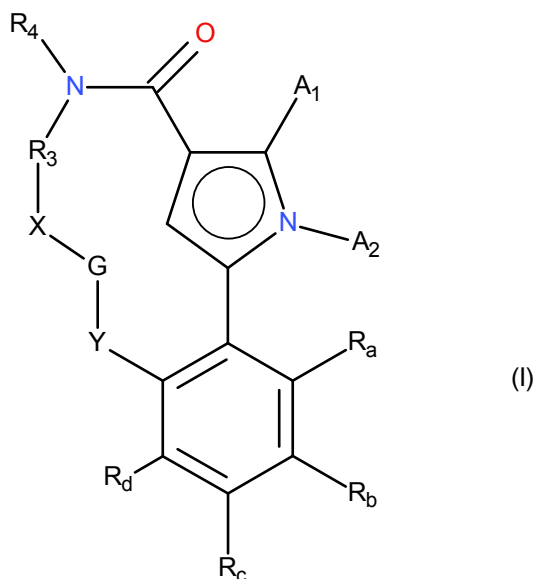


REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I):



en la que:

- 5 ♦ A₁ y A₂ representan independientemente uno del otro un átomo de hidrógeno o de halógeno, un polihalógenoalquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado, un grupo alquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado o un grupo cicloalquilo,
o bien A₁ y A₂ forman junto con los átomos a los que están unidos un heterociclo Het, aromático o no, constituido por 5, 6 o 7 eslabones, y que puede contener,
10 además del nitrógeno, uno a 3 heteroátomos elegidos independientemente entre oxígeno, azufre y nitrógeno, entendiéndose que el nitrógeno en cuestión puede estar sustituido con un grupo que representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado o un grupo -C(O)-O-Alk en el que Alk es un grupo alquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado,
- 15 ♦ G representa un grupo -NR₇-, un grupo 1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleinileno eventualmente sustituido con un grupo T, un grupo 2,3-dihidro-1*H*-isoindolileno eventualmente sustituido con un grupo T, o un grupo piperidinileno,
- 20 ♦ T representa un átomo de hidrógeno, un alquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado eventualmente sustituido con uno a tres átomos de halógeno, un grupo alquil(C₁-C₄)-NR₁R₂, o un grupo alquil(C₁-C₄)-OR₆,

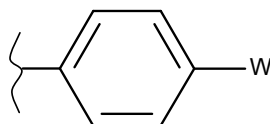
♦ X representa un grupo alquileo(C₂-C₈), en el que 1 a 3 eslabones pueden estar reemplazados por un heteroátomo elegido entre oxígeno, azufre y N-R₅, o por un grupo arileno o heteroarileno,

♦ Y representa un grupo -CH₂- o -CO-,

5 ♦ R₁ y R₂ representan independientemente uno del otro un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado,
o bien R₁ y R₂ forman con el átomo de nitrógeno al que están unidos un heterocicloalquilo,

♦ R₃ y R₄ son tales que:

10 - uno de los dos representa un grupo fenilo de fórmula siguiente:



en el que W representa un grupo hidroxilo o un grupo fosfato elegido entre
-OPO(OM)(OM'), -OPO(OM)(O-M₁⁺), -OPO(O-M₁⁺)(O-M₂⁺),
-OPO(O⁻)(O⁻)M₃²⁺, -OPO(OM)(O[CH₂CH₂O]_nCH₃), y

15 -OPO(O-M₁⁺)(O[CH₂CH₂O]_nCH₃), en los que M y M' representan independientemente uno del otro un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado, un grupo alqueno (C₂-C₆) lineal o ramificado, un grupo alquilo (C₂-C₆) lineal o ramificado, un cicloalquilo o un heterocicloalquilo, los dos constituidos por 5 a 6 eslabones, mientras que M₁⁺ y M₂⁺ representan
20 independientemente uno del otro un catión monovalente farmacéuticamente aceptable, M₃²⁺ representa un catión divalente farmacéuticamente aceptable y n es un número entero comprendido entre 1 y 5,

