH₂, -SO₂NHalquilo (C₁-C₄) y -SO₂N(alquil (C₁-C₄))(alquilo (C₁-C₄));

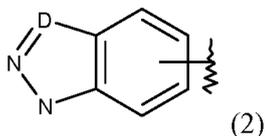
o R^a y R^b tomados junto con el nitrógeno al cual están unidos representan un anillo saturado o insaturado de 5-8 miembros, que opcionalmente contiene un heteroátomo adicional seleccionado entre oxígeno, nitrógeno y azufre, en la que dicho anillo se sustituye opcionalmente con 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente entre alquilo (C₁-C₄), haloalquilo (C₁-C₄), amino, alquilamino (C₁-C₄), (alquil (C₁-C₄))(alquil (C₁-C₄))amino, hidroxilo, oxo, alcoxi (C₁-C₄) y alcoxi (C₁-C₄) alquilo (C₁-C₄), en la que dicho anillo opcionalmente está opcionalmente condensado a un anillo cicloalquilo (C₃-C₈), heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo;

o R^a y R^b tomados junto con el nitrógeno al cual están unidos representan un sistema de anillo bicíclico puenteado de 6 a 10 miembros opcionalmente condensado a un anillo cicloalquilo (C₃-C₈), heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo. Un grupo arilo o heteroarilo en este subgrupo A particular se selecciona independientemente del grupo que consiste en furano, tiofeno, pirrol, oxazol, tiazol, imidazol, pirazol, oxadiazol, tiadiazol, triazol, tetrazol, benzofurano, benzotiofeno, benzoxazol, benzotiazol, fenilo, piridina, piridazina, pirimidina, pirazina, triazina, tetrazina, quinolina, cinolina, quinazolina, quinoxalina y naftiridina u otro grupo arilo o heteroarilo como los siguientes:



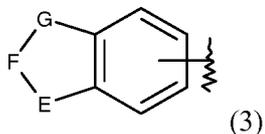
en los que en (1),

A es O, NH o S; B es CH o N y C es hidrógeno o alquilo C₁-C₈; o



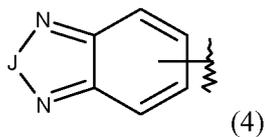
5 en los que en (2),

D es N o C opcionalmente sustituido con hidrógeno o alquilo C₁-C₈; o



en los que en (3),

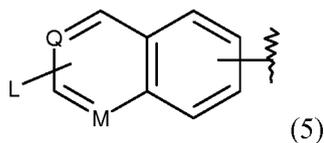
E es NH o CH₂; F es O o CO; y G es NH o CH₂; o



10

en los que en (4),

J es O, S o CO; o



en los que en (5),

15

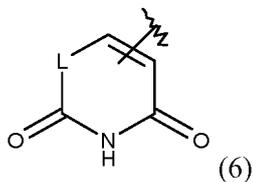
Q es CH o N;

M es CH o N; y

L/(5) es hidrógeno, halo, amino, ciano, alquilo (C₁-C₈), cicloalquilo (C₃-C₈), -COR^a, -CO₂R^a-CONR^aR^b, -CONR^aNR^aR^b, -SO₂R^a, -SO₂NR^aR^b, -NR^aR^b, -NR^aC(O)R^b, -NR^aSO₂R^b, -NR^aSO₂NR^aR^b, -NR^aNR^aR^b, -NR^aNR^aC(O)R^b, -NR^aNR^aC(O)NR^aR^b, -OR^a,

20

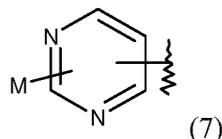
en los que cualquier grupo alquilo (C₁-C₈), cicloalquilo (C₃-C₈) está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente entre alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₈), cicloalqueno (C₅-C₈), haloalquilo (C₁-C₆), ciano, -COR^a-CO₂R^a, -CONR^aR^b, -SR^a, -SOR^a, -SO₂R^a, -SO₂NR^aR^b, nitro, -NR^aR^b, NR^aC(O)R^b, -NR^aC(O)NR^aR^b, -NR^aC(O)OR^a, -NR^aSO₂R^b, -NR^aSO₂NR^aR^b, -OR^a, -OC(O)R^a, -OC(O)NR^aR^b; en los que R^a y R^b son como se define a continuación; o



25

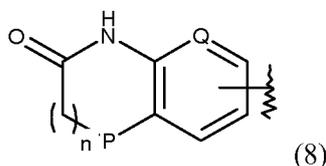
en los que en (6),

L/(6) es NH o CH₂; o



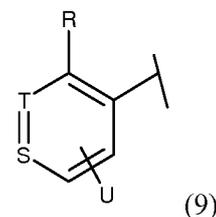
en los que en (7),

5 M/(7) es hidrógeno, halo, amino, ciano, alquilo (C₁-C₈), cicloalquilo (C₃-C₈), heterocicloalquilo, -COR^a, -CO₂R^a, -CONR^aR^b, -CONR^aNR^aR^b, -SO₂R^a, -SO₂NR^aR^b, -NR^aR^b, -NR^aC(O)R^b, -NR^aSO₂R^b, -NR^aSO₂NR^aR^b, -NR^aNR^aR^b, -NR^aNR^aC(O)R^b, -NR^aNR^aC(O)NR^aR^b, -OR^a,
 en los que cualquier grupo alquilo (C₁-C₈), cicloalquilo (C₃-C₈), heterocicloalquilo está opcionalmente
 sustituido con 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente entre alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₈),
 10 cicloalqueno (C₅-C₈), haloalquilo (C₁-C₆), ciano, -COR^a, -CO₂R^a, -CONR^aR^b, -SR^a, -SOR^a, -SO₂R^a, -
 SO₂NR^aR^b, nitro, -NR^aR^b, NR^aC(O)R^b, -NR^aC(O)NR^aR^b, -NR^aC(O)OR^a, -NR^aSO₂R^b, -NR^aSO₂NR^aR^b, -OR^a, -
 OC(O)R^a, -OC(O)NR^aR^b; en los que R^a y R^b son como se define a continuación; o



en los que en (8),

P es CH₂, NH, O o S; Q/(8) es CH o N; y n es 0-2; o



15

en los que en (9),

S/(9) y T(9) son C, o S/(9) es C y T(9) es N o S/(9) es N y T/(9) es C;
 R es hidrógeno, amino, metilo, trifluorometilo, halo;
 U es hidrógeno, halo, amino, ciano, nitro, trifluorometilo, alquilo (C₁-C₈), cicloalquilo (C₃-C₈), -COR^a, -CO₂R^a, -
 20 CONR^aR^b, -SO₂R^a, -SO₂NR^aR^b, -NR^aR^b, -NR^aC(O)R^b, -NR^aSO₂R^b, -NR^aSO₂NR^aR^b, -NR^aNR^aR^b, -
 NR^aNR^aC(O)R^b, -OR^a, 4-(1H-pirazol-4-ilo),
 en los que cualquier grupo alquilo (C₁-C₈), cicloalquilo (C₃-C₈) está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3
 grupos seleccionados independientemente entre alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₈), cicloalqueno (C₅-
 25 C₈), haloalquilo (C₁-C₆), ciano, -COR^a, -CO₂R^a, -CONR^aR^b, -SR^a, -SOR^a, -SO₂R^a, -SO₂NR^aR^b, nitro, -
 NR^aR^b, NR^aC(O)R^b, -NR^aC(O)NR^aR^b, -NR^aC(O)OR^a, -NR^aSO₂R^b, -NR^aSO₂NR^aR^b, -OR^a, -OC(O)R^a, -
 OC(O)NR^aR^b; en la que R^a y R^b son como se definen a continuación.

Subgrupo B

X y Z se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en alquilo (C₁-C₈), cicloalquilo (C₃-C₈),
 heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, -NR^aR^b y -OR^a;
 30 Y es H;
 R¹ es alquilo (C₁-C₈), cicloalquilo (C₃-C₈) o heterocicloalquilo;
 R₂ es hidrógeno, alquilo (C₁-C₃) o halo, en el que dicho alquilo (C₁-C₃) puede sustituirse con uno o dos grupos
 seleccionados entre: amino y alquilamino (C₁-C₃);
 R⁷ es hidrógeno, alquilo (C₁-C₃) o alcoxi; R³ es hidrógeno, alquilo (C₁-C₈) o halo;
 35 R⁶ es hidrógeno, halo, ciano, trifluorometilo, amino, alquilo (C₁-C₈), cicloalquilo (C₃-C₈), arilo, heteroarilo,
 acilamino, alquinilo (C₂-C₈), arilalquinilo, heteroarilalquinilo, -SO₂R^a, -SO₂NR^aR^b o -NR^aSO₂R^b;

en los que cualquier grupo alquilo (C₁-C₈), cicloalquilo (C₃-C₈), alquinilo (C₂-C₈), arilalquinilo,
 heteroarilalquinilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente entre
 halo, alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₈), cicloalqueno (C₅-C₈), haloalquilo (C₁-C₆), ciano, -COR^a, -CO₂R^a, -

CONR^aR^b, -SR^a, -SOR^a, -SO₂R^a, -SO₂NR^aR^b, nitro, -NR^aR^b, -NR^aC(O)R^b, -NR^aC(O)NR^aR^b, -NR^aC(O)OR^a, -NR^aSO₂R^b, -NR^aSO₂NR^aR^b, -OR^a, -OC(O)R^a, -OC(O)NR^aR^b, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, aril (C₁-C₄) alquilo y heteroaril (C₁-C₄) alquilo;

5 R^a y R^b son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo (C₁-C₈), alquenilo (C₂-C₈), alquinilo (C₂-C₈), cicloalquilo (C₃-C₈), cicloalquenilo (C₅-C₈), bicicloalquilo (C₆-C₁₀), heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, en la que dicho grupo alquilo (C₁-C₈), alquenilo (C₂-C₈), alquinilo (C₂-C₈), cicloalquilo, cicloalquenilo, bicicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente entre halo, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), amino, alquilamino (C₁-C₄), (alquil (C₁-C₄))(alquil (C₁-C₄))amino, -CO₂H, -CO₂alquilo (C₁-C₄), -CONH₂, -CONHalquilo (C₁-C₄), -CON(alquil (C₁-C₄))(alquilo (C₁-C₄)), -SO₂alquilo (C₁-C₄), -SO₂NH₂, -SO₂NHalquilo (C₁-C₄) y -SO₂N(alquil(C₁-C₄))(alquilo(C₁-C₄));

10 o R^a y R^b tomados junto con el nitrógeno al cual están unidos representan un anillo saturado o insaturado de 5-8 miembros, que opcionalmente contiene un heteroátomo adicional seleccionado entre oxígeno, nitrógeno y azufre, en la que dicho anillo se sustituye opcionalmente con 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente entre alquilo (C₁-C₄), haloalquilo (C₁-C₄), amino, alquilamino (C₁-C₄), (alquil (C₁-C₄))(alquil (C₁-C₄))amino, hidroxilo, oxo, alcoxi (C₁-C₄) y alcoxi (C₁-C₄) alquilo (C₁-C₄), en la que dicho anillo opcionalmente está opcionalmente condensado a un anillo cicloalquilo (C₃-C₈), heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo;

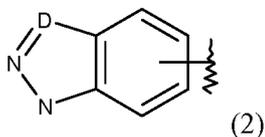
15 o R^a y R^b tomados junto con el nitrógeno al cual están unidos representan un sistema de anillo bicíclico puenteado de 6 a 10 miembros opcionalmente condensado a un anillo cicloalquilo (C₃-C₈), heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo. Arilo y heteroarilo en esta definición se seleccionan del grupo que consiste en furano, tiofeno, pirrol, oxazol, tiazol, imidazol, pirazol, oxadiazol, tiadiazol, triazol, tetrazol, benzofurano, benzotiofeno, benzoxazol, benzotiazol, fenilo, piridina, piridazina, pirimidina, pirazina, triazina, tetrazina, quinolina, cinolina, quinazolina, quinoxalina y naftiridina como, o bien un compuesto de, o bien otro grupo arilo o heteroarilo grupo como los siguientes:

20



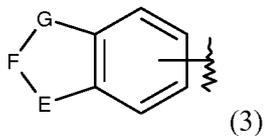
25 en los que en (1),

A es O, NH o S; B es CH o N y C es hidrógeno o alquilo C₁-C₈; o



en los que en (2),

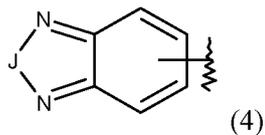
D es N o C opcionalmente sustituido con hidrógeno o alquilo C₁-C₈; o



30

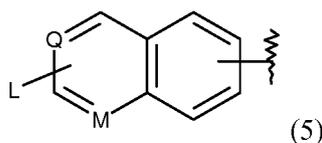
en los que en (3),

E es NH o CH₂; F es O o CO; y G es NH o CH₂; o



en los que en (4),

35 J es O, S o CO; o



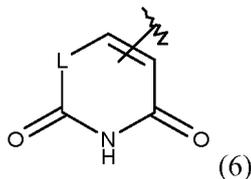
en los que en (5),

Q es CH o N;
M es CH o N; y

5 L/(5) es hidrógeno, halo, amino, ciano, alquilo (C₁-C₈), cicloalquilo (C₃-C₈), -COR^a, -CO₂R^a-CONR^aR^b, -CONR^aNR^aR^b, -SO₂R^a, -SO₂NR^aR^b, -NR^aR^b, -NR^aC(O)R^b, -NR^aSO₂R^b, -NR^aSO₂NR^aR^b, -NR^aNR^aR^b, -NR^aNR^aC(O)R^b, -NR^aNR^aC(O)NR^aR^b, -OR^a,

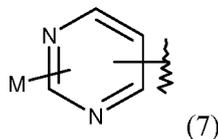
10 en los que cualquier grupo alquilo (C₁-C₈), cicloalquilo (C₃-C₈) está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente entre alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₈), cicloalqueno (C₅-C₈), haloalquilo (C₁-C₆), ciano, -COR^a, -CO₂R^a, -CONR^aR^b, -SR^a, -SOR^a, SO₂R^a, -SO₂NR^aR^b, nitro, -NR^aR^b, NR^aC(O)R^b, -NR^aC(O)NR^aR^b, -NR^aC(O)OR^a, -NR^aSO₂R^b, -NR^aSO₂NR^aR^b, -OR^a, -OC(O)R^a, -OC(O)NR^aR^b,

en los que R^a y R^b son como se define a continuación; o



15 en los que en (6),

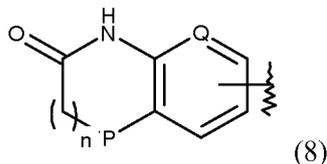
L/(6) es NH o CH₂; o



en los que en (7),

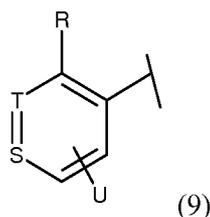
20 M/(7) es hidrógeno, halo, amino, ciano, alquilo (C₁-C₈), cicloalquilo (C₃-C₈), heterocicloalquilo, -COR^a, -CO₂R^a, -CONR^aR^b, -CONR^aNR^aR^b, -SO₂R^a, -SO₂NR^aR^b, -NR^aR^b, -NR^aC(O)R^b, -NR^aSO₂R^b, -NR^aSO₂NR^aR^b, -NR^aNR^aR^b, -NR^aNR^aC(O)R^b, -NR^aNR^aC(O)NR^aR^b, -OR^a,

