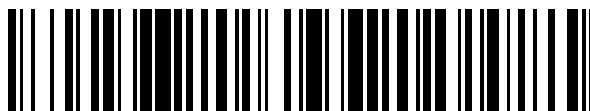


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 564 952**

51 Int. Cl.:

C07D 215/36 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

A61K 31/397 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.12.2011 E 11808773 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.12.2015 EP 2651898**

54 Título: **Nuevos derivados de N-(4-(azetidina-1-carbonil)fenil)-(hetero-)arilsulfonamida como moduladores de piruvato quinasa M2 (PKM2)**

30 Prioridad:

17.12.2010 US 201061424395 P

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

30.03.2016

73 Titular/es:

**AGIOS PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
88 Sidney Street
Cambridge, Massachusetts 02139, US**

72 Inventor/es:

**SALITURO, FRANCESCO G.;
SAUNDERS, JEFFREY O. y
YAN, SHUNQI**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 564 952 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

Nuevos derivados de N-(4-(azetidina -1- carbonil) fenil) - (hetero -) arilsulfonamida como moduladores de piruvato quinasa M2 (PKM2).

REIVINDICACIÓN DE PRIORIDAD

- 5 La presente solicitud reivindica la prioridad de la patente de Estados Unidos 61/424,395, presentada el 17 de diciembre de 2010, que se incorpora en la presente a modo de referencia en su totalidad.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

10 Las células cancerígenas dependen principalmente de la glicólisis para generar energía celular e intermediarios bioquímicos para la biosíntesis de lípidos y nucleótidos, mientras que la mayoría de las células "normales" de los tejidos adultos utilizan la respiración aerobia. Esta diferencia fundamental en el metabolismo celular entre las células cancerígenas y las células normales, denominada el efecto Warburg, ha sido explotada a efectos de diagnóstico, pero no se ha aprovechado aún para obtener un beneficio terapéutico.

15 La piruvato quinasa (PK) es una enzima metabólica que convierte el fosfoenolpiruvato en piruvato durante la glicólisis. En los mamíferos existen cuatro isoformas de PK: las isoformas L y R se expresan en el hígado y en los glóbulos rojos, la isoforma M1 se expresa en la mayoría de los tejidos adultos y la isoforma M2 es una variante de empalme de la M1 expresada durante el desarrollo embrionario. Todas las células tumorales expresan exclusivamente la isoforma M2 embrionaria. Una diferencia bien conocida entre las isoformas M1 y M2 de PK es que la M2 es una enzima de actividad baja que depende de la activación alostérica por el intermediario glicolítico corriente arriba, fructosa-1,6-bisfosfato (FBP), mientras que la M1 es una enzima constitutivamente activa.

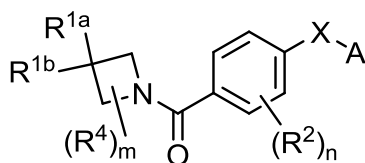
20 Todas las células tumorales expresan exclusivamente la isoforma M2 embrionaria de piruvato quinasa, lo que sugiere a la PKM2 como un blanco potencial para la terapia contra el cáncer. La PKM2 también se expresa en el tejido adiposo y en las células T activadas. El péptido de fosfotirosina que se une a la PKM2 conduce a la disociación de FBP de la PKM2 y a cambios conformacionales de PKM2 desde una forma activa, tetramérica hasta una forma inactiva. Los compuestos que se unen a PKM2 y bloquean la enzima en la conformación activa llevarán a la pérdida del control alostérico de PKM2 necesario para derivar los intermedios bioquímicos desde la glicólisis a la biosíntesis de nucleótidos y lípidos. Por tanto, la activación de PKM2 puede inhibir el crecimiento y la proliferación de células cancerígenas, células inmunes activadas y células grasas. Por consiguiente, la activación de PKM2 puede ser eficaz en el tratamiento del cáncer, obesidad, diabetes, afecciones autoinmunes y enfermedades dependientes de la proliferación, por ejemplo, hiperplasia prostática benigna (BPH).

30 Existe una necesidad irresoluta de nuevos tratamientos de enfermedades como cáncer, obesidad, diabetes, afecciones autoinmunes, enfermedades dependientes de la proliferación (por ejemplo, BPH) y otras enfermedades relacionadas con la función de la piruvato quinasa (por ejemplo, PKM2).

SUMARIO DE LA INVENCIÓN

35 En la presente se describen compuestos que activan la piruvato quinasa M2 (PKM2) y sus sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, compuestos que activan la PKM2. Asimismo se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto proporcionado en la presente y el uso de dichas composiciones en los métodos para tratar enfermedades y afecciones que se relacionen con la función de la piruvato quinasa (por ejemplo, la función de la PKM2), que incluyen, por ejemplo, cáncer, diabetes, obesidad, trastornos autoinmunes e hiperplasia prostática benigna (BPH).