- mientras que el otro representa un grupo arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, cicloalquilo o alquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado, entendiéndose que uno o varios
25 átomos de carbono de los grupos precedentes, o de sus eventuales sustituyentes, pueden estar deuterados,

♦ R₅ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado,

♦ R₆ y R₇ representan independientemente unos de los otros un átomo de hidrógeno o

un grupo alquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado,

- ♦ R_a, R_b, R_c y R_d representan independientemente unos de los otros un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado, un átomo de halógeno, un grupo alcoxi (C₁-C₆) lineal o ramificado, un grupo hidroxilo, un grupo polihalógenoalquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado, un grupo trifluorometoxi, o bien los sustituyentes de una de las parejas (R_a,R_b), (R_b,R_c) o (R_c,R_d) forman junto con los átomos de carbono a los que están unidos un ciclo constituido por 5 a 7 eslabones, pudiendo contener de uno a 2 heteroátomos elegidos entre oxígeno y azufre, entendiéndose también que uno o varios átomos de carbono del ciclo definido precedentemente pueden estar deuterados o sustituidos con uno a 3 grupos elegidos entre halógeno o alquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado,

entendiéndose que:

- por "arilo", se entiende un grupo fenilo, naftilo, bifenilo o indenilo,
- por "heteroarilo", se entiende cualquier grupo mono o bicíclico constituido por 5 a 10 eslabones, que posee al menos una parte aromática, y que contiene de 1 a 4 heteroátomos elegidos entre oxígeno, azufre, nitrógeno y nitrógeno cuaternario,
- por "cicloalquilo", se entiende cualquier grupo carbocíclico no aromático, mono o bicíclico, que contiene 3 a 10 eslabones,
- por "heterocicloalquilo", se entiende cualquier grupo no aromático mono o bicíclico, fusionado o espiro, constituido por 3 a 10 eslabones, y que contiene de 1 a 3 heteroátomos elegidos entre oxígeno, azufre, SO, SO₂ o nitrógeno,
- por arileno, heteroarileno, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleinileno, 2,3-dihidro-1*H*-isoindolileno o piperidinileno, se entiende un grupo arilo, heteroarilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína o piperidina divalente,

los grupos arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo así definidos y los grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, pudiendo estar sustituidos con 1 a 3 grupos elegidos entre: alquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado eventualmente sustituido con un grupo hidroxilo, morfolinilo, 3-3-difluoropiperidinilo o 3-3-difluoropirrolidinilo; espiro (C₃-C₆); alcoxi (C₁-C₆) lineal o ramificado eventualmente sustituido con un grupo morfolinilo; alquilo(C₁-C₆)-S-; hidroxilo; oxo; *N*-óxido; nitro; ciano; -COOR'; -OCOR'; NR'R'';

polihalógenoalquilo (C_1 - C_6) lineal o ramificado; trifluorometoxi; alquil(C_1 - C_6)sulfonilo; halógeno; arilo eventualmente sustituido con uno o varios átomos de halógeno; heteroarilo; ariloxi; ariltio; cicloalquilo; heterocicloalquilo eventualmente sustituido con uno o varios átomos de halógeno o grupos alquilos (C_1 - C_6) lineales o ramificados; entendiéndose que R' y R'' representan, independientemente uno del otro, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C_1 - C_6) lineal o ramificado eventualmente sustituido con un grupo metoxi,

sus enantiómeros, diastereoisómeros, o sus sales de adición a un ácido o a una base farmacéuticamente aceptable.