25 en los que cualquier grupo alquilo (C₁-C₈), cicloalquilo (C₃-C₈), heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente entre alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₈), cicloalqueno (C₅-C₈), haloalquilo (C₁-C₆), ciano, -COR^a, -CO₂R^a, -CONR^aR^b, -SR^a, -SOR^a, -SO₂R^a, -SO₂NR^aR^b, nitro, -NR^aR^b, NR^aC(O)R^b, -NR^aC(O)NR^aR^b, -NR^aC(O)OR^a, -NR^aSO₂R^b, -NR^aSO₂NR^aR^b, -OR^a, -OC(O)R^a, -OC(O)NR^aR^b; en los que R^a y R^b son como se define a continuación; o



en los que en (8),

P es CH₂, NH, O o S; Q/(8) es CH o N; y n es 0-2; o



en los que en (9),

S/(9) y T(9) son C, o S/(9) es C y T(9) es N o S/(9) es N y T/(9) es C;
R es hidrógeno, amino, metilo, trifluorometilo, halo;

5 U es hidrógeno, halo, amino, ciano, nitro, trifluorometilo, alquilo (C₁-C₈), cicloalquilo (C₃-C₈), -COR^a, -CO₂R^a, -CONR^aR^b, -SO₂R^a, -SO₂NR^aR^b, -NR^aR^b, -NR^aC(O)R^b, -NR^aSO₂R^b, -NR^aSO₂NR^aR^b, -NR^aNR^aR^b, -NR^aNR^aC(O)R^b, -OR^a, 4-(1*H*-pirazol-4-ilo),

10 en los que cualquier grupo alquilo (C₁-C₈), cicloalquilo (C₃-C₈) está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente entre alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₈), cicloalqueno (C₅-C₈), haloalquilo (C₁-C₆), ciano, -COR^a, -CO₂R^a, -CONR^aR^b, -SR^a, -SOR^a, -SO₂R^a, -SO₂NR^aR^b, nitro, -NR^aR^b, -NR^aC(O)R^b, -NR^aC(O)NR^aR^b, -NR^aC(O)OR^a, -NR^aSO₂R^b, -NR^aSO₂NR^aR^b, -OR^a, -OC(O)R^a, -OC(O)NR^aR^b, en la que R^a y R^b son como se definen a continuación.

Subgrupo C

15 X es metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, trifluorometilo, tetrahidropirano, hidroximetilo, metoximetilo o bencilo;

Y es H;

Z es metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, trifluorometilo o bencilo;

20 R¹ es isopropilo, *tert*-butilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, (1-metiletil)ciclopropilo, 1,1-dioxo-tetrahidrotiofen-3-ilo, 1-Me-piperidin-4-ilo, tetrahidrofuran-3-ilo, tetrahidropiran-4-ilo, *N,N*-dimetil-1-propanaminilo, bencilo, o 4-piridilo;

R₂ es hidrógeno, alquilo (C₁-C₃) o halo, en el que dicho alquilo (C₁-C₃) puede sustituirse con uno o dos grupos seleccionados entre: amino y alquilamino (C₁-C₃);

R⁷ es hidrógeno, alquilo (C₁-C₃) o alcoxi; R³ es H, metilo o Br; y

25 R⁶ es metilo, bis(1,1-dimetiletilo), bis(1-metiletilo), ciclopropilo, propilo, dimetilamino, etilamino, (2-hidroxietil)amino, 2-propen-1-ilamino, 1-piperazinilo, 1-piperidinilo, 4-morfolinilo, 4-piperidinilamino, tetrahydro-2*H*-piran-4-ilamino, fenilamino, (fenilmetil)amino, (4-piridinilmetil)amino, [2-(2-piridinilamino)etil]amino, 2-(dimetilamino)etil]amino, 4-piridinilamino, 4-(aminocarbonil)fenil]amino, 3-hidroxi-3-metil-1-butin-1-ilo, 4-piridiniletinilo, feniletinilo, 2-furanilo, 3-tienilo; 1*H*-pirazol-4-ilo, 1*H*-indazol-5-ilo, 1*H*-indazol-6-ilo, 3-metil-1*H*-indazol-5-ilo, 1*H*-1,2,3-benzotriazol-5-ilo, 2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-benzoimidazol-5-ilo, 2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-ilo, 2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-6-ilo, 2,1,3-benzoxadiazol-5-ilo, 2-amino-6-quinazolinilo, 2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pirimidinilo, 2-amino-5-pirimidinilo, 7-oxo-1,5,6,7-tetrahydro-1,8-naftiridin-3-ilo, fenilo, 2-metilfenilo, 2-nitrofenilo, 2-feniletilo, 3-aminofenilo, 4-aminofenilo, 4-clorofenilo, 4-fluorofenilo, 4-(metiloxi)fenilo, 3-(acetilamino)fenilo, 4-(acetilamino)fenilo, 4-(aminocarbonil)fenilo, 4-(1*H*-pirazol-4-ilo)fenilo, 4-(aminosulfonil)fenilo, 4-(metilsulfonil)fenilo, 4-[(dimetilamino)sulfonil]fenilo, 4-[(metilamino)carbonil]fenilo, 4-[(metilamino)sulfonil]fenilo, 35 4-[(metilsulfonil)amino]fenilo, 3-piridinilo, 4-piridinilo, 2-(4-morfolinil)-4-piridinilo, 2-amino-4-piridinilo, 5-(metiloxi)-3-piridinilo, 5-(metilsulfonil)-3-piridinilo, 5-[(ciclopropilsulfonil)amino]-6-(metiloxi)-3-piridinilo, 1,5-[(fenilsulfonil)amino]-3-piridinilo, 6-(4-metil-1-piperazinil)-3-piridinilo, 6-(4-morfolinil)-3-piridinilo, 6-(acetilamino)-3-piridinilo, 6-(dimetilamino)-3-piridinilo, 6-(metiloxi)-3-piridinilo, 6-[(metilamino)carbonil]-3-piridinilo, 6-[(metilamino)sulfonil]-3-piridinilo, 6-metil-3-piridinilo, 4-piridinilo.

40 Por el término "coadministrar" y los derivados del mismo, tal como se usan en el presente documento, se entiende la administración simultánea de cualquier modo o la administración separada secuencial de uno o más compuestos farmacéuticamente activos adicionales, ya sea para tratar el cáncer, los efectos secundarios del tratamiento para el cáncer o alguna otra enfermedad. Preferentemente, en caso de que la administración no sea simultánea, los compuestos se administran de manera muy próxima en el tiempo entre sí. Además, es irrelevante que se administren los compuestos en la misma forma de dosificación, por ejemplo, puede administrarse un compuesto por vía tópica y el otro compuesto administrarse por vía oral.

50 En determinadas realizaciones, los compuestos de acuerdo con la fórmula I pueden contener un grupo funcional ácido, uno lo suficientemente ácido para formar sales. Las sales representativas incluyen sales de metales farmacéuticamente aceptables tales como sales de sodio, potasio, litio, calcio, magnesio, aluminio y cinc; carbonatos y bicarbonatos de un catión metálico farmacéuticamente aceptable tal como sodio, potasio, litio, calcio, magnesio, aluminio y cinc; aminas primarias, secundarias y terciarias orgánicas farmacéuticamente aceptables que incluyen aminas alifáticas, aminas aromáticas, diaminas alifáticas e hidroxil alquilaminas tales como metilamina, etilamina, 2-hidroxietilamina, dietilamina, trietilamina, etilendiamina, etanolamina, dietanolamina y ciclohexilamina.

En determinadas realizaciones, los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) pueden contener un grupo funcional básico y son por lo tanto capaces de formar sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables mediante tratamiento con un ácido adecuado. Los ácidos adecuados incluyen ácidos inorgánicos farmacéuticamente aceptables y ácidos orgánicos farmacéuticamente aceptables. Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables representativas incluyen clorhidrato, bromhidrato, nitrato, metilnitrato, sulfato, bisulfato, sulfamato, fosfato, acetato, hidroxiacetato, fenilacetato, propionato, butirato, isobutirato, valerato, maleato, hidroximaleato, acrilato, fumarato, malato, tartrato, citrato, salicilato, *p*-aminosalicilato, glicolato, lactato, heptanoato, ftalato, oxalato, succinato, benzoato, *o*-acetoxibenzoato, clorobenzoato, metilbenzoato, dinitrobenzoato, hidroxibenzoato, metoxibenzoato, mandelato, tanato, formiato, estearato, ascorbato, palmitato, oleato, piruvato, pamoato, malonato, laurato, glutarato, glutamato, estolato, metanosulfonato (mesilato), etanosulfonato (esilato), 2-hidroxietanosulfonato, benzenosulfonato (besilato), *p*-aminobenzenosulfonato, *p*-toluenosulfonato (tosilato) y naftalen-2-sulfonato.

Todas las formas tautoméricas del compuesto reivindicadas a continuación, incluyendo las mezclas de los mismos, se consideran incluidas dentro del alcance de la invención. En general, a los compuestos ejemplificados en el presente documento se les ha asignado nombres basados en la estructura del tautómero de fórmula (IA). Debe entenderse que se considera que cualquier referencia a los compuestos mencionados en la presente invención incluye todos los tautómeros de los compuestos mencionados y cualquier mezcla de tautómeros de los compuestos mencionados.

Los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse en forma cristalina o no cristalina y, si se preparan en forma cristalina, pueden estar opcionalmente solvatados, como por ejemplo en forma del hidrato. Esta invención incluye dentro de su alcance solvatos estequiométricos (por ejemplo, hidratos) así como compuestos que contienen cantidades variables de disolvente (por ejemplo, agua).

Algunos de los compuestos descritos en el presente documento pueden contener uno o más átomos quirales, o pueden de otro modo ser capaces de existir como dos enantiómeros. El compuesto reivindicado a continuación incluye mezclas de enantiómeros así como enantiómeros purificados o mezclas enantioméricamente enriquecidas. También se incluyen en el alcance de la invención los isómeros individuales del compuesto reivindicado a continuación, así como cualquier mezcla total o parcialmente equilibrada de los mismos. La presente invención también abarca los isómeros individuales del compuesto reivindicado como mezclas con isómeros del mismo en las que uno o más centros quirales están invertidos.

Cuando hay diferentes formas isoméricas, estas pueden separarse o resolverse unas de otras por procedimientos convencionales o puede obtenerse cualquier isómero dado por procedimientos sintéticos convencionales o por síntesis estereoespecífica o asimétrica.

Aunque es posible que, para su uso en terapia, un compuesto de fórmula (I), así como sus sales, solvatos y similares, puedan administrarse en forma de una preparación limpia, es decir, sin portador adicional, la práctica más habitual es presentar el principio activo confeccionado con un portador o diluyente. En consecuencia, también se desvelan composiciones farmacéuticas, lo que incluye un compuesto de fórmula (I) y sales, solvatos y similares y uno o más portadores, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables. Los compuestos de fórmula (I) y las sales, solvatos, etc., son como se han descrito anteriormente. Los portadores, diluyentes o excipientes tienen que ser aceptables en el sentido de ser compatibles con los otros ingredientes de la formulación y no perjudiciales para el receptor de los mismos. También se divulga un procedimiento para la preparación de una formulación farmacéutica que incluye mezclar un compuesto de fórmula(I) o sales, solvatos, etc., con uno o más portadores, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables.

Los expertos en la materia apreciarán que determinados derivados protegidos de los compuestos de fórmula (I), que pueden producirse antes de una etapa de desprotección final, pueden no poseer como tales actividades farmacológicas, pero, en determinados casos, pueden administrarse por vía oral o parenteral y posteriormente metabolizarse en el organismo para formar compuestos de la invención que sean farmacológicamente activos. Dichos derivados pueden describirse, por tanto, como "profármacos". Además, los expertos en la materia apreciarán que determinados restos, conocidos por los expertos en la materia como "prorrestos" pueden colocarse en las funcionalidades adecuadas cuando dichas funcionalidades estén presentes en los compuestos de la invención. Los profármacos preferidos para los compuestos de la invención incluyen: ésteres, ésteres de carbonato, hemi-ésteres, ésteres de fosfato, nitro ésteres, ésteres de sulfato, sulfóxidos, amidas, carbamatos, compuestos azo, fosfamidias, glucósidos, éteres, acetales y cetales.

Tratamientos

Los compuestos y las composiciones de la invención se usan para tratar enfermedades de proliferación celular. Las patologías que pueden tratarse mediante los procedimientos y las composiciones proporcionadas en el presente documento incluyen, pero sin limitación, cáncer (descrito con más detalle más adelante), una enfermedad autoinmune, trastornos fúngicos, artritis, rechazo de injertos, enfermedad inflamatoria del intestino, proliferación inducida después de procedimientos médicos, que incluyen, pero sin limitación, cirugía, angioplastia y similares. Se apreciará que en algunos casos, las células pueden no encontrarse en un estado de hiper o hipo proliferación (estado anormal) y aun así necesitar tratamiento. Por ejemplo, durante cicatrización de heridas, las células pueden

estar proliferando "normalmente", pero puede desearse potenciar la proliferación. Así pues, en una realización, la invención en el presente documento incluye la aplicación a células o individuos afectados o impedir la afectación por uno cualquiera de estos trastornos o patologías.