40 En una realización, se proporciona un compuesto de fórmula (I):



(I),

o su sal farmacéuticamente aceptable, donde:

A es arilo o heteroarilo, donde el arilo o heteroarilo se encuentra opcionalmente sustituido y el arilo o heteroarilo se encuentra opcionalmente fusionado a un carbociclilo opcionalmente sustituido o a un heterociclilo opcionalmente sustituido;

X se selecciona de $-NH-S(O)_2-$, $-N(\text{alquil})-S(O)_2-$, $-S(O)_2-N(H)-$ y $-S(O)_2-N(\text{alquilo})-$;

5 R^{1a} se selecciona de hidrógeno, alquilo, arilo y arilalquilo; y R^{1b} se selecciona de OR^3 , $N(\text{alquilo})R^3$ y NHR^3 ; o

R^{1a} es alquen-1-ilo y R^{1b} se encuentra ausente;

cada R^2 se selecciona independientemente de halo, haloalquilo, alquilo, alcoxi e hidroxilo;

10 R^3 se selecciona de hidrógeno, alquilo, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, arilalquilo, $C(O)R^a$ y $C(O)N(H)R^a$, donde R^a se selecciona de alquilo, alqueno, arilo, heteroarilo, arilalquilo y heteroarilalquilo; y donde cualquier porción de arilo o heteroarilo de R^a se encuentra opcionalmente sustituida;

cada R^4 se selecciona independientemente de haloalquilo, alquilo, alcoxi e hidroxilo

n es 0, 1 o 2;

m es 0, 1 o 2.

15 En otra realización, se proporciona un método para tratar o prevenir (por ejemplo, tratar) una enfermedad, afección o trastorno como se describe en la presente, que comprende administrar un compuesto proporcionado en la presente, su sal farmacéuticamente aceptable o su composición farmacéutica.

20 En otras realizaciones, se proporciona un método para aumentar el nivel de actividad de PKM2 y/o glicólisis en un paciente que lo necesita. El método comprende la etapa de administrar una cantidad eficaz de un compuesto descrito en la presente a un paciente que lo necesita, lo que aumenta el nivel de actividad de PKM2 y/o glicólisis en el paciente. En algunas realizaciones, el compuesto o la composición descrita en la presente se utiliza para mantener la PKM2 en su conformación activa o para activar la actividad de la piruvato quinasa en las células proliferativas como un medio para desviar los metabolitos de glucosa a los procesos catabólicos en lugar de anabólicos en el paciente.

25 En otra realización, se proporciona un método para inhibir la proliferación celular en un paciente que lo necesita. El método comprende la etapa de administrar una cantidad eficaz de un compuesto descrito en la presente a un paciente que lo necesita, lo que inhibe la proliferación celular en el paciente. En un aspecto, este método puede inhibir el crecimiento de una célula transformada, más específicamente una célula cancerígena. En otro aspecto, el método inhibe de forma general el crecimiento de una célula dependiente de PKM2 que experimenta una glicólisis aerobia.

30 En otra realización, se proporciona un método para tratar un paciente que padece o es susceptible a una enfermedad o trastorno asociado con la actividad reducida de PKM2 o la glicólisis reducida en un paciente que lo necesita. El método comprende la etapa de administrar una cantidad eficaz de un compuesto descrito en la presente a un paciente que lo necesita, por lo que se trata, previene o mitiga la enfermedad o trastorno en el paciente. En cierta realización, el compuesto descrito en la presente se proporciona en una composición farmacéutica. En ciertas realizaciones, el método incluye la etapa de identificar o seleccionar a un paciente que se beneficiaría de la activación de la PKM2 antes del tratamiento. La identificación o selección de tal paciente puede realizarse con base en el nivel de actividad de PKM2 en una célula del paciente. En un aspecto, el paciente seleccionado padece o es susceptible a un crecimiento o proliferación celular indeseada, por ejemplo, cáncer, obesidad, diabetes, aterosclerosis, restenosis y enfermedades autoinmunes. En otro aspecto, el paciente seleccionado padece cáncer asociado con la función de PKM2.

40 En otra realización, el compuesto descrito en la presente se administra a una dosis y frecuencia suficiente para aumentar la producción de lactato o la fosforilación oxidativa.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

45 Los detalles de la construcción y disposición de los componentes expuestos en la siguiente descripción o ilustrados en los dibujos no pretenden ser limitativos. Las realizaciones pueden realizarse o llevarse a cabo en varias formas. Asimismo, la fraseología y terminología utilizada en la presente es a los efectos descriptivos y no debe considerarse

limitativa. El uso de “que incluye”, “que comprende” o “que tiene”, “que contiene”, “que implica” y sus variaciones en la presente, pretende abarcar los ítems listados de allí en adelante y sus equivalentes así como ítems adicionales.

Definiciones

El término “halo” o “halógeno” se refiere a un radical de flúor, cloro, bromo o yodo.