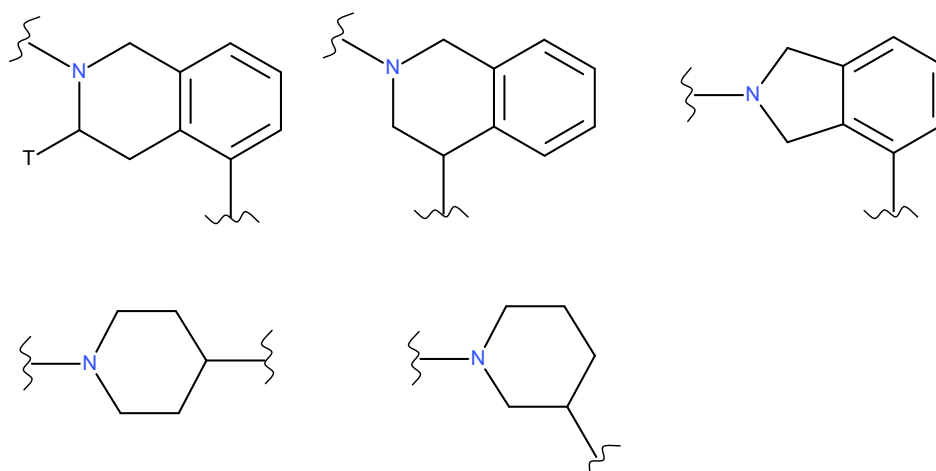
2. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 en el que A_1 y A_2 representan cada uno un grupo metilo.

3. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 en el que A_1 y A_2 forman junto con los átomos a los que están unidos un heterociclo constituido por 6 eslabones.

4. Compuesto de fórmula (I) según una de las reivindicaciones 1 a 3 en el que R_a , R_c y R_d representan cada uno un átomo de hidrógeno y R_b representa un átomo de hidrógeno o de halógeno.

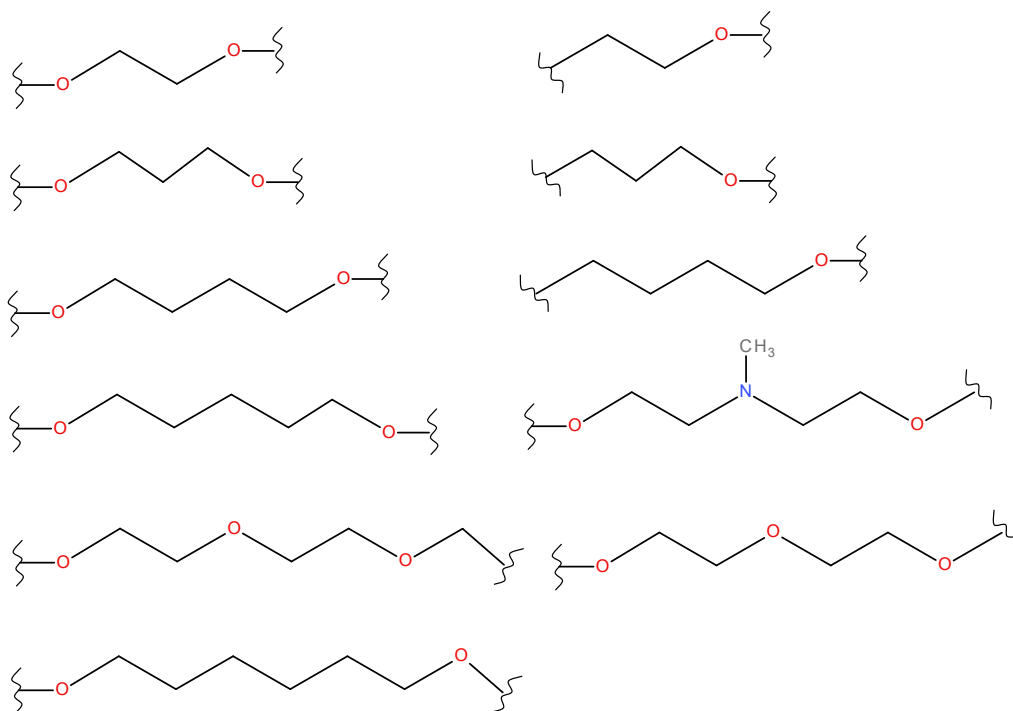
5. Compuesto de fórmula (I) según una de las reivindicaciones 1 a 4 en el que Y representa un grupo $-CO-$.