5 Las composiciones y los compuestos proporcionados en el presente documento se consideran particularmente útiles para el tratamiento del cáncer, incluyendo tumores tales como de próstata, de mama, de cerebro, de piel, carcinomas de cuello de útero, carcinomas testiculares, etc. Son particularmente útiles para tratar tumores metastásicos o malignos. Más en particular, los cánceres que pueden tratarse mediante las composiciones y los compuestos de la invención incluyen, pero sin limitación, tumores de tipos tales como astrocíticos, de mama, de
 10 cuello de útero, colorrectal, de endometrio, esofágicos, gástricos, de cabeza y cuello, hepatocelulares, de laringe, de pulmón, oral, de ovario, de próstata y carcinomas y sarcomas de tiroides. Más específicamente, estos compuestos pueden usarse para tratar: Cardíacos: sarcoma (angiosarcoma, fibrosarcoma, rabdomyosarcoma, liposarcoma), mixoma, rabdomyoma, fibroma, lipoma y teratoma; Pulmón: carcinoma broncogénico (células escamosas, microcítico no diferenciado, macrocítico no diferenciado, adenocarcinoma), carcinoma alveolar (bronquiolar), adenoma bronquial, sarcoma, linfoma, hamartoma condromatoso, mesotelioma; Gastrointestinal: esófago (carcinoma de
 15 células escamosas, adenocarcinoma, leiomyosarcoma, linfoma), estómago (carcinoma, linfoma, leiomyosarcoma), páncreas (adenocarcinoma ductal, insulinooma, glucagonoma, gastrinoma, tumores carcinoides, vipoma), intestino delgado (adenocarcinoma, linfoma, tumores carcinoides, linfoma, leiomioma, hemangioma, lipoma, neurofibroma, fibroma), intestino grueso (adenocarcinoma, adenoma tubular, adenoma veloso, hamartoma, leiomioma); Tracto genitourinario (adenocarcinoma, tumor de Wilm (nefroblastoma), linfoma, leucemia), vejiga y uretra (carcinoma de células escamosas, carcinoma de células transicionales, adenocarcinoma), próstata (adenocarcinoma, sarcoma), testículos (seminoma, teratoma, carcinoma embrionario, teratocarcinoma, coriocarcinoma, sarcoma, carcinoma de células intersticiales, fibroma, fibroadenoma, tumores adenomatoides, lipoma); Hígado: hepatoma (carcinoma hepatocelular), colangiocarcinoma, hepatoblastoma, angiosarcoma, adenoma hepatocelular, hemangioma; Tracto biliar: carcinoma de vesícula biliar, carcinoma ampular, colangiocarcinoma; Huesos: sarcoma osteogénico
 25 (osteosarcoma), fibrosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, condrosarcoma, sarcoma de Ewing, linfoma maligno (sarcoma de células reticulares), mieloma múltiple, cordoma, tumor de células gigantes, osteocondroma (exostosis osteocartilaginosas), cordoma benigno, condroblastoma, condromixofibroma, osteoma osteoide y tumores de células gigantes; Sistema nervioso: cráneo (osteoma, hemangioma, granuloma, xantoma, osteítis deformante), meninges (meningioma, meningiosarcoma, gliomatosis), cerebro (astrocitoma, meduloblastoma, glioma, ependimoma, germinoma (pinealoma), glioblastoma multiforme, oligodendroglioma, schwannoma, retinoblastoma, tumores congénitos), neurofibroma de la médula espinal, meningioma, glioma, sarcoma); Ginecológicos: útero (carcinoma de endometrio), cuello de útero (carcinoma de cuello de útero, displasia de cuello de útero precancerosa), ovarios (carcinoma ovárico (cistadenocarcinoma seroso, cistadenocarcinoma mucinoso, carcinoma no diferenciado), tumores de células granulosas-tecales, tumores de células de Sertoli-Leydig, disgerminoma, teratoma maligno),
 35 vulva (carcinoma de células escamoso, carcinoma intraepitelial, adenocarcinoma, fibrosarcoma, melanoma), vagina (carcinoma de células claras, carcinoma escamoso, sarcoma botiroide (rabdomyosarcoma embrionario), trompas de Falopio (carcinoma); Hematológicos: sangre (leucemia mieloide (aguda y crónica), leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica, enfermedades mieloproliferativas, mieloma múltiple, síndrome mielodisplásico), enfermedad de Hodgkin, linfoma no Hodgkin (linfoma maligno); Piel: melanoma maligno, carcinoma de células basales, carcinoma escamoso, linfoma, moles nevos displásicos, lipoma, angioma, dermatofibroma, queloides, psoriasis; y glándulas suprarrenales: neuroblastoma. Así pues, la expresión "célula cancerosa", tal como se proporciona en el presente documento, incluye una célula afectada por una cualquiera o relacionada con las afecciones anteriormente identificadas.

45 Los presentes compuestos pueden combinarse con o coadministrarse con otros agentes terapéuticos, en particular, agentes que puedan potenciar la actividad o el tiempo de disposición de los compuestos. Las terapias combinadas comprenden la administración de al menos un compuesto de fórmula (I) y el uso de al menos un procedimiento de tratamiento diferente. En una realización, las terapias combinadas comprenden la administración de al menos un compuesto de fórmula (I) y terapia quirúrgica. En una realización, las terapias combinadas comprenden la administración de al menos un compuesto de fórmula (I) y radioterapia. En una realización, las terapias combinadas comprenden la administración de al menos un compuesto de fórmula (I) y al menos un agente para cuidados de
 50 apoyo (por ejemplo, al menos un agente anti-emético). En una realización, las terapias combinadas comprenden la administración de al menos un compuesto de fórmula (I) y al menos un agente quimioterapéutico diferente. En una realización particular, la divulgación comprende la administración de al menos un compuesto de fórmula (I) y al menos un agente antineoplásico. En otra realización más, la divulgación comprende un régimen terapéutico donde los inhibidores de EZH2 de la presente divulgación no se encuentran por si mismos en forma activa o significativamente activa, pero cuando se combinan con otra terapia, que puede ser o no activa como terapia única, la combinación proporciona un resultado terapéutico útil.

60 Por el término "coadministrar" y los derivados del mismo, tal como se usan en el presente documento, se entiende la administración simultánea de cualquier modo o la administración separada secuencial de un compuesto inhibidor de EZH2, como se describe en el presente documento, y un principio o principios activos adicionales, conocidos como útiles en el tratamiento del cáncer, incluyendo quimioterapia y radioterapia. La expresión "ingrediente o ingredientes activos adicionales", tal como se usa en el presente documento, incluye cualquier compuesto o agente terapéutico conocido o que demuestre propiedades ventajosas cuando se administra a un paciente que necesita tratamiento

para el cáncer. Preferentemente, en caso de que la administración no sea simultánea, los compuestos se administran de manera muy próxima en el tiempo entre sí. Además, es irrelevante que se administren los compuestos en la misma forma de dosificación, por ejemplo, puede administrarse un compuesto por vía tópica y el otro compuesto administrarse por vía oral.

5 Típicamente, puede coadministrarse cualquier agente antineoplásico que tenga actividad contra un tumor susceptible que se esté tratando para el tratamiento de cánceres específicos. Los ejemplos de dichos agentes pueden encontrarse en *Cancer Principles and Practice of Oncology*, por V.T. Devita y S. Hellman (editores), 6ª edición (15 de febrero de 2001), Lippincott Williams & Wilkins Publishers. Un experto en la materia podría ser capaz de discernir qué combinaciones de agentes serían útiles basándose en las características particulares de los fármacos y el cáncer implicado. Los agentes antineoplásicos típicos incluyen, pero sin limitación, agentes anti-microtúbulos, tales como diterpenoides y alcaloides de la vinca; complejos de coordinación con platino; agentes alquilantes, tales como mostazas de nitrógeno, oxazafosforinas, alquilsulfonatos, nitrosoureas y triazenos; agentes antibióticos, tales como antraciclinas, actinomicinas y bleomicinas; inhibidores de topoisomerasa II, tales como epipodofilotoxinas; antimetabolitos, tales como purina y análogos de pirimidina y compuestos anti-folato; inhibidores de topoisomerasa I, tales como camptotecinas; hormonas y análogos hormonales; inhibidores de ADN metiltransferasa, tales como azacitidina y decitabina; inhibidores de vías de transducción de señales; inhibidores de la angiogénesis de tirosina cinasa no receptora; agentes inmunoterapéuticos; agentes proapoptóticos; e inhibidores de la señalización del ciclo celular.

20 Típicamente, puede utilizarse cualquier agente quimioterapéutico que tenga actividad contra una neoplasia susceptible que se esté tratando, en combinación con los compuestos de fórmula (I), siempre que el agente particular sea clínicamente compatible con la terapia que emplea un compuesto de fórmula (I). Los agentes antineoplásicos típicos incluyen, pero sin limitación: agentes alquilantes, antimetabolitos, antibióticos antitumorales, agentes antimetabólicos, análogos de nucleósidos, inhibidores de topoisomerasa I y II, hormonas y análogos hormonales; retinoides, inhibidores de histona desacetilasa; inhibidores de vías de transducción de señales, incluyendo inhibidores del crecimiento celular o de la función de factores de crecimiento, inhibidores de la angiogénesis e inhibidores de serina/treonina u otras cinasas; inhibidores de cinasa dependiente de ciclina; terapias antisentido y agentes inmunoterapéuticos, incluyendo monoclonales, vacunas u otros agentes biológicos.

30 Los análogos de nucleósidos son aquellos compuestos que se convierten en desoxinucleótido trifosfatos y se incorporan en el ADN en replicación en el lugar de la citosina. Las ADN metiltransferasas quedan unidas covalentemente a las bases modificadas, dando como resultado una enzima inactiva y una metilación reducida del ADN. Los ejemplos de análogos de nucleósidos incluyen azacitidina y decitabina, que se usan para el tratamiento del trastorno mielodisplásico. Los inhibidores de histona desacetilasa (HDAC) incluyen vorinostat, para el tratamiento del linfoma cutáneo de células T. Los HDAC modifican la cromatina mediante la desacetilación de las histonas. Además, tienen una diversidad de sustratos, incluyendo numerosos factores de transcripción y moléculas de señalización. Se encuentran en desarrollo otros inhibidores de HDAC.

40 Los inhibidores de vías de transducción de señales son aquellos inhibidores que bloquean o inhiben un proceso químico que desencadena un cambio intracelular. Tal como se usa en el presente documento, este cambio es la proliferación, la diferenciación o la supervivencia celular. Los inhibidores de las vías de transducción de señales incluyen, pero sin limitación, inhibidores de tirosina cinasa receptoras, tirosina cinasas no receptoras, bloqueantes del dominio SH2/SH3, serina/treonina cinasas, fosfatidil inositol-3-OH cinasas, señalización de mioinositol y oncogenes Ras. Los inhibidores de vías de transducción de señales pueden emplearse en combinación con los compuestos de la invención en las composiciones y los procedimientos descritos anteriormente.

45 También pueden ser útiles los inhibidores de la angiogénesis de tirosina cinasa. Los inhibidores de la angiogénesis relacionados con el VEGFR y TIE-2 se han descrito anteriormente con respecto a los inhibidores de la transducción de señal (ambos son tirosina cinasas receptoras). Pueden usarse otros inhibidores en combinación con los compuestos de fórmula (I). Por ejemplo, los anticuerpos anti-VEGF, que no reconocen al VEGFR (la tirosina cinasa recetora), pero que se unen al ligando; inhibidores de molécula pequeña de la integrina ($\alpha_v\beta_3$) que inhiben la angiogénesis; la endostatina y la angiostatina (no-RTK) también pueden mostrar utilidad con los compuestos de la invención. Un ejemplo de un anticuerpo para VEGFR es bevacizumab (AVASTIN®).

50 Se encuentran en desarrollo varios inhibidores de receptores de factor de crecimiento e incluyen antagonistas de ligandos, anticuerpos, inhibidores de tirosina cinasa, oligonucleótidos antisentido y aptámeros. Puede emplearse cualquiera de estos receptores de factor de crecimiento en combinación con los compuestos de fórmula (I) en cualquiera de las composiciones y procedimientos/usos descritos en el presente documento. El trastuzumab (Herceptin®) es un ejemplo de un anticuerpo anti-erbB2 inhibidor de la función de factor de crecimiento. Un ejemplo de un anticuerpo anti-erbB1 inhibidor de la función de factor de crecimiento es cetuximab (Erbbitux™, C225). El bevacizumab (Avastin®) es un ejemplo de un anticuerpo monoclonal dirigido contra el VEGFR. Los ejemplos de inhibidores de molécula pequeña de receptores de factor de crecimiento epidérmico incluyen, pero sin limitación, lapatinib (Tykerb™) y erlotinib (TARCEVA®). El imatinib mesilato (GLEEVEC®) es un ejemplo de un inhibidor de PDGFR. Los ejemplos de inhibidores de VEGFR incluyen pazopanib, ZD6474, AZD2171, PTK787, sunitinib y sorafenib.

Los agentes antimicrotúbulos o antimitóticos son agentes específicos de fase activos contra los microtúbulos de las células tumorales durante la fase M o de mitosis del ciclo celular. Los ejemplos de agentes antimicrotúbulos incluyen, pero sin limitación, diterpenoides y alcaloides de la vinca.

5 Los diterpenoides, que se obtienen de fuentes naturales, son agentes anticáncer específicos de fase que funcionan en las fases G₂/M del ciclo celular. Se cree que los diterpenoides estabilizan la subunidad de β-tubulina de los microtúbulos, al unirse a esta proteína. El desensamblaje de la proteína parece estar inhibido, deteniéndose la mitosis y estando seguido de la muerte celular. Los ejemplos de diterpenoides incluyen, pero sin limitación, paclitaxel y su análogo, docetaxel.

10 El paclitaxel, 4,10-diacetato 2-benzoato 13-éster de 5β,20-epoxi-1,2α,4,7β,10β,13α-hexa-hidroxitax-11-en-9-ona con (2R,3S)-N-benzoil-3-fenilisoserina; es un producto diterpénico natural aislado del tejo del pacífico *Taxus brevifolia* y está disponible como la solución inyectable, TAXOL[®]. Es un miembro de la familia de los taxanos de los terpenos. Se aisló por primera vez en 1971 por Wani y col. J. Am. Chem. Soc., 93:2325. 1971), quien caracterizó su estructura por procedimientos químicos y cristalográficos de rayos X. Un mecanismo para su actividad se refiere a la capacidad del paclitaxel para unirse a la tubulina, inhibiendo de este modo el crecimiento de células cancerosas. Schiff y col., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 77:1561-1565 (1980); Schiff y col., Nature, 277:665-667 (1979); Kumar, J. Biol. Chem, 256: 10435-10441 (1981). Para una revisión de la síntesis y la actividad anticáncer de algunos derivados del paclitaxel, véase: D. G. I. Kingston y col., Studies in Organic Chemistry vol. 26, titulado "New trends in Natural Products Chemistry 1986", Attaur-Rahman, P.W. Le Quesne, Eds. (Elsevier, Ámsterdam, 1986) págs. 219-235.

20 El paclitaxel ha sido aprobado para su uso clínico en el tratamiento del cáncer de ovario refractario en los Estados Unidos (Markman y col., Yale Journal of Biology and Medicine, 64:583, 1991; McGuire y col., Ann. Intern. Med., 111:273,1989) y para el tratamiento del cáncer de mama (Holmes y col., J. Nat. Cancer Inst., 83:1797,1991.) Es un candidato potencial para el tratamiento de neoplasias en la piel (Einzig y col., Proc. Am. Soc. Clin. Oncol., 20:46) y de carcinomas de cabeza y cuello (Forastire y col., Sem. Oncol., 20:56, 1990). El compuesto también muestra potencial para el tratamiento de la enfermedad renal poliquística (Woo y col., Nature, 368:750. 1994), el cáncer de pulmón y la malaria. El tratamiento de pacientes con paclitaxel da como resultado la supresión de la médula ósea (múltiples linajes celulares, Ignoff, R.J. y col., Cancer Chemotherapy Pocket Guide, 1998) relacionada con la duración de la dosificación por encima de un nivel umbral (50nM) (Kearns, C.M. y col., Seminars in Oncology, 3(6) pág.16-23, 1995).