- 5 El término “alquilo” se refiere a una cadena de hidrocarburos monovalente que puede ser una cadena recta o ramificada, que contiene el número indicado de átomos de carbono. Por ejemplo, alquilo C₁-C₁₂ indica que el grupo puede tener de 1 a 12 (inclusive) átomos de carbono en él. En ciertos aspectos, el término “alquilo” se refiere a una cadena de hidrocarburos monovalente que puede ser una cadena recta o ramificada, que contiene de 1 a 6 átomos de carbono. En otros aspectos, el término “alquilo” se refiere a una cadena de hidrocarburos monovalente que puede ser una cadena recta o ramificada, que contiene de 1 a 4 átomos de carbono.
- 10

El término “haloalquilo” se refiere a un alquilo en el que uno o más átomos de hidrógeno se reemplazan por halo e incluye porciones en las que todos los hidrógenos fueron reemplazados por halo (por ejemplo, perfluoroalquilo).

- 15 El término “alqueno” se refiere a una cadena de hidrocarburos monovalente recta o ramificada que contiene de 2 a 12 átomos de carbono y que tiene uno o más enlaces dobles. Los ejemplos de grupos alqueno incluyen, a modo no taxativo, grupos alilo, propeno, 2-butenilo, 3-hexeno y 3-octeno. Uno de los carbonos del enlace doble puede ser opcionalmente el punto de unión del sustituyente de alqueno. En ciertos aspectos, el término “alqueno” se refiere a una cadena de hidrocarburos monovalente recta o ramificada que contiene de 2 a 6 átomos de carbono y que tiene uno o más enlaces dobles. En otros aspectos, el término “alqueno” se refiere a una cadena de hidrocarburos monovalente recta o ramificada que contiene de 2 a 4 átomos de carbono y que tiene uno o más enlaces dobles.

- 20 El término “alquino” se refiere a una cadena de hidrocarburos monovalente recta o ramificada que contiene de 2 a 12 átomos de carbono y que se caracteriza por tener uno o más enlaces triples. Los ejemplos de grupos alquino incluyen, a modo no taxativo, etino, propargilo y 3-hexino. Uno de los carbonos del enlace triple puede ser opcionalmente el punto de unión del sustituyente de alquino.

Los términos “alquilamino” y “dialquilamino” se refieren a radicales -NH(alquilo) y -NH(alquilo)₂ respectivamente.

- 25 El término “aralquilamino” se refiere a un radical -NH(aralquilo).

El término “aralquilamino” se refiere a un radical (alquil)NH-alquilo.

El término “dialquilaminoalquilo” se refiere a un radical (alquil)₂N-alquilo.

El término “mercapto” se refiere a un radical -SH.

El término “tioalcoxi” se refiere a un radical -S-alquilo.

- 30 El término “tioarilo” se refiere a un radical -S-arilo.

El término “alcoxi” se refiere a un radical -O-alquilo.

El término “arilo” se refiere a un sistema de anillos de hidrocarburos aromáticos monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos. Los ejemplos de porciones de arilo incluyen, a modo no taxativo, fenilo, naftilo y antraceno.

- 35 Los términos “arilalquilo” o “aralquilo” se refieren a una porción de alquilo en la que un átomo de hidrógeno de alquilo se reemplaza por un grupo arilo. Aralquilo incluye grupos en los que más de un átomo de hidrógeno se reemplazó con un grupo arilo. Los ejemplos de “arilalquilo” o “aralquilo” incluyen grupos bencilo, 2-feniletilo, 3-fenilpropilo, 9-fluorenilo, benzhidrilo y tritilo.

- 40 El término “carbociclilo” se refiere a un sistema de anillos de hidrocarburos no aromático, monocíclico, bicíclico o tricíclico. Los grupos carbociclilo incluyen sistemas de anillos completamente saturados (por ejemplo, cicloalquilos) y sistemas de anillos parcialmente saturados.

El término “cicloalquilo” como se utiliza en la presente incluye grupos de hidrocarburos saturados, cíclicos, bicíclicos, tricíclicos o policíclicos que tienen de 3 a 12 carbonos. Cualquier átomo del anillo puede sustituirse (por ejemplo, por uno o más sustituyentes). Los ejemplos de porciones cicloalquilo incluyen, a modo no taxativo, ciclopropilo, ciclohexilo, metilciclohexilo, adamantilo y norbonilo.

5 El término "heteroarilo" se refiere a un sistema de anillos completamente aromáticos monocíclicos de 5 a 8 miembros, bicíclicos de 8 a 12 miembros o tricíclicos de 11 a 14 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos si son monocíclicos, de 1 a 6 heteroátomos si son bicíclicos o de 1 a 9 heteroátomos si son tricíclicos, donde dichos heteroátomos se seleccionan de O, N u S (por ejemplo, átomos de carbono y 1 a 3, 1 a 6 o 1 a 9 heteroátomos que se seleccionan independientemente de N, O u S si son monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos, respectivamente).