6. Compuesto de fórmula (I) según una de las reivindicaciones 1 a 5 en el que G representa un grupo elegido entre los siguientes grupos:



donde T representa un grupo metilo o un grupo (4-morfolinil)metilo.

7. Compuesto de fórmula (I) según una de las reivindicaciones 1 a 6 en el que X representa un grupo elegido entre los siguientes grupos:



5

8. Compuesto de fórmula (I) según una de las reivindicaciones 1 a 7 en el que uno de los grupos R_3 o R_4 representa un grupo 4-hidroxifenilo mientras que el otro representa un grupo elegido de la siguiente lista:

- un grupo fenilo eventualmente sustituido con un grupo ciano,

- un grupo pirazolilo,
- un grupo 1-metil-1*H*-pirazolilo,
- un grupo 1-(tetrahidrofuran-3-il)-1*H*-pirazolilo,
- un grupo 5-metil-2-ciano-1*H*-pirrolilo,
- 5 - un grupo 1-metil-2-ciano-1*H*-pirrolilo,
- un grupo 1,2-dimetil-1*H*-pirrolilo,
- un grupo 1,5-dimetil-2-ciano-1*H*-pirrolilo,
- un grupo pirimidinilo,
- un grupo etilo,
- 10 - un grupo piridinio.

9. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 8 en el que R₄ representa un grupo 4-hidroxifenilo.

10. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 8 en el que R₃ representa un grupo 4-hidroxifenilo.

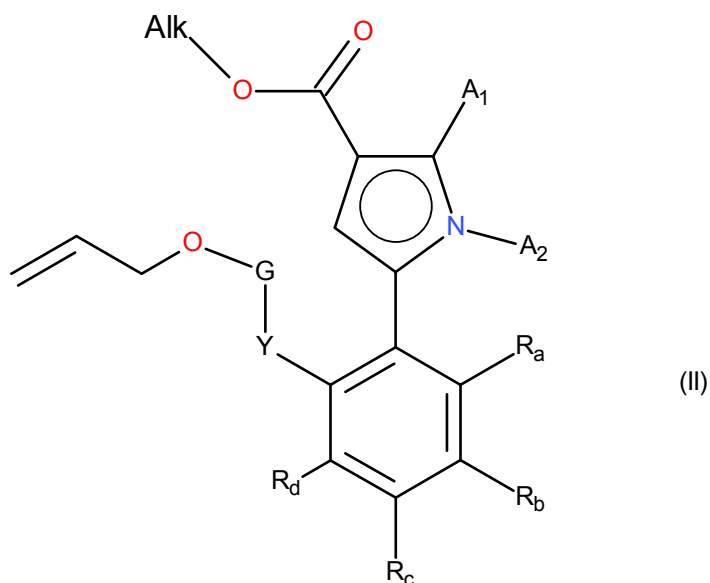
15 **11.** Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 10 en el que R₃ representa un grupo 4-hidroxifenilo y G representa un grupo piperidinileno.

12. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 elegido entre el siguiente grupo:

- 6-cloro-14-(4-hidroxifenil)-10,11-dimetil-2,13-dioxo-20,23-dioxa-1,10,14-triazahexaciclo[26.3.1.1~9,12~.1~15,19~.0~3,8~.0~24,29~]tetratriaconta-3,5,7,9(34),11,15(33),16,18,24,26,28-undecaeno-17-carbonitrilo,
- 20 - 11-cloro-4-(4-hidroxifenil)-1,7,8-trimetil-4,16,17,23,24,25-hexahidro-1*H*,14*H*-15,18-metano-6,9-(meteno)dibenzo[b,h]pirazolo[4,3-p][1,6,11,15]oxatriazacicloicosina-5,14(8*H*)-diona,
- 25 - 6-cloro-14-(4-hidroxifenil)-10,11-dimetil-2,13-dioxo-23-oxa-1,10,14-triazahexaciclo[26.3.1.1~9,12~.1~15,19~.0~3,8~.0~24,29~]tetratriaconta-3,5,7,9(34),11,15(33),16,18,24,26,28-undecaeno-17-carbonitrilo,
- 11-cloro-4-(4-hidroxifenil)-1,7,8-trimetil-5,14-dioxo-4,5,8,16,17,23,24,25-octahidro-1*H*,14*H*-15,18-metano-6,9-(meteno)dibenzo[b,h]pirrolo[3,2-p][1,6,11,15]oxatriazacicloicosina-2-carbonitrilo,
- 30

- 11-cloro-4-(4-hidroxifenil)-1,7,8-trimetil-5,14-dioxo-1,4,5,8,16,17,23,24-octahidro-14H-15,18-metano-6,9-(meteno)dibenzo[l,r]pirrolo[2,3-d][1,6,10,15]oxatriazaciclononadecina-2-carbonitrilo,
- 11-cloro-4-(4-hidroxifenil)-1,7,8-trimetil-1,4,16,21,22,23-hexahidro-14H-15,21-metano-6,9-(meteno)dibenzo[j,o]pirazolo[3,4-b][1,4,8,13]oxatriazaciclononadecina-5,14(8H)-diona,
- (16S o R)-11-cloro-4-(4-hidroxifenil)-1,7,8,16-tetrametil-5,14-dioxo-4,5,8,16,17,23,24,25-octahidro-1H,14H-15,18-metano-6,9-(meteno)dibenzo[b,h]pirrolo[3,2-p][1,6,11,15]oxatriazacicloicosina-2-carbonitrilo,
- 4-[16-cloro-3-hidroxi-19,20-dimetil-13,22-dioxo-6,7,8,9,10,11,19,22-octahidro-13H,23H-8,12-metano-21,18-(meteno)dibenzo[b,j][1,4,8,13]oxatriazaciclononadecin-23-il]-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-carbonitrilo,
- 10-fluoro-2-(4-hidroxifenil)-5,6-dimetil-24,27,30-trioxa-2,6,15,32,35-pentaazahexaciclo[29.2.2.1~4,7~.1~15,19~.0~8,13~.0~18,23~]heptatriaconta-1(33),4,7(37),8,10,12,18,20,22,31,34-undecaeno-3,14-diona,
- 10-cloro-2-(4-hidroxifenil)-5,6-dimetil-24,30-dioxa-2,6,15,32,35-pentaazahexaciclo[29.2.2.1~4,7~.1~15,19~.0~8,13~.0~18,23~]heptatriaconta-1(33),4,7(37),8,10,12,18,20,22,31,34-undecaeno-3,14-diona,
- 10-cloro-2-(4-hidroxifenil)-5,6,27-trimetil-24,30-dioxa-2,6,15,27,32,35-hexaazahexaciclo[29.2.2.1~4,7~.1~15,19~.0~8,13~.0~18,23~]heptatriaconta-1(33),4,7(37),8,10,12,18,20,22,31,34-undecaeno-3,14-diona,
- 11-cloro-4-(4-hidroxifenil)-1,7,8-trimetil-1,4,16,17,23,24-hexahidro-14H-15,18-metano-6,9-(meteno)dibenzo[l,r]pirazolo[3,4-d][1,6,10,15]oxatriazaciclononadecina-5,14(8H)-diona.