30 El Docetaxel, N-terc-butyl éster, 13-éster de (2R,3S)-N-carboxi-3-fenilisoserina con 4-acetato 2-benzoato de 5β-20-epoxi-1,2α,4,7β,10β,13α-hexahidroxitax-11-en-9-ona, trihidrato; está disponible comercialmente en forma de la solución inyectable TAXOTERE[®]. El docetaxel está indicado para el tratamiento del cáncer de mama. El docetaxel es un derivado semisintético del paclitaxel q.v., preparado usando un precursor natural, 10-desacetil-baccatina III, extraída de las acículas del tejo europeo. La toxicidad limitante de la dosis del docetaxel es la neutropenia.

35 Los alcaloides de la vinca son agentes antineoplásicos específicos de fase obtenidos de la planta de la vincapervinca. Los alcaloides de la vinca actúan en la fase M (mitosis) del ciclo celular uniéndose específicamente a la tubulina. Por consiguiente, la molécula de tubulina unida es incapaz de polimerizarse formando microtúbulos. Se cree que la mitosis se detiene en la metafase, estando seguida de la muerte celular. Los ejemplos de alcaloides de la vinca incluyen, pero sin limitación, vinblastina, vincristina y vinorelbina.

40 La vinblastina, sulfato de vincalucoblastina, está disponible comercialmente como la solución inyectable VELBAN[®]. Aunque pueda estar indicado como tratamiento secundario para varios tumores sólidos, está indicado principalmente para el tratamiento del cáncer de testículos y varios linfomas, incluyendo la enfermedad de Hodgkin; y linfomas linfocíticos e histiocíticos. La mielosupresión es el efecto secundario limitante de la dosis de la vinblastina.

45 La vincristina, vincalucoblastina, 22-oxo-, sulfato, está disponible comercialmente como la solución inyectable ONCOVIN[®]. La vincristina está indicada para el tratamiento de leucemias agudas y también ha demostrado ser útil en regímenes de tratamiento para los linfomas malignos de Hodgkin y no Hodgkin. Los efectos secundarios más comunes de la vincristina son la alopecia y los efectos neurológicos y en menor medida, se producen los efectos de mielosupresión y mucositis gastrointestinal.

50 La vinorelbina, [R-(R*,R*)-2,3- dihidrobutanodioato de 3',4'-dideshidro-4'-desoxi-C'-norvincalucoblastina (1:2)(sal)], disponible comercialmente como la solución inyectable de tartrato de vinorelbina (NAVELBINE[®]), es un alcaloide de la vinca semisintético. La vinorelbina está indicada como agente individual o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos, tales como cisplatino, en el tratamiento de diversos tumores sólidos, en particular, cánceres de pulmón no microcíticos, de mama avanzados y de próstata refractarios a hormonas. La mielosupresión es el efecto secundario limitante de la dosis más común de la vinorelbina.

55 Los complejos de coordinación con platino son agentes anticáncer no específicos de fase, que interactúan con el ADN. Los complejos de platino entran en las células tumorales, sufren acución y forman reticulaciones intra e intercadena con el ADN, provocando efectos biológicos adversos para el tumor. Los ejemplos de complejos de coordinación con platino incluyen, pero sin limitación, cisplatino y carboplatino.

El cisplatino, cis-diaminodicloroplatino, está disponible comercialmente como la solución inyectable PLATINOL[®]. El

cisplatino está indicado principalmente en el tratamiento del cáncer testicular y de ovario metastásico y en el cáncer de vejiga avanzado. Los principales efectos secundarios limitantes de la dosis del cisplatino son la nefrotoxicidad, que puede controlarse mediante hidratación y diuresis y la ototoxicidad.

5 El carboplatino, diamina[1,1-ciclobutano-dicarboxilato(2-)-O,O'] de platino, está disponible comercialmente como la solución inyectable PARAPLATIN®. El carboplatino está indicado principalmente como tratamiento de primera y segunda línea del carcinoma de ovario avanzado. La supresión de la médula ósea es la toxicidad limitante de la dosis del carboplatino.

10 Los agentes alquilantes son agentes anticáncer no específicos de fase y son fuertes electrófilos. Típicamente, los agentes alquilantes forman enlaces covalentes, por alquilación, con el ADN a través de restos nucleófilos de la molécula de ADN, tales como grupos fosfato, amino sulfhidrilo, hidroxilo, carboxilo e imidazol. Dicha alquilación altera la función del ácido nucleico, dando lugar a la muerte celular. Los ejemplos de agentes alquilantes incluyen, pero sin limitación, mostazas de nitrógeno, tales como ciclofosfamida, melfalano y clorambucilo; sulfonatos de alquilo, tales como busulfán; nitrosoureas, tales como carmustina; y triazenos, tales como dacarbazina.

15 La ciclofosfamida, monohidrato de 2-óxido de 2-[bis(2-cloroetil)amino]tetrahydro-2H-1,3,2-oxazafosforina, está disponible comercialmente en forma de solución inyectable o comprimidos como CYTOXAN®. La ciclofosfamida está indicada como agente individual o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos, en el tratamiento de linfomas malignos, mieloma múltiple y leucemias. Los efectos secundarios limitantes de la dosis más comunes de la ciclofosfamida son alopecia, náuseas, vómitos y leucopenia.

20 El melfalano, 4-[bis(2-cloroetil)amino]-L-fenilalanina, está disponible comercialmente en forma de solución inyectable o comprimidos como ALKERAN®. El melfalano está indicado para el tratamiento paliativo del mieloma múltiple y del carcinoma epitelial no extirpable de ovario. El efecto secundario limitante de la dosis más común del melfalano es la supresión de la médula ósea.

25 El clorambucilo, ácido 4-[bis(2-cloroetil)amino]bencenobutanoico, está disponible comercialmente en forma de comprimidos como LEUKERAN®. El clorambucilo está indicado para el tratamiento paliativo de la leucemia linfática crónica y de linfomas malignos, tales como linfomas, linfoma folicular gigante y la enfermedad de Hodgkin. El efecto secundario limitante de la dosis más común del clorambucilo es la supresión de la médula ósea.

El busulfán, dimetanosulfonato de 1,4-butanodiol, está disponible comercialmente como MYLERAN® COMPRIMIDOS. El busulfán está indicado para el tratamiento paliativo de la leucemia mielógena crónica. El efecto secundario limitante de la dosis más común del busulfán es la supresión de la médula ósea.

30 La carmustina, 1,3-[bis(2-cloroetil)-1-nitrosourea, está disponible en forma de viales individuales de material liofilizado como BiCNU®. La carmustina está indicada para el tratamiento paliativo como agente individual o en combinación con otros agentes para tumores cerebrales, mieloma múltiple, enfermedad de Hodgkin y linfomas no Hodgkin. El efecto secundario limitante de la dosis más común de la carmustina es la mielosupresión retardada.

35 La dacarbazina, 5-(3,3-dimetil-1-triazeno)-imidazol-4-carboxamida, está disponible en forma de viales individuales de material como DTIC-Dome®. La dacarbazina está indicada para el tratamiento del melanoma maligno metastásico y en combinación con otros agentes para el tratamiento de segunda línea de la enfermedad de Hodgkin. Los efectos secundarios limitantes de la dosis más comunes de la dacarbazina son las náuseas, vómitos y la anorexia.

40 Los antibióticos antineoplásicos son agentes no específicos de fase, que se unen o intercalan con el ADN. Típicamente, dicha acción da como resultado complejos de ADN estables o la rotura de la hebra, lo que altera la función normal de los ácidos nucleicos, dando lugar a la muerte celular. Los ejemplos de agentes antibióticos antineoplásicos incluyen, pero sin limitación, actinomicinas, tales como dactinomicina, antraciclinas, tales como daunorrubicina y doxorubicina; y bleomicinas.

45 La dactinomicina, también conocida como Actinomicina D, está disponible comercialmente en forma inyectable como COSMEGEN®. La dactinomicina está indicada para el tratamiento del tumor de Wilm y del rhabdomyosarcoma. Los efectos secundarios limitantes de la dosis más comunes de la dactinomicina son las náuseas, vómitos y la anorexia.

50 La daunorrubicina, clorhidrato de (8S-cis)-8-acetil-10-[(3-amino-2,3,6-tridesoxi- α -L-lixo-hexopiranosil)oxi]-7,8,9,10-tetrahydro-6,8,11-trihidroxi-1-metoxi-5,12-naftaceno-1,4-diona, está disponible en forma inyectable liposómica como DAUNOXOME® o en forma de un inyectable como CERUBIDINE®. La daunorrubicina está indicada para inducir la remisión en el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica y del sarcoma de Kaposi asociado con el VIH. La mielosupresión es el efecto secundario limitante de la dosis más común de la daunorrubicina.

55 La doxorubicina, clorhidrato de (8S,10S)-10-[(3-amino-2,3,6-tridesoxi- α -L-lixo-hexopiranosil)oxi]-8-glicolil-7,8,9,10-tetrahydro-6,8,11-trihidroxi-1-metoxi-5,12-naftaceno-1,4-diona, está disponible comercialmente en forma inyectable como RUBEX® o ADRIAMYCIN RDF®. La doxorubicina está indicada principalmente para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda y de la leucemia mieloblástica aguda, pero también es un componente útil en el tratamiento de algunos tumores sólidos y linfomas. La mielosupresión es el efecto secundario limitante de la dosis más común de la doxorubicina.

La bleomicina, una mezcla de antibióticos de glucopéptido citotóxicos aislada de una cepa de *Streptomyces verticillus*, está disponible comercialmente como BLENOXANE®. La bleomicina está indicada como tratamiento paliativo, como agente individual o en combinación con otros agentes, para el carcinoma escamoso, los linfomas y los carcinomas testiculares. Los efectos secundarios limitantes de la dosis de bleomicina más comunes son las toxicidades pulmonar y cutánea.

Los inhibidores de topoisomerasa II incluyen, pero sin limitación, las epipodofilotoxinas.

Las epipodofilotoxinas son agentes antineoplásicos específicos de fase obtenidos de la planta de la mandrágora. Las epipodofilotoxinas afectan típicamente a células en las fases S y G₂ del ciclo celular formando un complejo ternario con topoisomerasa II y el ADN, causando roturas de la hebra de ADN. Las roturas de la hebra se acumulan y van seguidas de la muerte celular. Los ejemplos de epipodofilotoxinas incluyen, pero sin limitación, etopósido y tenipósido.

El etopósido, 9[4,6-O-(R)-etiliden-β-D-glucopiranosido] de 4'-desmetil-epipodofilotoxina, está disponible comercialmente en forma de solución inyectable o cápsulas como VePESID® y se conoce comúnmente como VP-16. El etopósido está indicado como agente individual o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos en el tratamiento de los cánceres testicular y de pulmón no microcítico. La mielosupresión es el efecto secundario más común del etopósido. La incidencia de leucopenia tiende a ser más grave que la de trombocitopenia.

El tenipósido, 9[4,6-O-(R)-teniliden-β-D-glucopiranosido] de 4'-desmetil-epipodofilotoxina, está disponible comercialmente en forma de solución inyectable como VUMON® y se conoce comúnmente como VM-26. El tenipósido está indicado como agente individual o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos en el tratamiento de la leucemia aguda en niños. La mielosupresión es el efecto secundario limitante de la dosis más común del tenipósido. El tenipósido puede inducir tanto leucopenia como trombocitopenia.

Los agentes antimetabolitos neoplásicos son agentes antineoplásicos específicos de fase que actúan en la fase S (síntesis de ADN) del ciclo celular inhibiendo la síntesis de ADN o inhibiendo la síntesis de las bases de purina o pirimidina y de este modo limitando la síntesis de ADN. Por consiguiente, la fase S no avanza y se produce la muerte celular. Los ejemplos de agentes antineoplásicos antimetabolitos incluyen, pero sin limitación, fluorouracilo, metotrexato, citarabina, mercaptopurina, tioguanina y gemcitabina.

El 5-fluorouracilo, 5-fluoro-2,4-(1H,3H)pirimidindiona, está disponible comercialmente como fluorouracilo. La administración de 5-fluorouracilo da lugar a la inhibición de la síntesis de timidilato y también se incorpora tanto en el ARN como en el ADN. El resultado es normalmente la muerte celular. El 5-fluorouracilo está indicado como agente individual o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos en el tratamiento de los carcinomas de mama, de colon, de recto, de estómago y de páncreas. Los efectos limitantes de la dosis del 5-fluorouracilo son la mielosupresión y la mucositis. Otros análogos de fluoropirimidina incluyen 5-fluoro desoxiuridina (floxuridina) y monofosfato de 5-fluorodesoxiuridina.

La citarabina, 4-amino-1-β-D-arabinofuranosil-2 (1H)-pirimidindiona, está disponible comercialmente como CYTOSAR-U® y se conoce comúnmente como Ara-C. Se cree que la citarabina muestra especificidad de fase celular en la fase S, inhibiendo la elongación de la cadena de ADN mediante la incorporación terminal de la citarabina en la cadena de ADN en crecimiento. La citarabina está indicada como agente individual o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos en el tratamiento de la leucemia aguda. Otros análogos de citidina incluyen 5-azacitidina y 2',2'-difluorodesoxicidina (gemcitabina). La citarabina induce leucopenia, trombocitopenia y mucositis.

La mercaptopurina, monohidrato de 1,7-dihidro-6H-purina-6-tiona, está disponible comercialmente como PURINETHOL®. La mercaptopurina muestra especificidad de fase celular en la fase S, inhibiendo la síntesis de ADN mediante un mecanismo aún por determinar. La mercaptopurina está indicada como agente individual o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos en el tratamiento de la leucemia aguda. La mielosupresión y la mucositis gastrointestinal son los efectos secundarios esperados de la mercaptopurina a altas dosis. Un análogo de la mercaptopurina útil es la azatioprina.

La tioguanina, 2-amino-1,7-dihidro-6H-purina-6-tiona, está disponible comercialmente como TABLOID®. La tioguanina muestra especificidad de fase celular en la fase S, inhibiendo la síntesis de ADN mediante un mecanismo aún por determinar. La tioguanina está indicada como agente individual o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos en el tratamiento de la leucemia aguda. La mielosupresión, incluyendo leucopenia, trombocitopenia y anemia son el efecto secundario limitante de la dosis más común de la administración de tioguanina. Sin embargo, pueden producirse efectos secundarios gastrointestinales y pueden ser limitantes de la dosis. Otros análogos de purina incluyen pentostatina, eritrohidroxiniladenina, fosfato de fludarabina y cladribina.