10 El término "heterociclilo" se refiere a un sistema de anillos no aromáticos monocíclicos de 3 a 10 miembros, bicíclicos de 8 a 12 miembros o tricíclicos de 11 a 14 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos si son monocíclicos, de 1 a 6 heteroátomos si son bicíclicos o de 1 a 9 heteroátomos si son tricíclicos, dichos heteroátomos se seleccionan de O, N u S (por ejemplo, átomos de carbono y 1 a 3, 1 a 6 o 1 a 9 heteroátomos de N, O u S si son monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos, respectivamente). El heteroátomo puede opcionalmente ser el punto de unión del sustituyente del heterociclilo. Los ejemplos de heterociclilo incluyen, a modo no taxativo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, morfolino, pirrolinilo, pirimidinilo y pirrolidinilo.

15 Se considera que los sistemas de anillos bicíclicos y tricíclicos que contienen uno o más heteroátomos y los anillos aromáticos y no aromáticos son grupos heterociclilo de conformidad con la presente definición. Tales sistemas de anillos bicíclicos o tricíclicos pueden caracterizarse alternadamente por ser un arilo o un heteroarilo fusionado a un carbociclilo o heterociclilo, particularmente en aquellos casos en que se requiere que el anillo unido al resto de la molécula sea aromático.

Los términos "heteroarilalquilo" y "heteroaralquilo", como se utilizan en la presente, se refieren a un grupo alquilo sustituido con un grupo heteroarilo.

20 El término "heterociclilalquilo" como se utiliza en la presente, se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo heterociclilo.

El término "acilo" se refiere a un sustituyente alquilcarbonilo, cicloalquilcarbonilo, arilcarbonilo, heterocicliilcarbonilo o heteroarilcarbonilo, cualquiera de los cuales puede sustituirse de forma adicional (por ejemplo, por uno o más sustituyentes).

25 Todos los sistemas de anillos (es decir, arilo, heteroarilo, carbociclilo, cicloalquilo, heterociclilo, etc.) o porciones de sistemas de anillos de los grupos (por ejemplo, la porción arilo de un grupo aralquilo) se sustituyen de forma opcional en uno o más átomos de carbono sustituibles con sustituyentes que se seleccionan independientemente de: halo, $-C\equiv N$, alquilo C_1-C_4 , $=O$, cicloalquilo C_3-C_7 , alquilo C_1-C_4 , $-OH$, $-O-(alquiloC_1-C_4)-$, $-SH$, $-S-(alquiloC_1-C_4)$, $-(alquiloC_1-C_4)-N(R^b)(R^b)$, $-N(R^b)(R^b)$, $-O-(alquiloC_1-C_4)-N(R^b)(R^b)$, $-(alquiloC_1-C_4)-(alquiloC_1-C_4)-N(R^b)(R^b)$, $-C(O)-N(R^b)(R^b)$, $-(alquiloC_1-C_4)-C(O)-N(R^b)(R^b)$, $-O-(heteroarilo)$, $-O-(heterociclo)$, $-O-fenilo$, $-heteroarilo$, $-heterociclo$ y $-fenilo$, donde:

30 cada R^b se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo C_1-C_4 ; o

35 dos R^b se toman junto con el átomo de nitrógeno al que se encuentran unidos para formar un heterociclo saturado de 4 a 8 miembros que comprende opcionalmente un heteroátomo adicional que se selecciona de N, S, $S(=O)$, $S(=O)_2$ y O,

cualquier sustituyente alquilo se sustituye de forma opcional con uno o más de $-OH$, $-O-(alquiloC_1-C_4)$, halo, $-NH_2$, $-NH(alquiloC_1-C_4)$ o $-N(alquiloC_1-C_4)_2$; y

40 cualquier átomo de carbono sobre un sustituyente fenilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterociclo se sustituye además de forma opcional con uno o más de $-(alquiloC_1-C_4)$, $-(fluoroalquiloC_1-C_4)$, $-OH$, $-O-(alquiloC_1-C_4)$, $-O-(fluoroalquiloC_1-C_4)$, halo, $-NH_2$, $-NH(alquiloC_1-C_4)$ o $-N(alquiloC_1-C_4)_2$;

Todos los sistemas de anillos heterocíclicos (y cualesquiera sustituyentes heterocíclicos sobre cualquier sistema de anillos) se sustituyen opcionalmente en uno o más átomos de nitrógeno sustituibles cualquiera con alquilo C_1-C_4 o alquilo C_1-C_4 sustituido por fluoro.

El término "sustituido" se refiere al reemplazo de un átomo de hidrógeno por otro grupo.

45 El término "oxo" se refiere a un átomo de oxígeno, que forma un carbonilo cuando se une a un carbono, un N-óxido cuando se une a nitrógeno y un sulfóxido o sulfona cuando se une a azufre.

El término "selectivo" significa una activación al menos 2 veces, 3 veces, 4 veces, 5 veces, 6 veces o 10 veces mayor de PKM2 que PKM1.