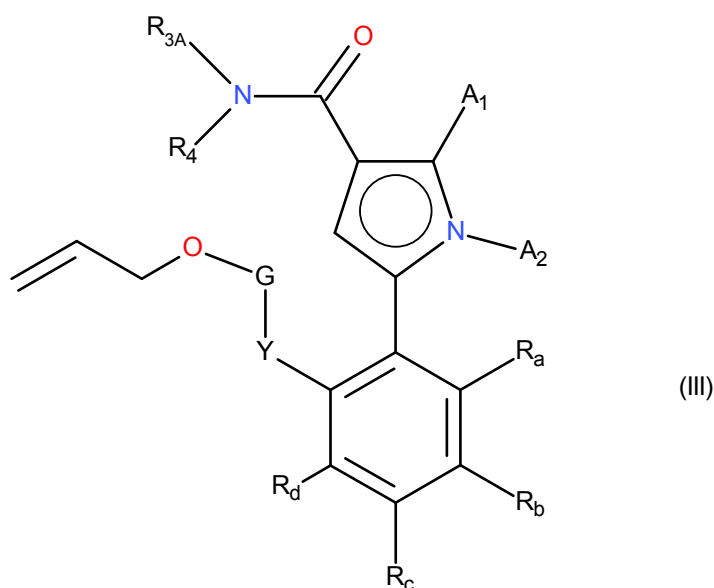
13. Procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 caracterizado porque se utiliza como producto de partida el compuesto de fórmula (II):



en el que A_1 , A_2 , R_a , R_b , R_c , R_d , Y y G tienen el mismo significado que en la fórmula (I) definida en la reivindicación 1, y Alk representa un grupo alquilo(C_1 - C_6) lineal o ramificado,

- 5 compuesto de fórmula (II) en el que la función éster $-OAlk$ se hidroliza para dar lugar al ácido carboxílico o al carboxilato correspondiente, el cual puede convertirse en el cloruro de acilo o el anhídrido correspondiente, antes de acoplarse con una amina $NHR_{3A}R_4$, en la que R_4 tiene el mismo significado que en la fórmula (I), y R_{3A} representa:
- un grupo R_3 tal como se ha definido en la fórmula (I)
 - o un grupo $R_3-O-Alk'-Z$, $R_3-Alk'-Z$ o R_3-Z en el que Alk' representa un grupo alquilo(C_1 - C_6) lineal o ramificado, y Z representa un átomo de halógeno o un grupo $-OH$,
- 10

para formar el compuesto de fórmula (III):



en el que A₁, A₂, R_a, R_b, R_c, R_d, R₄, Y y G tienen el mismo significado que en la fórmula (I),

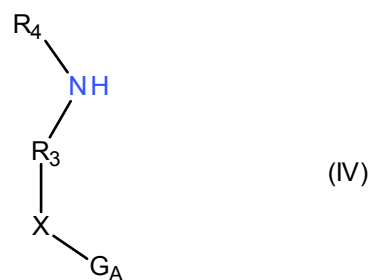
el cual se somete a una reacción de desprotección de la función alcohol, seguido bien de una sustitución nucleófila intramolecular, bien de una reacción de Mitsunobu, o bien de una sustitución nucleófila aromática,