La gemcitabina, monohidrato de 2'-desoxi-2',2'-difluorocitidina (isómero β), está disponible comercialmente como GEMZAR®. La gemcitabina muestra especificidad de fase celular en la fase S y bloquea la progresión de las células a través del límite G1/S. La gemcitabina está indicada en combinación con cisplatino en el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado y sola en el tratamiento del cáncer pancreático localmente avanzado. La mielosupresión, incluyendo leucopenia, trombocitopenia y anemia son el efecto secundario limitante de la dosis más común de la administración de gemcitabina.

El metotrexato, ácido N-[4[(2,4-diamino-6-pteridinil)metil]metilamino]benzoil]-L-glutámico, está disponible comercialmente como metotrexato sódico. El metotrexato muestra efectos de fase celular específicamente en la fase S mediante la inhibición de la síntesis, reparación y/o replicación del ADN mediante la inhibición de la ácido dihidrofólico reductasa que es necesaria para la síntesis de nucleótidos de purina y de timidilato. El metotrexato está indicado como agente individual o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos en el tratamiento del coriocarcinoma, la leucemia meníngea, el linfoma no Hodgkin y los carcinomas de mama, cabeza, cuello, ovario y vejiga. La mielosupresión (leucopenia, trombocitopenia y anemia) y la mucositis son efectos secundarios esperables de la administración de metotrexato.

Las camptotecinas, que incluyen camptotecina y derivados de la camptotecina están disponibles o se encuentran en desarrollo como inhibidores de topoisomerasa I. Se cree que la actividad citotóxica de las camptotecinas está relacionada con su actividad inhibidora de la topoisomerasa I. Los ejemplos de camptotecinas incluyen, pero sin limitación, irinotecán, topotecán y las diversas formas ópticas de la 7-(4-metilpiperazino-metilen)-10,11-etilendioxi-20-camptotecina descritas a continuación.

El irinotecán HCl, clorhidrato de (4S)-4,11-dietil-4-hidroxi-9-[(4-piperidinopiperidino) carbonilo]-1H-pirano[3',4',6,7]indolizino[1,2-b]quinolin-3,14(4H,12H)-diona, está disponible comercialmente en forma de la solución inyectable CAMPTOSAR®.

El irinotecán es un derivado de la camptotecina que se une, junto con su metabolito activo, SN-38, al complejo de topoisomerasa I-ADN. Se cree que la citotoxicidad se produce como resultado de las roturas bicatenarias irreparables causadas por la interacción del complejo ternario de topoisomerasa I: ADN:irinotecán o SN-38 con las enzimas de replicación. El irinotecán está indicado para el tratamiento del cáncer metastásico de colon o recto. Los efectos secundarios limitantes de la dosis del irinotecán HCL son la mielosupresión, que incluye neutropenia y efectos GI, que incluyen diarrea.

El topotecán HCl, monoclóhidrato 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, está disponible comercialmente en forma de la solución inyectable HYCAMTIN®. El topotecán es un derivado de la camptotecina que se une al complejo topoisomerasa I-ADN e impide que vuelvan a ligarse las roturas monocatenarias causadas por la topoisomerasa I en respuesta a la carga torsional de la molécula de ADN. El topotecán está indicado como tratamiento de segunda línea del carcinoma metastásico de ovario y del cáncer de pulmón microcítico. El efecto limitante de la dosis del topotecán HCL es la mielosupresión, principalmente neutropenia.

Las composiciones farmacéuticas pueden presentarse en formas de dosificación unitarias que contienen una cantidad predeterminada de principio activo por dosis unitaria. Dicha unidad puede contener, por ejemplo, de 0,5 mg a 1 g, preferentemente de 1 mg a 700 mg, más preferentemente de 5 mg a 100 mg de un compuesto de fórmula (I), dependiendo de la afección que se vaya a tratar, la ruta de administración y la edad, el peso y el estado del paciente o las composiciones farmacéuticas pueden presentarse en formas de dosis unitaria que contienen una cantidad predeterminada de principio activo por dosis unitaria. Las composiciones de dosis unitaria preferentes son aquellas que contienen una dosis diaria o sub-dosis, tal como se cita anteriormente en el presente documento o una fracción adecuada de la misma, de un principio activo. Además, dichas composiciones farmacéuticas pueden prepararse mediante cualquiera de los procedimientos de sobra conocidos en la técnica de farmacia.

Las composiciones farmacéuticas pueden adaptarse para su administración por cualquier vía adecuada, por ejemplo por vía oral (incluyendo bucal o sublingual), rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal, sublingual o transdérmica), vaginal o parenteral (que incluye subcutánea, intramuscular, intravenosa o intradérmica). Dichas composiciones pueden prepararse mediante cualquier procedimiento conocido en la técnica de farmacia, por ejemplo, poniendo en asociación un compuesto de fórmula (I) con los vehículos o excipientes.

Las composiciones farmacéuticas adaptadas para administración oral pueden presentarse como unidades discretas o comprimidos; polvos o gránulos; soluciones o suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos; espumas o batidos comestibles; o como emulsiones líquidas de aceite en agua o emulsiones líquidas de agua en aceite.

Las cápsulas se fabrican preparando una mezcla de polvo, como se ha descrito anteriormente y rellenando vainas de gelatina formadas. Pueden añadirse emolientes y lubricantes como sílice coloidal, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio o polietilenglicol sólido a la mezcla de polvo antes del procedimiento de rellenado. También puede añadirse un agente disgregante o solubilizante como agar-agar, carbonato de calcio o carbonato de sodio para mejorar la disponibilidad del medicamento cuando se ingiere la cápsula.

Además, cuando se desee o sea necesario, también pueden incorporarse aglutinantes adecuados, lubricantes, agentes disgregantes y agentes colorantes a la mezcla. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales como glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas como goma arábiga, tragacanto o alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras y similares. Los lubricantes usados en estas formas de dosificación incluyen oleato de sodio, estearato sódico, estearato de magnesio, benzoato sódico, acetato sódico, cloruro de sodio y similares. Los disgregantes incluyen, sin limitación, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma de xantano y similares. Los comprimidos se formulan, por ejemplo, preparando una mezcla de

5 polvo, granulando o aplastando, añadiendo un lubricante y disgregante y comprimiendo formando comprimidos. Una mezcla de polvo se prepara mezclando el compuesto, triturada adecuadamente, con un diluyente o base como se describe anteriormente y opcionalmente, con un aglutinante como carboximetilcelulosa, un alginato, gelatina o polivinilpirrolidona, un retardante de la solución como parafina, un acelerador de la resorción como una sal
 10 cuaternaria y/o un agente de absorción como bentonita, caolín o fosfato dicálcico. La mezcla de polvo puede granularse por los moldes formadores de comprimidos mediante la adición de ácido esteárico, una sal de estearato, talco o aceite mineral. La mezcla lubricada se comprime a continuación en comprimidos. Los compuestos de la presente invención también pueden combinarse con un vehículo inerte de flujo libre y comprimirse en comprimidos directamente sin pasar por las etapas de granulado o aplastado. Puede proporcionarse un recubrimiento
 15 transparente u opaco que consiste en un recubrimiento sellante de goma laca, un recubrimiento de azúcar o material polimérico y un recubrimiento de barniz de cera. Pueden añadirse colorantes a estos recubrimientos para distinguir las diferentes dosis unitarias.

15 Los fluidos orales, tales como soluciones, jarabes y elixires pueden prepararse en forma de dosis unitaria de tal forma que una cantidad dada contiene una cantidad predeterminada de un compuesto de fórmula (I). Los jarabes pueden prepararse disolviendo el compuesto en una solución acuosa adecuadamente aromatizada, mientras que los elixires se preparan mediante el uso de un vehículo alcohólico no tóxico. Las suspensiones pueden formularse dispersando el compuesto en un vehículo no tóxico. También pueden añadirse solubilizantes y emulsionantes, tales como alcoholes isoestearílicos etoxilados y éteres de polioxietileno y sorbitol, conservantes, aditivos aromatizantes, tales como aceite de menta o edulcorantes naturales o sacarina u otros edulcorantes artificiales.

20 En los casos en donde sea adecuado, las composiciones farmacéuticas de dosificación unitaria para administración oral pueden microencapsularse. La formulación también puede prepararse para prolongar o mantener la liberación, por ejemplo, recubriendo o embebiendo el material en partículas en polímeros, cera o similares.

Las composiciones farmacéuticas adaptadas para administración rectal pueden presentarse como supositorios o enemas.

25 Las composiciones farmacéuticas adaptadas para administración vaginal pueden presentarse como pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones en pulverizador.

30 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración parenteral incluyen soluciones para inyección acuosas y no acuosas estériles que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que hagan que la composición sea isotónica con la sangre del receptor previsto; y suspensiones acuosas y no acuosas estériles que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes. Las composiciones farmacéuticas pueden presentarse en envases monodosis o multidosis, por ejemplo, ampollas y viales sellados y pueden almacenarse en estado liofilizado requiriendo únicamente la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo agua para inyecciones, inmediatamente antes de su uso. Las soluciones y suspensiones para inyección extemporánea pueden prepararse a partir de polvos estériles, gránulos y comprimidos.

35 Debe entenderse que además de los ingredientes particularmente mencionados antes, las composiciones farmacéuticas pueden incluir otros agentes convencionales en la técnica que tengan relación con el tipo de formulación en cuestión, por ejemplo aquellos adecuados para administración oral pueden contener agentes aromatizantes.

40 Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención dependerá de numerosos factores que incluyen, por ejemplo, la edad y el peso del receptor previsto, la dolencia precisa que requiere tratamiento y su gravedad, la naturaleza de la formulación y la ruta de administración y en última instancia dependerá del criterio del profesional que prescriba la medicación. Sin embargo, una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) para el tratamiento de la anemia estará generalmente en el intervalo de 0,001 a 100 mg/kg de peso corporal del receptor por día, de manera adecuada en el intervalo de 0,01 a 10 mg/kg de peso corporal por día. Para un mamífero adulto de
 45 70kg, la cantidad diaria real estaría de manera adecuada entre 7 y 700 mg y esta cantidad puede administrarse en una única dosis por día o en varias (tal como dos, tres, cuatro, cinco o seis) subdosis cada día de tal manera que la dosis diaria total sea la misma. Puede determinarse una cantidad eficaz de una sal o un solvato, etc. como una proporción de la cantidad eficaz del compuesto de fórmula (I) *per se*. Se prevé que serían adecuadas dosificaciones similares para el tratamiento de las otras dolencias referidas anteriormente.

50 Antecedentes químicos

Los presentes compuestos se nombran automáticamente mediante un programa informático, por ejemplo, ISISdraw, ChemDraw o eLNB. Un experto en la técnica entiende que puede haber ligeras diferencias en los nombres químicos generados por diferentes programas informáticos. Los compuestos de la presente invención pueden producirse por una diversidad de procedimientos, incluyendo química convencional. Cualquier variable definida previamente
 55 continuará teniendo el significado definido previamente a menos que se indique otra cosa. A continuación se exponen procedimientos generales sintéticos y posteriormente en los ejemplos se proporcionan compuestos específicos de la invención tal como fueron preparados.

Los compuestos de fórmula general (I) pueden prepararse según los procedimientos conocidos en la técnica de

síntesis orgánica como se expone en parte en los siguientes esquemas de síntesis. En todos los esquemas descritos a continuación, se entiende que los grupos protectores de grupos sensibles o reactivos se emplean cuando es necesario de acuerdo con los principios generales de la química. Los grupos protectores se manipulan de acuerdo con los procedimientos convencionales de síntesis orgánica (T. W. Green y P. G. M. Wuts (1991) *Protecting Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons). Estos grupos se retiran en una etapa conveniente de la síntesis del compuesto utilizando procedimientos evidentes para los expertos en la técnica. La selección de los procesos así como las condiciones de reacción y el orden de su ejecución serán consistentes con la preparación de compuestos de fórmula (I). Los expertos en la técnica reconocerán si existe un estereocentro en los compuestos de fórmula (I). Por consiguiente, la presente invención incluye todos los estereoisómeros posibles e incluye no solamente los compuestos racémicos sino también los enantiómeros individuales. También se incluyen en la presente invención las formas total o parcialmente deuteradas de los compuestos reivindicados a continuación. Cuando se desea un compuesto como un enantiómero individual, este puede obtenerse por síntesis estereoespecífica o mediante resolución del producto final o cualquier intermedio conveniente. La resolución del producto final, un intermedio o un material de partida puede realizarse mediante cualquier procedimiento adecuado conocido en la técnica. Véase, por ejemplo, *Stereochemistry of Organic Compounds* de E. L. Eliel, S. H. Wilen y L. N. Mander (Wiley-Interscience, 1994).

Ejemplos

Procedimientos experimentales generales

Se utilizan las siguientes abreviaturas a lo largo de todos los experimentos y tienen el siguiente significado:

20	ac acuoso BINAP 2,2'-bis(difenilfosfin)-1,1'-binaftilo ca. aproximadamente CDCl ₃ - <i>d</i> cloroformo- <i>d</i> CD ₃ OD- <i>d</i> ₄ metanol- <i>d</i> ₄
25	CS ₂ CO ₃ carbonato de cesio CHCl ₃ cloroformo ACN acetonitrilo CH ₃ CN acetonitrilo Celite® marca registrada de Celite Corp. marca de tierra de diatomeas
30	DBU 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno DCE dicloroetano DCM cloruro de metileno DME 1,2-dimetoxietano DMF N,N-dimetilformamida
35	DIEA diisopropil etilamina DMSO- <i>d</i> ₆ dimetilsulfóxido- <i>d</i> ₆ EtOAc acetato de etilo EDC clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida h hora(s)
40	RMN ¹ H resonancia magnética nuclear de protones HCl ácido clorhídrico HOAT 1-hidroxi-7-azabenzotriazol HPLC cromatografía líquida de alto rendimiento IPA 2-propanol
45	K ₂ CO ₃ carbonato potásico KOH hidróxido potásico CL/EM cromatografía líquida/espectroscopía de masas MgSO ₄ sulfato de magnesio MeOH metanol
50	min minuto(s) MTBE metil terc-butil éter EM espectrometría de masas NaOH hidróxido sódico Na ₂ SO ₄ sulfato sódico
55	NH ₄ OH hidróxido de amonio NMM 4-metilmorfolina NMP N-metil-2-pirrolidona Pd/C paladio (10 % en peso) sobre carbono PdCl ₂ (dppf)-CH ₂ Cl ₂ complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfin)ferrocen-paladio (II)-diclorometano
60	Pd(Ph ₃ P) ₄ tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) SOCl ₂ cloruro de tionilo SPhos 2-diciclohexilfosfin-2',6'-dimetoxibifenilo TFA ácido trifluoroacético

THF tetrahidrofurano
TLC cromatografía de capa fina

Las siguientes indicaciones se aplican a todos los procedimientos experimentales descritos en el presente documento. Todas las reacciones se llevaron a cabo bajo una presión positiva de nitrógeno utilizando cristalería secada al horno, a menos que se indique lo contrario. Las temperaturas indicadas son externas (es decir temperaturas de baño) y son aproximadas. El aire y los líquidos sensibles a la humedad se transfirieron mediante jeringa. Los reactivos se utilizaron tal como se recibieron. Los disolventes utilizados fueron aquellos referenciados como "anhídridos" por los proveedores. Las molaridades referenciadas para los reactivos en disoluciones son aproximadas y se usan sin valoración previa frente a un patrón correspondiente. Todas las reacciones se agitaron mediante una barra de agitación, a menos que se indique lo contrario. El calentamiento se llevó a cabo usando baños de calentamiento que contenían aceite de silicona, a menos que se indique lo contrario. Las reacciones llevadas a cabo mediante irradiación de microondas (0-400 W a 2,45 GHz) se realizaron usando un instrumento Biotage Initiator™ 2.0 con viales Biotage microwave EXP (0,2 -20 ml) y septos y tapones. Los niveles de irradiación utilizados (es decir alto, normal, bajo) basados en el disolvente y la carga iónica se basaron en las especificaciones del proveedor. El enfriamiento a temperaturas por debajo de -70 °C se llevó a cabo utilizando hielo seco/acetona o hielo seco/2-propanol. El sulfato de magnesio y el sulfato sódico utilizados como agentes de deshidratación eran de clase anhidra y se usaron de forma intercambiable. Los disolventes descritos como retirados "al vacío" o "a presión reducida" lo fueron por evaporación rotatoria.