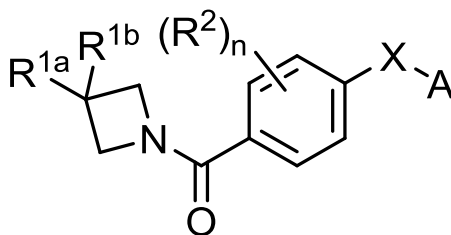
El término "activador" como se utiliza en la presente significa un agente que (de forma medible) aumenta la actividad de PKM2 o hace que la actividad de PKM2 aumente a un nivel que es mayor a los niveles basales de actividad de PKM2. Por ejemplo, el activador puede imitar el efecto provocado por un ligando natural (por ejemplo, FBP). El efecto de activación provocado por un compuesto proporcionado en la presente puede ser el mismo, en un grado menor o mayor que el efecto de activación provocado por un ligando natural, pero se trata del mismo tipo de efecto. Un compuesto proporcionado en la presente puede evaluarse para determinar si es un activador mediante la medición directa o indirecta de la actividad de la piruvato quinasa cuando se somete a dicho compuesto. La actividad de PKM2 puede medirse, por ejemplo, mediante el control de la concentración de un sustrato como el ATP o NADH.

Las abreviaturas Me, Et, Ph, Tf, Nf, Ts, Ms representan metilo, etilo, fenilo, trifluorometanosulfonilo, nonafluorobutananosulfonilo, *p*-toluensulfonilo y metanosulfonilo, respectivamente. Una lista más exhaustiva de abreviaturas utilizadas por los químicos orgánicos entendidos en la técnica aparece en el primer asunto de cada volumen del *Journal of Organic Chemistry*; esta lista generalmente se presenta en una tabla titulada Lista estándar de abreviaturas. Las abreviaturas contenidas en dicha lista y todas las abreviaturas utilizadas por los químicos orgánicos entendidos en la técnica se incorporan en la presente a modo de referencia.

15 Compuestos

En la presente se proporciona un compuesto de fórmula (I) o su sal farmacéuticamente aceptable como se describe anteriormente en el Sumario de la Invención.

En una realización, se proporciona un compuesto de fórmula I, donde m es 0 (es decir, no hay sustituyentes de R⁴ en el anillo azetidínico), el compuesto presenta la Fórmula (Ia):



(Ia),

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde:

A es arilo o heteroarilo, donde el arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido; y el arilo o heteroarilo está opcionalmente fusionado a un carbociclilo opcionalmente sustituido o un heterociclilo opcionalmente sustituido;

X se selecciona de -N(H)-S(O)₂-, -N(alquilo)-S(O)₂-, -S(O)₂-N(alquilo)- y -S(O)₂-N(H)-;

R^{1a} se selecciona de hidrógeno, alquilo, arilo y arilalquilo; y R^{1b} se selecciona de OR³, N(alquilo)R³ y NHR³; o

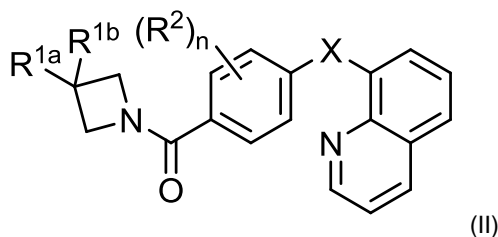
R^{1a} es alquen-1-ilo y R^{1b} está ausente;

cada R² se selecciona independientemente de halo, haloalquilo, alquilo, alcoxi e hidroxilo;

R³ se selecciona de hidrógeno, alquilo, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, arilalquilo, C(O)R^a y C(O)N(H)R^a, donde R^a se selecciona de alquilo, alquénico, arilo, heteroarilo, arilalquilo y heteroarilalquilo; y donde cualquier porción de arilo o heteroarilo de R^a está opcionalmente sustituida; y

n es 0, 1, o 2.

En ciertos aspectos de la realización anterior, A es un heteroarilo bicíclico opcionalmente sustituido. En un aspecto más específico, A es quinolin-8-ilo y el compuesto tiene la estructura que se establece en Fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



donde:

R^{1a} , R^{1b} , R^2 , R^3 , X y n son como se define para la Fórmula Ia.

En ciertas realizaciones de fórmula I, la o II, R^{1a} es hidrógeno.

5 En ciertas realizaciones de fórmula I, la o II, R^{1a} es fenilo opcionalmente sustituido.

En algunas realizaciones de fórmula I, la o II, R^{1a} es alquilo. En un aspecto de estas realizaciones, R^{1a} es metilo.

En ciertas realizaciones de fórmula I, la o II, R^{1a} es arilalquilo, donde la porción arilo está opcionalmente sustituida. En un aspecto de estas realizaciones, R^{1a} es bencilo opcionalmente sustituido.