para dar lugar al compuesto de fórmula (I),

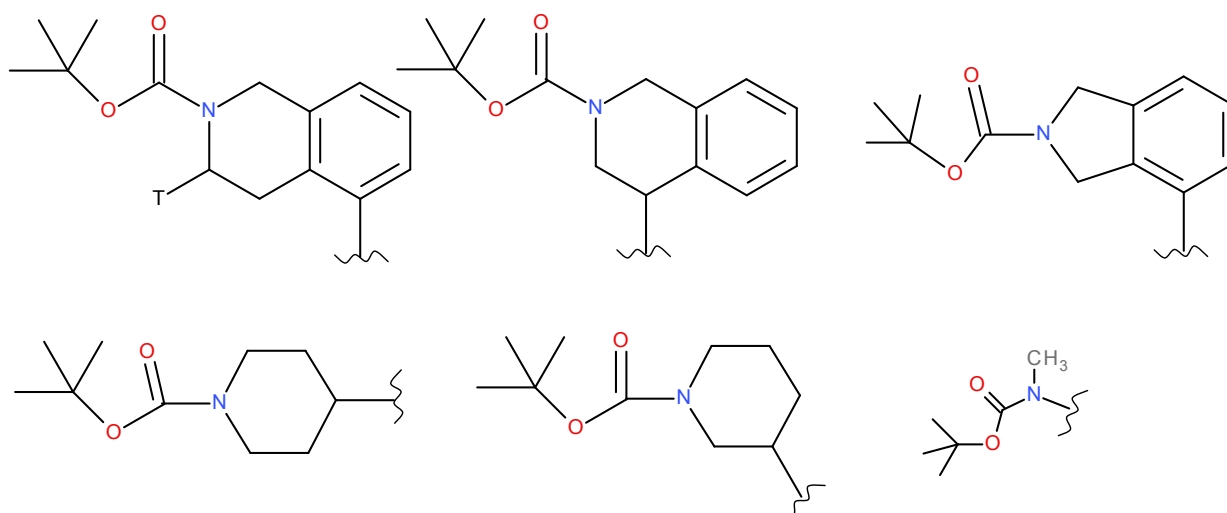
compuesto de fórmula (I) que puede purificarse según una técnica clásica de separación, que puede transformarse en sus sales de adición a un ácido o a una base farmacéuticamente aceptable y del que se separan eventualmente los isómeros según una técnica clásica de separación,

entendiéndose que en cualquier momento que se juzgue oportuno durante el procedimiento descrito precedentemente, los grupos hidroxilo y amino de los reactivos o intermedios de la síntesis pueden protegerse y después desprotegerse según las necesidades de la síntesis.

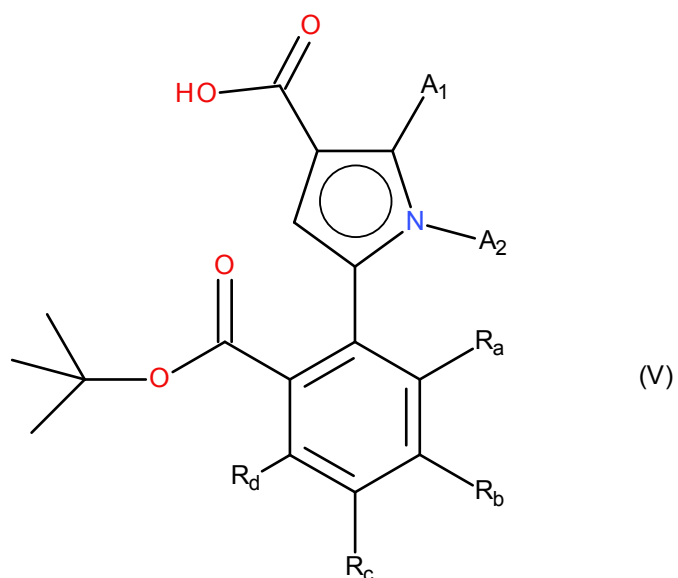
14. Procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 caracterizado porque se utiliza como producto de partida el compuesto de fórmula (IV):



en el que R_3 , R_4 y X tienen el mismo significado que en la fórmula (I), y G_A representa un grupo elegido entre la siguiente lista:

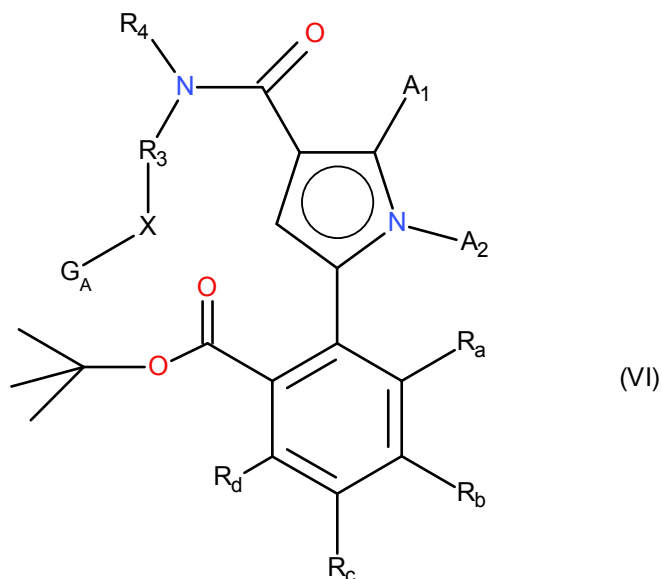


compuesto de fórmula (IV) que se acopla entonces con un compuesto de fórmula (V):