La fase preparativa normal de cromatografía sobre gel de sílice se realizó utilizando un instrumento Teledyne ISCO CombiFlash Companion con RediSep o cartuchos de gel de sílice ISCO Gold (4 g-330 g) o un instrumento Analogix IF280 con cartuchos de gel de sílice SF25 (4 g -300 g) o un instrumento Biotage SP1 con cartuchos de gel de sílice HP (10 g -100 g). La purificación por HPLC de fase inversa se llevó a cabo usando una columna YMC-pack (ODS-A 75x30 mm) como fase sólida, a menos que se indique otra cosa. Una fase móvil de 25 ml/min de A (acetonitrilo-TFA al 0,1 %): B (agua-TFA al 0,1 %), se usó gradiente de A al 10-80 % (10 min) con detección UV a 214 nm, a menos que se indique otra cosa.

Un espectrómetro de masas cuadrupolar sencillo PE Sciex API 150 (PE Sciex, Thornhill, Ontario, Canadá) se hizo funcionar utilizando ionización por electronebulización en el modo de detección de iones positivos. El gas de nebulización se generó a partir de un generador de aire cero (Balston Inc., Haverhill, MA, Estados Unidos) y se suministró a 448,15 kPa (65 psi) y la cortina de gas era nitrógeno de alta pureza liberado de un recipiente de nitrógeno líquido Dewar a 344,7 kPa (50 psi). El voltaje aplicado a la aguja de electronebulización era de 4,8 kV. El orificio se ajustó a 25 V y el espectrómetro de masas se escaneó a una velocidad de 0,5 escáneres/s usando una etapa de masa de 0,2 amu y recogiendo los datos del perfil.

Procedimiento A CLEM. Las muestras se introdujeron en el espectrómetro de masas utilizando un automuestreador CTC PAL (LEAP Technologies, Carrboro, NC) equipado con una jeringa hamilton de 10 µl que realiza la inyección dentro de una válvula de inyección Valco de 10 puertos. La bomba HPLC era una Shimadzu LC-10ADvp (Shimadzu Scientific Instruments, Columbia, MD) que funcionaba a 0,3 ml/min y un gradiente lineal del 4,5 % de A al 90 % de B en 3,2 min con una retención de 0,4 min. La fase móvil estaba compuesta del 100 % (H₂O TFA al 0,02 %) en el recipiente A y del 100% (CH₃CN TFA al 0,018 %) en el recipiente B. La fase estacionaria es Aquasil (C18) y las dimensiones de la columna eran 1 mm x 40 mm. La detección se realizó mediante UV a 214 nm, dispersión de luz evaporativa (ELSD) y EM.

Procedimiento B, CLEM. Como alternativa, se usó un sistema de CLEM analítico Agilent 1100 con un CL/EM y se hizo funcionar a 1 ml/min y un gradiente lineal del 5 % de A al 100 % de B en 2,2 min con una retención de 0,4 min. La fase móvil estaba compuesta del 100 % (H₂O TFA al 0,02 %) en el recipiente A y el 100 % (CH₃CN TFA 0,018 %) en el recipiente B. La fase estacionaria era Zobax (C8) con un tamaño de partícula de 3,5 µm y las dimensiones de la columna eran 2,1 mm x 50 mm. Se realizó detección mediante UV a 214 nm, dispersión de luz evaporativa (ELSD) y EM.

Procedimiento C, CLEM. Como alternativa, se usó un MDSSCIEX API 2000 equipado con una columna de capilaridad de (50 × 4,6 mm, 5 µm). Se realizó CLEM en un sistema UPLC Agilent-1200 series equipado con una columna Zorbax SB-C18 (50 × 4,6 mm, 1,8 µm) eluyendo con tampón de CH₃CN:acetato amónico. Las reacciones se llevaron a cabo en el microondas (CEM, Discover).

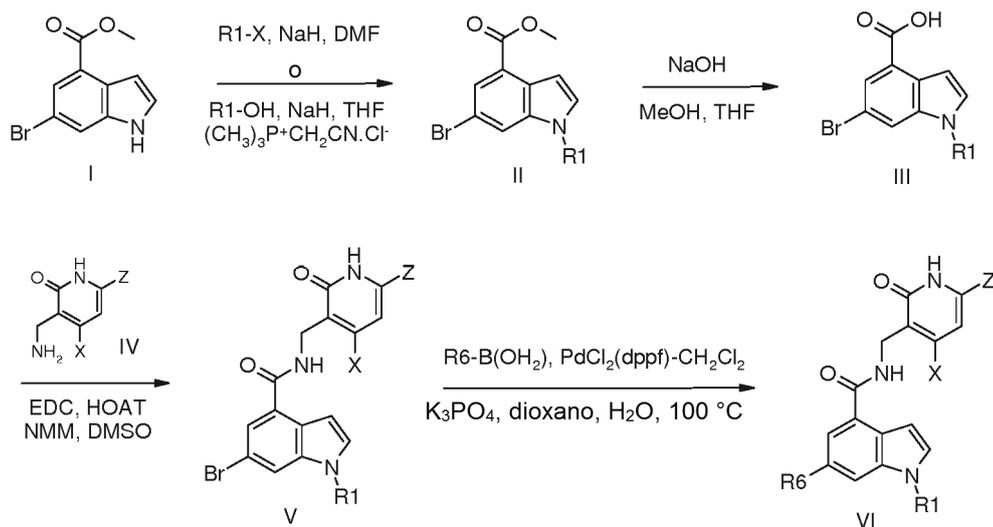
Los espectros de RMN ¹H se registraron a 400 MHz usando un instrumento Bruker AVANCE 400 MHz, con ACD Spect manager v. 10 utilizado para el reprocesamiento. Las multiplicidades indicadas son: s=singlete, d=duplete, t=triplete, q=cuadruplete, quint=quintuplete, sxt=sextuplete, m=multiplete, dd=doblete de dobletes, dt=doblete de tripletes, etc y as indica una señal ancha. Todas las RMN en DMSO a menos que se indique otra cosa.

HPLC analítica: Los productos se analizaron mediante un sistema de cromatografía analítica Agilent 1100, con una columna Zorbax XDB-C18 4,5 x 75 mm (3,5 µm) a 2 ml/min con un gradiente de 4 min de CH₃CN al 5 % (ácido fórmico al 0,1 %) a CH₃CN al 95 % (ácido fórmico al 0,1 %) en H₂O (ácido fórmico al 0,1 %) y una retención de 1 min.

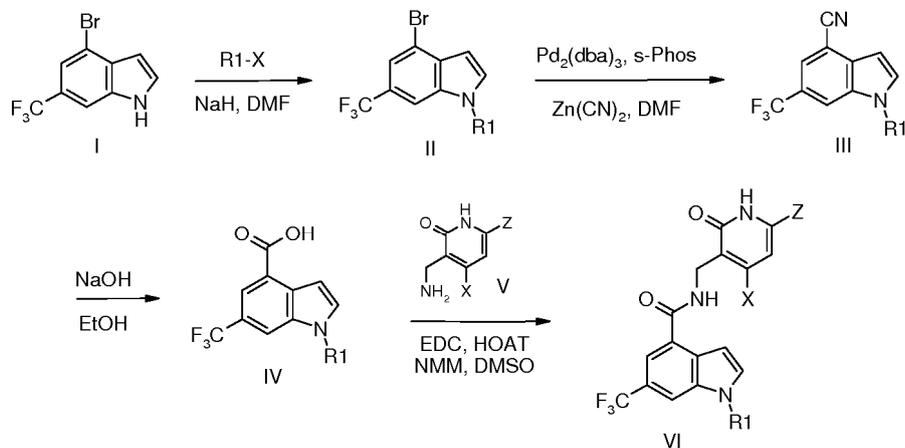
Los compuestos de fórmula (I) pueden producirse de acuerdo con el esquema 1 o mediante procedimientos

- análogos. Se alquila 6-bromo-1*H*-indol-4-carboxilato de metilo (I) con un haluro de alquilo en presencia de base (por ejemplo, hidruro sódico) o con un alcohol en presencia de cloruro de (cianometil)trimetilfosonio y base (por ejemplo, hidruro sódico) para proporcionar compuestos de fórmula II. La saponificación del éster con base acuosa proporciona compuestos de fórmula III, que se acoplan con diversas aminopiridonas IV utilizando reactivos de acoplamiento de péptidos convencionales (por ejemplo, EDC, HOAT, NMM) para formar compuestos de fórmula V. El acoplamiento entrecruzado mediado por paladio de diversos ácidos borónicos (o boronatos) con V proporciona compuestos de fórmula VI.

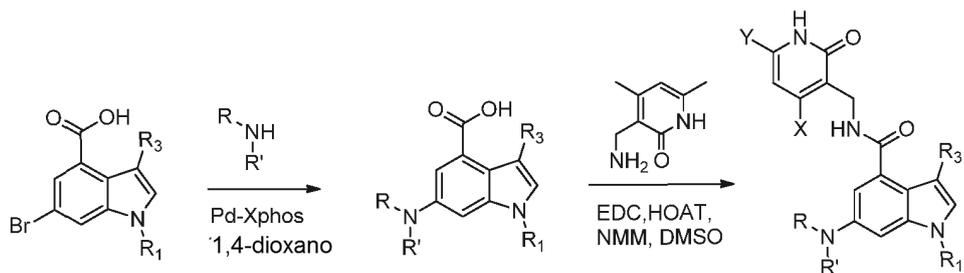
Esquema 1



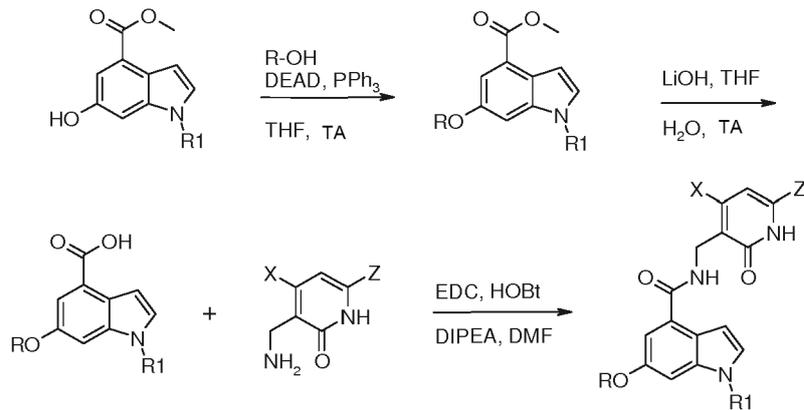
10 Esquema 2



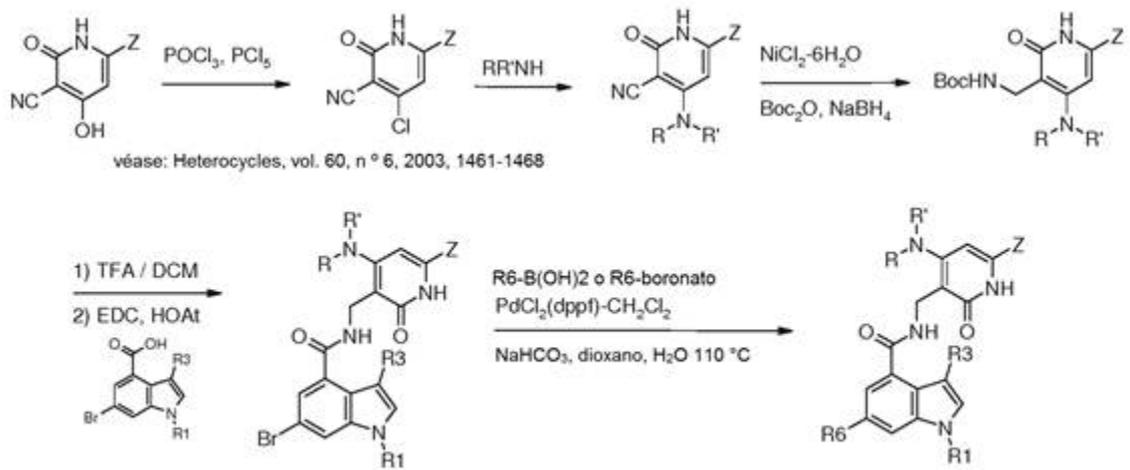
Esquema 3



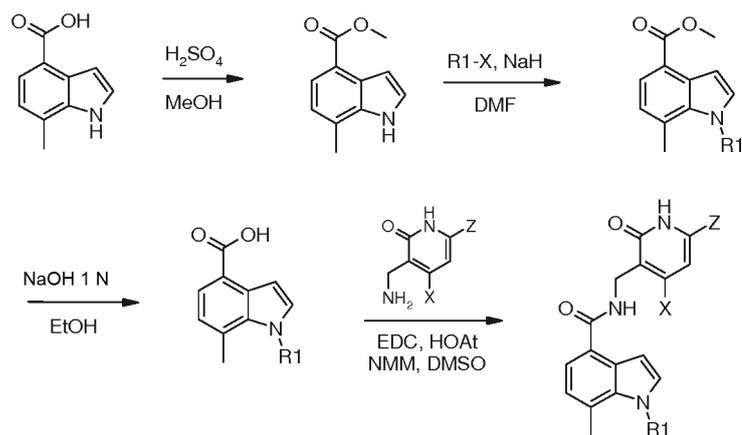
Esquema 4



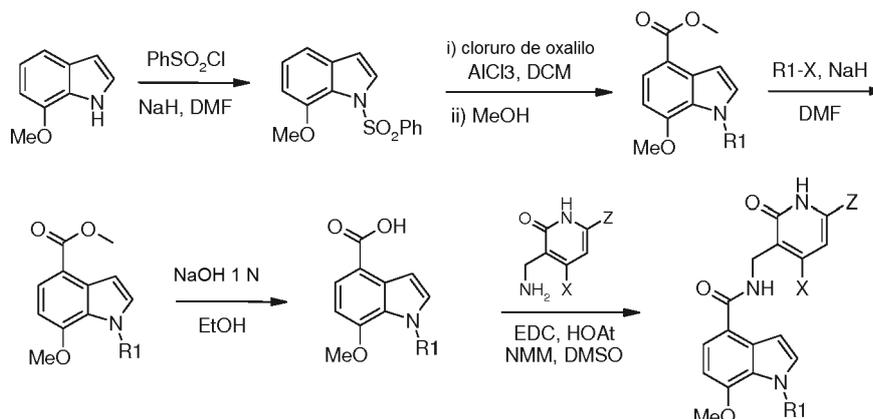
Esquema 5



5 Esquema 6



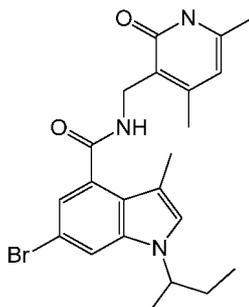
Esquema 7



Los siguientes ejemplos tienen fines únicamente ilustrativos y no pretenden limitar el ámbito de la presente invención. Los compuestos se nombraron utilizando el programa informático ACD Name [Advanced Chemistry Development, Inc., (ACD/Labs), Toronto, Canadá. (http://www.acdlabs.com/products/name_lab/)].