10 En algunas realizaciones de fórmula I, la o II, R^{1b} es $-OR^3$. En un aspecto de estas realizaciones, R^{1b} es hidroxilo. En un aspecto alternativo R^{1b} es $-O$ -alquilo. En un aspecto más específico, R^{1b} es metoxi. En otro aspecto adicional R^{1b} es fenoxi opcionalmente sustituido. En otro aspecto R^{1b} es benzoxi opcionalmente sustituido. En otro aspecto R^{1b} es $-OC(O)$ -bencilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto adicional, R^{1b} es $-OC(O)$ -piridinilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto, R^{1b} es $-OC(O)NH$ (alquilo). En un aspecto más específico, R^{1b} es $-OC(O)NH(CH_2CH_3)$. En otro aspecto, R^{1b} es $-OC(O)NH$ (heteroarilo) opcionalmente sustituido. En un aspecto más específico, R^{1b} es $-OC(O)NH$ (piridinilo) opcionalmente sustituido.

15 En algunas realizaciones de fórmula I, la o II, R^{1b} es NHR^3 o N (alquilo) R^3 . En un aspecto de estas realizaciones, R^{1b} es NHR^3 . En un aspecto alternativo R^{1b} es $N(CH_3)R^3$. En otro aspecto de estas realizaciones R^3 es arilo opcionalmente sustituido. En un aspecto más específico, R^3 es fenilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de estas realizaciones R^3 es aralquilo opcionalmente sustituido. En un aspecto más específico, R^3 es bencilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de estas realizaciones R^3 es heteroarilo opcionalmente sustituido. En un aspecto más específico, R^3 es piridinilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de estas realizaciones R^3 es $-C(O)$ -heteroarilo opcionalmente sustituido. En un aspecto más específico, R^3 es $-C(O)$ -piridinilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de estas realizaciones R^3 es $-C(O)$ -NH-heteroarilo opcionalmente sustituido. En un aspecto más específico, R^3 es $-C(O)$ -NH-piridinilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto adicional de estas realizaciones R^3 es $-C(O)$ -NH-alquilo o $-C(O)$ -NH-alquenilo. En un aspecto más específico, R^3 es $-C(O)$ -NH- CH_2CH_3 . En otro aspecto más específico, R^3 es $-C(O)$ -NH- $CH_2CH=CH_2$.

20 En ciertas realizaciones de fórmula I, la o II, n es 0 o 1. En un aspecto de una realización donde n es 1, R^2 se selecciona de fluoro, metilo y metoxi.

En ciertas realizaciones de fórmula I, la o II, X es $-NH-S(O)_2$ o $-S(O)_2-NH$.

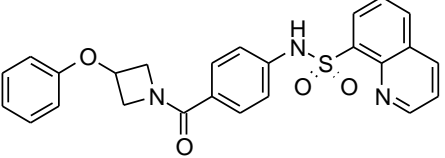
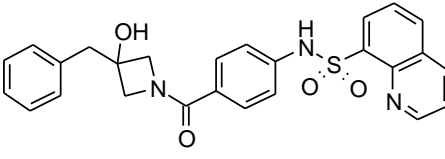
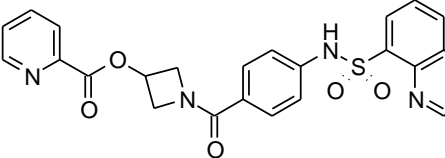
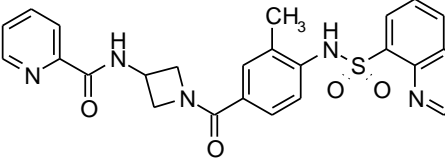
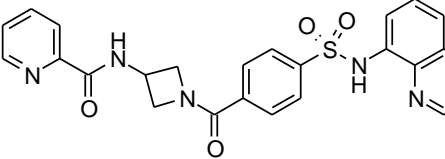
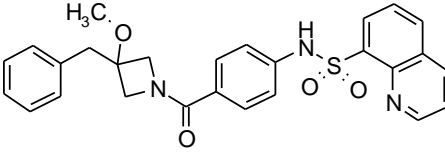
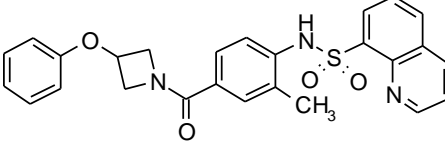
30 En ciertas realizaciones de fórmula II, R^{1a} es fenilo o bencilo, donde la porción de anillo R^{1a} está opcionalmente sustituida; y R^{1b} es hidroxilo. En ciertos aspectos de esta realización n es 0 o 1; y R^2 , cuando está presente, se selecciona de metilo y metoxi. En otros aspectos de esta realización, X es $-NH-S(O)_2$.

35 En algunas realizaciones de fórmula II, R^{1a} es hidrógeno y R^{1b} se selecciona de $-NH$ -fenilo, fenoxi, $-NH$ -piridin-2-ilo, $-N(CH_3)$ -fenilo, donde la porción fenilo o piridinilo de R^{1b} está opcionalmente sustituida. En ciertos aspectos de esta realización n es 0 o 1; y R^2 , cuando está presente, se selecciona de metilo y metoxi. En otros aspectos de esta realización, la porción fenilo o piridinilo de R^{1b} está opcionalmente sustituida con metoxi.