en el que A_1 , A_2 , R_a , R_b , R_c , y R_d tienen el mismo significado que en la fórmula (I),

para dar lugar al compuesto de fórmula (VI):



en el que A₁, A₂, R_a, R_b, R_c, R_d, R₃, R₄ y X tienen el mismo significado que en la fórmula (I),

- 5 el cual se somete a una reacción de desprotección seguido de un acoplamiento intramolecular para dar lugar al compuesto de fórmula (I),

compuesto de fórmula (I) que puede purificarse según una técnica clásica de separación, que puede transformarse en sus sales de adición a un ácido o a una base farmacéuticamente aceptable y del que se separan eventualmente los isómeros según una técnica clásica de separación,

entendiéndose que en cualquier momento que se juzgue oportuno durante el procedimiento descrito precedentemente, los grupos hidroxilo y amino de los reactivos o intermedios de la síntesis pueden protegerse y después desprotegerse según las necesidades de la síntesis.

15. Composición farmacéutica que contiene un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o una de sus sales de adición con un ácido o una base farmacéuticamente aceptable, en combinación con uno o varios excipientes farmacéuticamente aceptables.

16. Composición farmacéutica según la reivindicación 15 para su utilización como agente proapoptótico.

17. Composición farmacéutica según la reivindicación 15 para su utilización en el tratamiento de los cánceres, de las enfermedades autoinmunes y del sistema inmunitario.

5 **18.** Composición farmacéutica según la reivindicación 17 en la que el cáncer se elige entre la siguiente lista: cáncer de vejiga, de cerebro, de mama, de útero, leucemia linfoide crónica, cáncer colorrectal, cáncer de esófago, de hígado, leucemia linfoblástica, linfoma no hodgkiniano, melanoma, hemopatía maligna, mieloma, cáncer de ovario, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de próstata y cáncer de pulmón de células
10 pequeñas.

19. Utilización de un compuesto de fórmula (I) según una de las reivindicaciones 1 a 12 para la fabricación de un medicamento útil como agente proapoptótico.

20. Utilización de un compuesto de fórmula (I) según una de las reivindicaciones 1 a 12 para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de los cánceres, de las
15 enfermedades inmunitarias y autoinmunes.

21. Utilización de un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 20 en la que el cáncer se elige entre la siguiente lista: cáncer de vejiga, de cerebro, de mama, de útero, leucemia linfoide crónica, cáncer colorrectal, cáncer de esófago, de hígado, leucemia linfoblástica, linfoma no hodgkiniano, melanoma, hemopatía maligna, mieloma, cáncer de
20 ovario, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de próstata y cáncer de pulmón de células pequeñas.

22. Asociación de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 con un agente anticanceroso elegido entre los agentes genotóxicos, los venenos mitóticos, los antimetabolitos, los inhibidores del proteasoma, los inhibidores
25 de quinasas o los anticuerpos.

23. Composición farmacéutica que contiene una asociación según la reivindicación 22 en combinación con uno o varios excipientes farmacéuticamente aceptables.

24. Asociación según la reivindicación 22 para su utilización en el tratamiento de los cánceres.

5 **25.** Utilización de una asociación según la reivindicación 22 para la fabricación de un medicamento útil en el tratamiento de los cánceres.

26. Compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 para su utilización en asociación con una radioterapia en el tratamiento de los cánceres.