Ejemplo de referencia A

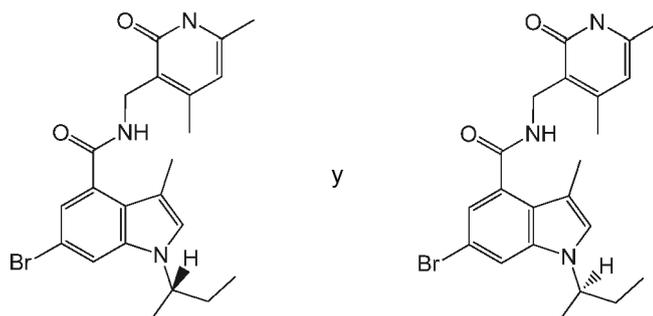
6-bromo-1-(*sec*-butil)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-metil-1*H*-indol-4-carboxamida



Se añadió secuencialmente a un matraz de reacción ácido 6-bromo-1-(*sec*-butil)-3-metil-1*H*-indol-4-carboxílico (1,33 g, 4,29 mmol), 3-(aminometil)-4,6-dimetil-2(1*H*)-piridinona (1,213 g, 6,43 mmol), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (0,875 g, 6,43 mmol), EDC (1,233 g, 6,43 mmol), seguido de DMSO (30 ml, mediante una jeringa) y después *N*-metilmorfolina (1,886 ml, 17,15 mmol, mediante una jeringa). Los contenidos se sellaron y se agitaron a temperatura ambiente y los sólidos se disolvieron de forma gradual. Los contenidos se agitaron a temperatura ambiente durante 32 h y después se diluyeron lentamente en 220 ml de agua enfriada en hielo con agitación. Los contenidos se agitaron durante 10 min y después se dejaron reposar durante 10 min adicionales. Los contenidos se filtraron y el sólido filtrado se lavó con agua adicional (50 ml). El sólido después se secó al aire durante 10 min y después en un horno de vacío a 50 °C durante 23 h en total. Se recogieron 1,75 g de producto (87 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,69 (t, *J* = 7,33 Hz, 3H), 1,36 (d, *J* = 6,57 Hz, 3H), 1,77 (dq, *J* = 10,29, 7,09 Hz, 2H), 2,12 (d, *J* = 9,09 Hz, 6H), 2,21 (s, 3H), 4,30 (d, *J* = 5,05 Hz, 2H), 4,43-4,56 (m, 1*H*), 5,86 (s, 1*H*), 6,99 (d, *J* = 1,52 Hz, 1*H*), 7,30 (s, 1*H*), 7,77 (d, *J* = 1,77 Hz, 1*H*), 8,25 (t, *J* = 4,93 Hz, 1*H*), 11,49 (s a, 1*H*); CLEM= 444,1 (MH+).

Ejemplos de referencia B y C

(*S*)-6-bromo-1-(*sec*-butil)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-metil-1*H*-indol-4-carboxamida (Ejemplo de referencia B) y (*R*)-6-bromo-1-(*sec*-butil)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-metil-1*H*-indol-4-carboxamida (ejemplo de referencia C)

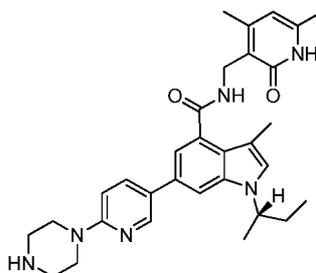


6-bromo-1-(*sec*-butil)-*N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-metil-1*H*-indol-4-carboxamida (mezcla racémica, 1,9 g) se resolvió por HPLC quiral (columna: Chiralpak AD-H, 5 micrómetros, 50 mm x 250 mm, detección UV: 240 nM, caudal: 100 ml/min, T = 20 °C, eluyente: 60:40:0,1 *n*-heptano:etanol:isopropilamina (isocrático)). Para cada ciclo, se disolvieron 100 mg del compuesto racémico en 30 volúmenes (3,0 ml) de etanol templado con unas gotas de isopropilamina añadidas. Se realizaron un total de 19 ciclos. Se observó la resolución de la línea de base en cada ciclo. El isómero que eluyó a los 8,3-10,1 min se recogió (concentración siguiente) en forma de un sólido de color blanco, que se secó a 50 °C (< 5 mmHg) para proporcionar 901 mg y se determinó que era el isómero S* (Ej. de Ref. B; HPCL quiral: ee >99,5 % (no se detectó isómero R). El isómero que eluyó a los 10,8-13,0 min se recogió en forma de un sólido de color blanco, el cual se secó a 50 °C (< 5 mmHg) para proporcionar 865 mg y se determinó que era el isómero R* (Ej. de Ref. C; HPCL quiral: ee del 99,2 %; 0,4 % de isómero S detectado). La RMN ¹H y la CLEM fueron consistentes con el racemato parental.

*La configuración absoluta se determinó mediante una síntesis independiente de cada enantiómero a partir de los alcoholes homquirales correspondientes disponibles en el mercado mediante reacción de Mitsunobu. Las asignaciones estereoquímicas también fueron consistentes mediante el análisis vibracional de dicroísmo circular (VCD).

Ejemplo 1

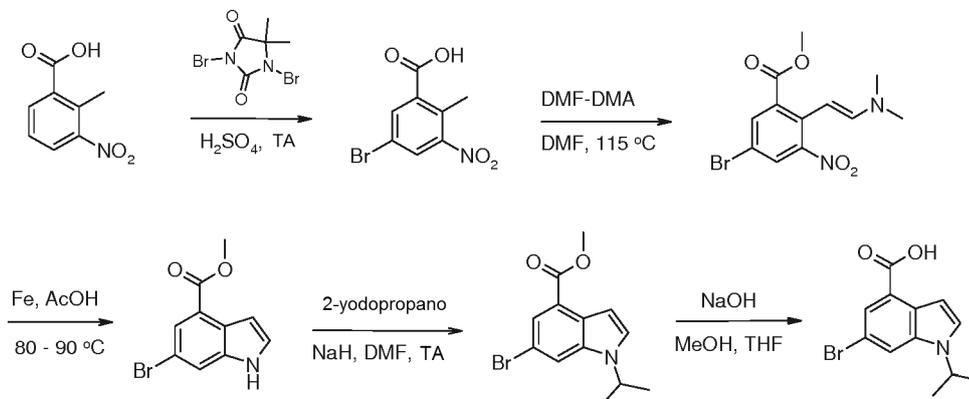
N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-[(1*S*)-1-metilpropil]-6-[6-(1-piperazinil)-3-piridinil]-¹H indol-4-carboxamida



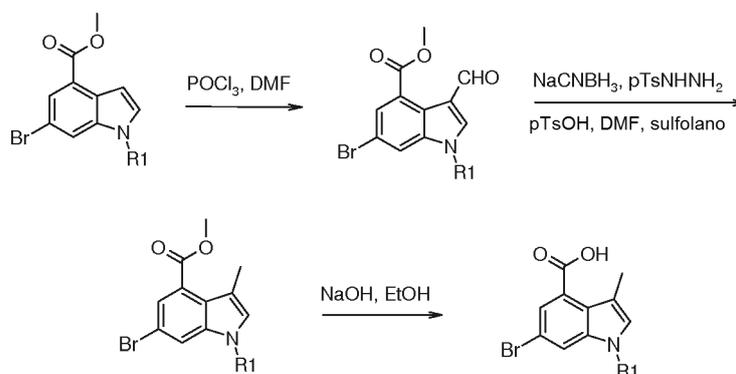
A un vial de microondas de 30 ml se añadieron (S)-6-bromo-1-(*sec*-butil)-*N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-metil-1*H*-indol-4-carboxamida (100 mg, 0,225 mmol), 1-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)piperazina (85 mg, 0,293 mmol), 1,2-dimetoxietano (DME) (3 ml), agua (1,000 ml) y carbonato sódico (0,338 ml, 0,675 mmol) y la mezcla se desgasificó durante 5 min burbujeándola con nitrógeno. Se añadió aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (14,70 mg, 0,018 mmol) y el tubo se cerró herméticamente. La mezcla se irradió (microondas) a 140 °C durante 10 min. La mezcla se concentró y el residuo se recogió en MeOH y se filtró. El filtrado se purificó usando HPLC de fase inversa (eluyente: ACN/H₂O al 25 %, NH₄OH al 0,1% a ACN/H₂O al 60 % NH₄OH al 0,1%) para dar 91 mg de producto en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,70 - 0,78 (m, 3H), 1,37 -1,44 (m, 3H), 1,75 -1,87 (m, 2H), 2,11 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,22 -2,27 (m, 3H), 2,77 -2,85 (m, 4H), 3,41 -3,49 (m, 4H), 4,35 (d, J = 5,31 Hz, 2H), 4,56 -4,68 (m, 1H), 5,87 (s, 1H), 6,88 (d, J = 8,84 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 1,52 Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,73 (d, J = 1,26 Hz, 1H), 7,91 (dd, J = 8,84, 2,53 Hz, 1H), 8,16 (t, J = 5,05 Hz, 1H), 8,50 (d, J = 2,53 Hz, 1H); CLEM: 527,8 (MH⁺).

Intermedios

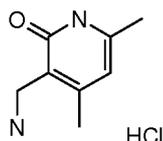
Esquema 8



Esquema 9



5

Intermedio 1 Clorhidrato de 3-(aminometil)-4,6-dimetil-2(1H)-piridinona

10

15

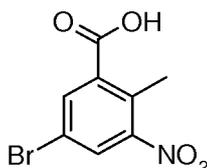
Se cargó paladio sobre carbono (10 %) (3,24 g) en un frasco Parr seco de 2l y se añadió una pequeña cantidad de ácido acético. Después se añadió 4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carbonitrilo (30 g, 202,7 mmol), acetato sódico (30,75 g, 375,0 mmol), óxido de platino (0,218 g) y ácido acético (1 l). Se tapó el frasco, se colocó sobre el aparato Parr y se agitó en una atmósfera de H₂ (689,5 kPa (100 psi)) durante 2 días. La mezcla de reacción se filtró. El disolvente se retiró para proporcionar un residuo, que se trató con 150 ml de HCl conc. y los sólidos formados se filtraron. El filtrado de color amarillo se concentró. Al compuesto en bruto se le añadieron 30 ml de HCl conc. y 150 ml de EtOH, los contenidos se enfriaron a 0 °C y se agitaron a 0 °C durante 2 h. Los sólidos formados se filtraron, se lavaron con EtOH frío, éter y se secaron. Se recogieron 36 g de producto. Este lote se combinó con otros lotes preparados a menor escala y se trituró con éter para proporcionar 51 g de compuesto puro. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11,85 (s a, 1 H) 8,13 (s a, 3 H) 5,93 -6,01 (m, 1H) 3,72 -3,80 (m, 2 H) 2,22 (s, 3H) 2,16 (s, 3H).

Intermedio 2

6-bromo-1H-indol-4-carboxilato de metilo

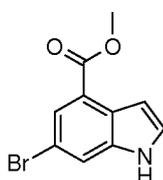
20

a) Ácido 5-bromo-2-metil-3-nitro-benzoico



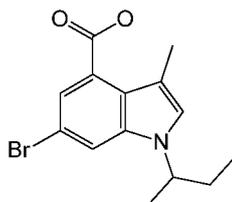
5 A una solución agitada de ácido 2-metil-3-nitro benzoico (300 g, 1647 mmol) en H₂SO₄ conc. (1,5 l) se le añadió 1,3-dibromo-5,5 dimetil-2,4-imadazolidindiona (258 g, 906 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla de reacción se añadió lentamente a agua helada (4 l) y los sólidos se precipitaron. El sólido se retiró por filtración y se lavó con agua (1,2 l), pet éter (1 l) y se secó para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (411 g, 96 %), que se usó sin purificación adicional. RMN ¹H (DMSO, 400 MHz): δ 2,446 (s, 3H), 8,136 (s, 1H), 8,294 (s, 1H). CLEM (ES-) m/z = 257,93 (M-H)⁻

b) 6-bromo-1H-indol-4-carboxilato de metilo

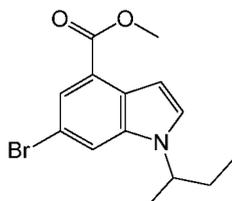


10 A una solución agitada de ácido 5-bromo-2-metil-3-nitro-benzoico (140 g, 538,4 mmol) en DMF (550 ml) se le añadió DMF-DMA (599 ml, 4846 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 115 °C durante 18 h. Después, la mezcla de reacción se concentró al vacío. Los contenidos residuales (176 g, 536,5 mmol) se disolvieron en ácido acético (696 ml) y se añadieron a una suspensión de hierro (329,2 g, 5902 mmol) en ácido acético (1,4 l) a 50 °C. Después de que se completara la adición, la mezcla de reacción se agitó a 80-90 °C durante 4 h. La mezcla de reacción después se filtró a través de un lecho de Celite. El filtrado se vertió en agua helada (1 l) y se extrajo con éter dietílico (3 x 700 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ sat, salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se evaporaron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo al 10% en pet éter) y se proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido (80 g, 59 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 3,980 (s, 3H), 7,168 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,334 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,734 (s, 1H), 8,017 (s, 1H), 8,384 (s a, 1H); CLEM (ES-) m/z = 251,9 (M-H).