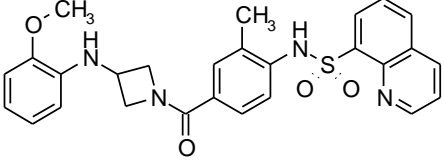
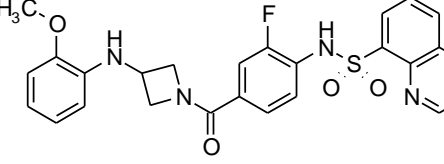
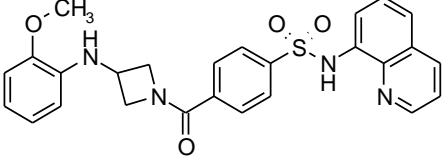
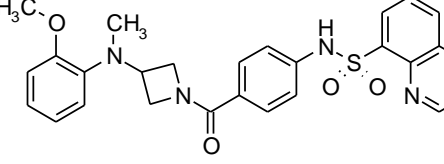
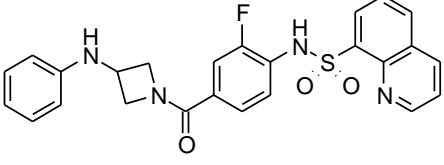
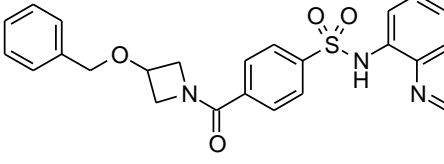
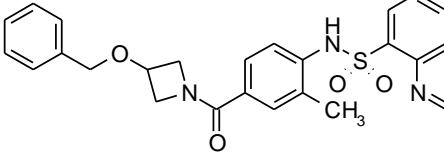
En otra realización, el compuesto se selecciona de cualquiera de los compuestos que se establecen en la Tabla, que figura a continuación:

ES 2 564 952 T3

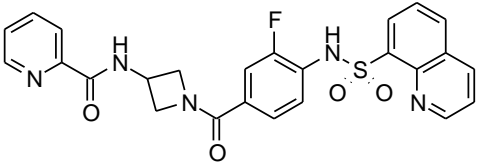
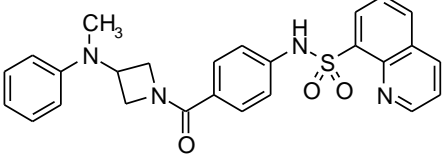
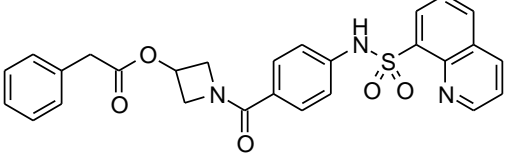
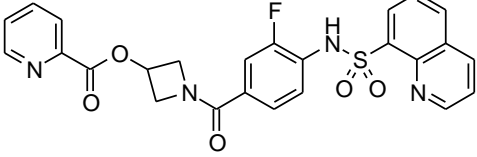
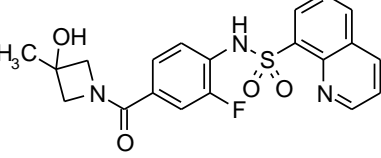
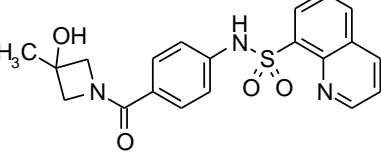
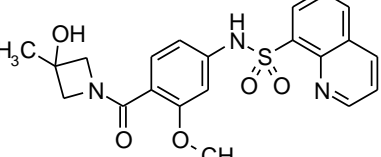
Tabla 1. Compuestos ejemplares de fórmula I:

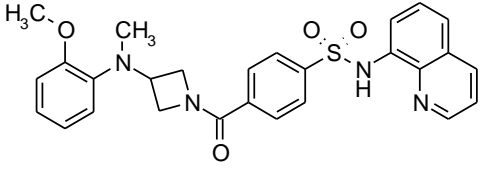
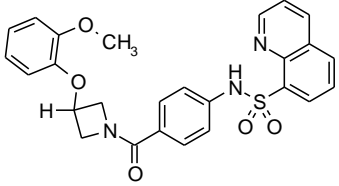
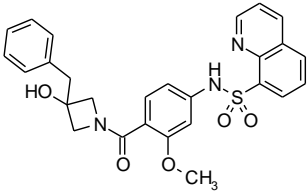
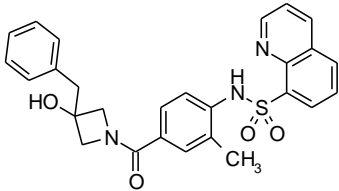
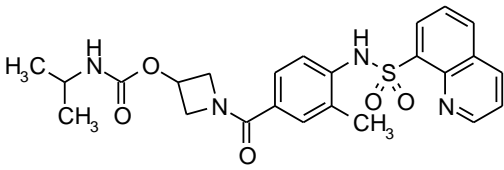
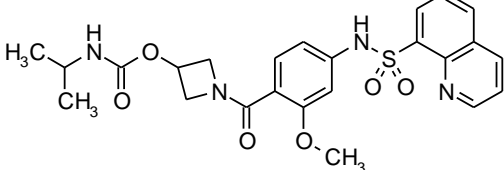
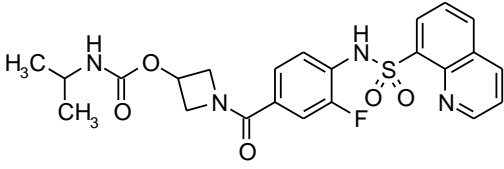
Compuesto	Estructura
100	
101	
102	
103	
104	
105	
106	