Intermedio 3 Ácido 6-bromo-1-(sec-butil)-3-metil-1H-indol-4-carboxílico



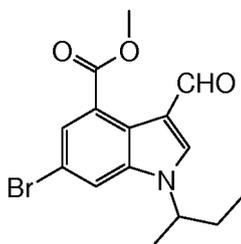
a) 6-bromo-1-sec-butil-1H-indol-4-carboxilato de metilo



25 A una suspensión agitada de hidruro sódico (5,66 g, 141,7 mmol) en DMF (100 ml) se le añadió una solución de 6-bromo-1H-indol-4-carboxilato de metilo (4) (30 g, 118,1 mmol) en DMF (50 ml) a 0 °C y se agitó durante 20 min. Después, se añadió 2-bromo butano (29,1 g, 212,5 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua fría y se extrajo con acetato de etilo (4 x 150 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua fría (150 ml), salmuera (100 ml) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla de 60-120) usando EtOAc al 5 %: Pet éter como eluyente para proporcionar el compuesto del título, 6-bromo-1-sec-butil-1H-indol-4-carboxilato de metilo, 5 (14 g, 40,1 %) en forma de un sólido de color

amarillo pálido. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 0,843-0,870 (m, 3H), 1,512 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 1,844-1,926 (m, 2H), 3,976 (s, 3H), 4,333 -4,385 (m, 1H), 7,132 (d, $J=3,2$ Hz, 1H), 7,302 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 7,707 (s, 1H), 7,984 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H).

b) 6-bromo-1-sec-butil-3-formil-1H-indol-4-carboxilato de metilo



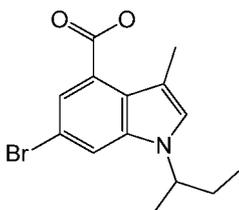
5 Se añadió POCl_3 (8,3 g, 54,3 mmol) a 0°C a DMF anhidro (230 ml) en un matraz de fondo redondo y se agitó durante 30 min. Después se añadió una solución de 6-bromo-1-sec-butil-1H-indol-4-carboxilato de metilo, 5 (14 g, 45,3 mmol) en DMF (60 ml) a la mezcla de reacción a 0°C y se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua fría, se ajustó a pH ~ 8 con solución de NaOH 2 N y se extrajo con acetato de etilo (4 x 200 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua fría (2 x 100 ml), salmuera (100 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto deseado de 6-bromo-1-sec-butil-3-formil-1H-indol-4-carboxilato de metilo, 6 (15,2 g, 99%) en forma de un sólido de color amarillo pálido. Este se usó tal cual en la siguiente etapa sin purificación. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (0,831-0,859 (m, 3H), 1,515-1,574 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,729-1,972 (m, 2H) 3,997 (s, 3H), 4,394-4,445 (m, 1H), 7,756 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,958 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 8,079 (s, 1H), 10,452 (s, 1H).

c) 6-bromo-1-sec-butil-3-metil-1H-indol-4-carboxilato de metilo



20 A una solución agitada de 6-bromo-1-sec-butil-3-formil-1H-indol-4-carboxilato de metilo (15 g, 44,6 mmol) en DMF (115 ml) se le añadió monohidrato de ácido *p*-toluenosulfónico (1,1 g, 5,8 mmol), hidrazida de *p*-toluenosulfonilo (10,8 g, 58 mmol) seguido de sulfolano (115 ml) a TA y la mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se trató con cianoborohidruro sódico (11,9 g, 178,5 mmol) en porciones durante un periodo de 5 min y se agitó a 100°C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se agitó a la misma temperatura durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc al 30 %: Pet éter. La capa orgánica se lavó con agua fría (100 ml), salmuera (100 ml) y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla de 100-200) usando EtOAc al 5 %: Pet éter como eluyente para proporcionar el compuesto del título 6-bromo-1-sec-butil-3-metil-1H-indol-4-carboxilato de metilo (7,88 g, 54,6 %) en forma de una goma de color amarillo pálido. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0,804-0,841 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H), 1,454-1,470 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 1,865-1,884 (m, 2H), 2,363 (s, 3H), 3,950 (s, 3H), 4,265 -4,316 (m, 1H), 7,038 (s, 1H), 7,609 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,671 (d, $J = 2$ Hz, 1H). EM (ES+): 324,19 [M+H] ion presente.

d) Ácido 6-bromo-1-(sec-butil)-3-metil-1H-indol-4-carboxílico



35 Se disolvió 6-bromo-1-(sec-butil)-3-metil-1H-indol-4-carboxilato de metilo (3,24 g, 9,99 mmol) en metanol (30 ml) y tetrahidrofurano (THF) (7 ml). Los contenidos se agitaron durante 5 min y después se añadió NaOH ac. 3 N (19,99 ml, 60,0 mmol) mediante un embudo de adición durante 3 min. Los contenidos se convirtieron rápidamente en una

suspensión de color amarillo y se agitaron a temperatura ambiente durante 65 h. Los volátiles se retiraron al vacío y el residuo se disolvió en agua (60 ml). Los contenidos se lavaron con éter (1 x 50 ml). La capa ac. se enfrió en un baño de hielo y se ajustó el pH a 3-4 con HCl 1 M, a partir de lo cual se precipitó un residuo oleoso. Los contenidos se extrajeron con EtOAc (2 x 60 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron a través de celite y se concentraron al vacío. El residuo obtenido se trató con TBME, se concentró al vacío y después se secó a alto vacío para proporcionar 3,08 g de una espuma de color amarillo (93 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm 0,70 (t, *J* = 7,33 Hz, 3H), 1,39 (d, *J* = 6,82 Hz, 3H), 1,71 -1,86 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 4,48 -4,62 (m, 1H), 7,40- 7,49 (m, 2H), 7,96 (d, *J* = 1,77 Hz, 1H), 12,99 (s, 1H); CLEM = 310,0/312,0 (MH+).

Protocolo de ensayo

10 Los compuestos contenidos en el presente documento se evaluaron respecto de su capacidad para inhibir la actividad de metiltransferasa de EZH2 con el complejo PRC2. Se preparó el complejo PRC2 humano coexpresando cada una de las 5 proteínas que lo componen (FLAG-EZH2, EED, SUZ12, RbAp48, AEBP2) en células Sf9 seguido de co-purificación. La actividad enzimática se midió en un ensayo de centelleo de proximidad (SPA) donde se transfiere un grupo metilo tritado de 3H-SAM a un resto de lisina en la histona H3 de un mononucleosoma, purificado de células HeLa. Los mononucleosomas se capturaron sobre perlas de SPA y se leyó la señal resultante en un lector de placas ViewLux.

Parte A. Preparación del compuesto

1. Se prepara una solución madre 10 mM de los compuestos a partir de sólido en DMSO al 100%.
 2. Se prepara una dilución seriada de 11 puntos (dilución 1:3, concentración máxima 10 mM) en DMSO al 100% para cada compuesto de ensayo en una placa de 384 pocillos, dejando las columnas 6 y 18 para los controles de DMSO.
 3. Se dispensan 100 nl de compuesto de la placa de dilución en las placas de reacción (Grenier Bio-One, 384 pocillos, n.º de cat. 784075).

Parte B. Preparación del reactivo

25 Se preparan las siguientes soluciones:

1. Tris-HCl 50 mM, pH 8: Por cada 1 litro de tampón base, se combina Tris-HCl 1 M, pH 8 (50 ml) y agua destilada (950 ml).
 2. Tampón de ensayo 1x: Por cada 10 ml de tampón de ensayo 1x, se combinan Tris-HCl 50 mM, pH 8 (9958 µl), MgCl₂ 1 M (20 µl), DTT 2 M (20 µl) y Tween-20 al 10% (2 µl) para dar una concentración final de Tris-HCl 50 mM, pH 8, MgCl₂ 2 M, DTT 4 mM, Tween-20 al 0,002%.
 3. Solución enzimática 2x: Por cada 10 ml de solución enzimática 2x, se combinan tampón de ensayo 1x y complejo PRC2 para dar una concentración final de enzima de 10 nM.
 4. Suspensión de perlas para SPA: Por cada 1 ml de suspensión de perlas para SPA, se combinan perlas LEADSeeker recubiertas de PS-PEI (40 mg) y ddH₂O (1 ml) para dar una concentración final de 40 mg/ml.
 5. Solución de sustrato 2x: Por cada 10 ml de solución de sustrato 2x, se combinan tampón de ensayo 1x (9728,55 µl), 800 µg/ml de mononucleosomas (125 µl), SAM frío 1 mM (4 µl) u 3H-SAM 7,02 µM (142,45 µl; 0,55 mCi/ml) para dar una concentración final de 5 µg/ml de nucleosomas, SAM frío 0,2 µM y 3H-SAM 0,05 µM.
 6. Mezcla de inactivador/perlas 2,67x: Por cada 10 ml de mezcla de inactivador/perlas 2,67x, se combina ddH₂O (9358 µl), SAM frío 10 mM (267 µl), 40 mg/ml de suspensión de perlas (375 µl) para dar una concentración final de SAM frío 100 µM y 0,5 mg/ml de perlas para SPA.

Parte C. Reacción de ensayo en placas Grenier Bio-One de 384 pocillos

Adición de compuesto

1. Se dispensan 100 nl/pocillo de compuesto 100x a los pocillos de ensayo (como se ha indicado anteriormente).
 2. Se dispensan 100 nl/pocillo de DMSO al 100% en las columnas 6 y 18 para los controles de alta y baja, respectivamente.

Ensayo

1. Se dispensan 5 µl/pocillo de tampón de ensayo 1x a la columna 18 (reacciones de control de baja).
 2. Se dispensan 5 µl/pocillo de solución enzimática 2x a las columnas 1-17, 19-24.
 3. Se centrifugan las placas de ensayo durante ~1 minuto a 500 rpm.
 4. Se apilan las placas de ensayo, cubriendo la placa superior.
 5. Se incuba el compuesto/DMSO con enzima durante 30 minutos a temperatura ambiente.
 6. Se dispensan 5 µl/pocillo de solución de sustrato 2x a las columnas 1-24.
 7. Se centrifugan las placas de ensayo durante ~1 minuto a 500 rpm.
 8. Se apilan las placas de ensayo, cubriendo la placa superior.
 9. Se incuban las placas de ensayo a temperatura ambiente durante 1 hora.

Adición de inactivador/perlas

1. Se dispensan 5 μ l/pocillo de la mezcla de inactivador/perlas 3x a las columnas 1-24.
2. Se sella la parte superior de cada placa de ensayo con el adhesivo TopSeal.
3. Se centrifugan las placas de ensayo durante ~1 minuto a 500 rpm.
4. Se equilibran las placas durante > 20 min.

Se leen las placas.

1. Se leen las placas de ensayo en el lector de placas Viewlux utilizando el filtro de emisión de 613 nm con un tiempo de lectura de 300 s.

La adición de reactivo puede efectuarse manualmente o con un manipulador de líquidos automatizado.

- *La concentración final de DMSO en este ensayo es del 1%.
- *El control positivo se encuentra en la columna 6; el control negativo se encuentra en la columna 18.
- *La concentración final de partida de los compuestos es 100 μ M.

Parte D. Análisis de datos.

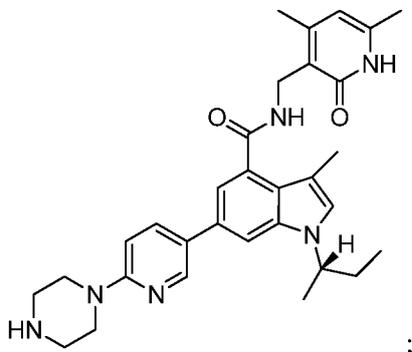
- Se calculó el porcentaje de inhibición en relación al control de DMSO para cada concentración de compuesto y los valores resultantes se ajustaron usando los parámetros de ajuste de la CI_{50} convencionales con el paquete informático de ajuste de datos ABASE.

- Los compuestos de fórmula (I) se ensayaron generalmente de acuerdo con lo anterior o con un ensayo análogo y se observó que eran inhibidores de EZH2. Los valores de CI_{50} se encontraron en el intervalo de aproximadamente 1 nM a aproximadamente 10 μ M; Los valores de CI_{50} de los compuestos más activos se encontraron en el intervalo de aproximadamente 1 nM a aproximadamente 500 nM; Los compuestos más activos están por debajo de 50 nM. Tal como se probó en el ensayo anterior o un ensayo análogo, los compuestos del ejemplo proporcionaron los datos de CI_{50} en el párrafo a continuación. La repetición de los ciclos de ensayo puede dar resultados hasta cierto punto diferentes.
- Ej. Ref. A, 25; Ej. Ref. B, 20; Ej. Ref. C, 40; Ej. 1, 4.

25

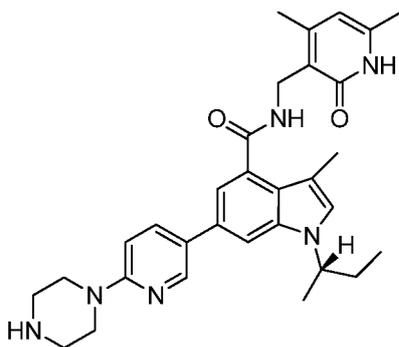
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que es *N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-[(1*S*)-1-metilpropil]-6-[6-(1-piperazinil)-3-piridinil]-1*H*-indol-4-carboxamida, representada por la fórmula:



5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Un compuesto que es *N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-[(1*S*)-1-metilpropil]-6-[6-(1-piperazinil)-3-piridinil]-1*H*-indol-4-carboxamida, representada por la fórmula:



10 3. Una composición farmacéutica que comprende *N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-[(1*S*)-1-metilpropil]-6-[6-(1-piperazinil)-3-piridinil]-1*H*-indol-4-carboxamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

4. *N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-[(1*S*)-1-metilpropil]-6-[6-(1-piperazinil)-3-piridinil]-1*H*-indol-4-carboxamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 3, para su uso en terapia.

15 5. *N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-[(1*S*)-1-metilpropil]-6-[6-(1-piperazinil)-3-piridinil]-1*H*-indol-4-carboxamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 3, para su uso en el tratamiento de cáncer.

20 6. El uso de *N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-[(1*S*)-1-metilpropil]-6-[6-(1-piperazinil)-3-piridinil]-1*H*-indol-4-carboxamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la preparación de un medicamento para su uso en el tratamiento de cáncer.

7. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 5 o el uso de acuerdo con la reivindicación 6, en el que dicho cáncer se selecciona entre el grupo que consiste en: de cerebro (gliomas), glioblastomas, leucemias, linfomas, síndrome de Bannayan-Zonana, enfermedad de Cowden, enfermedad de Lhermitte-Duclos, de mama, cáncer de mama inflamatorio, tumor de Wilm, sarcoma de Ewing, rabdomiosarcoma, ependimoma, meduloblastoma, de colon, gástrico, de vejiga, de cabeza y cuello, de riñón, de pulmón, de hígado, melanoma, renal, de ovario, pancreático, de próstata, sarcoma, osteosarcoma, tumor de células gigantes del hueso y de la tiroides.