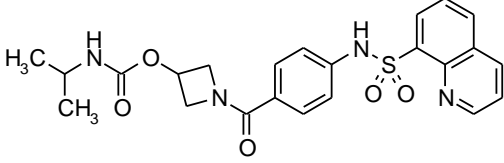
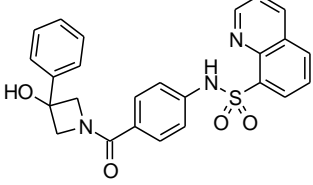
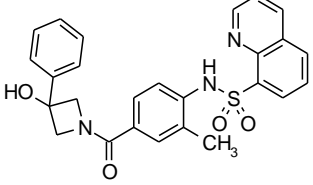
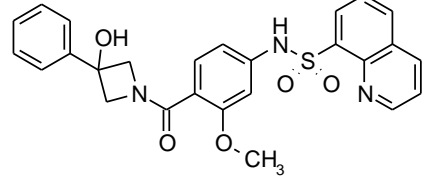
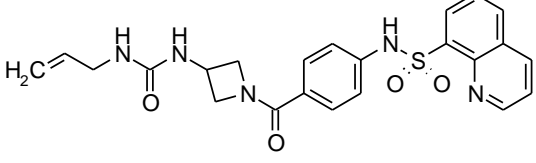
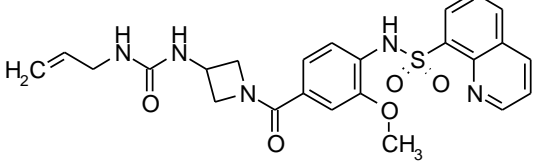
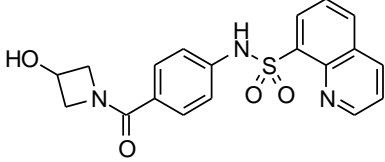
Compuesto	Estructura
107	
108	
109	
110	
111	
112	
113	

Compuesto	Estructura
114	
115	
116	
117	
118	
119	
120	

ES 2 564 952 T3

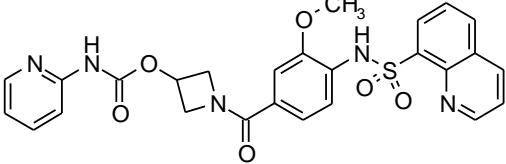
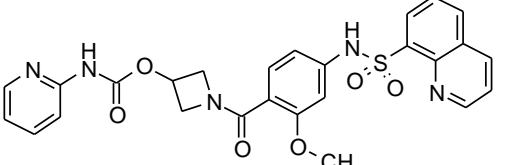
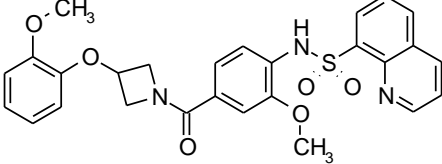
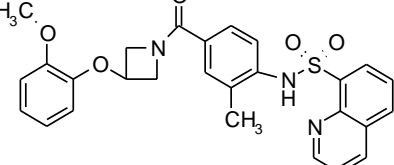
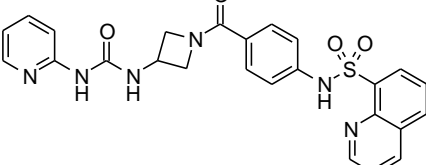
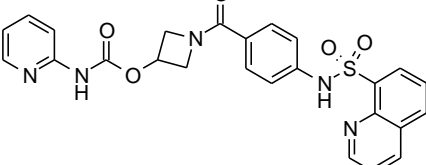
Compuesto	Estructura
121	
122	
123	
124	
125	
126	
127	

Compuesto	Estructura
128	
129	
130	
131	
132	
133	
134	

Compuesto	Estructura
135	
136	
137	
138	
139	
140	
141	

Compuesto	Estructura
142	<chem>Cc1ccc(cc1NC(=O)N2CC(O)C2)NS(=O)(=O)c3cccnc3</chem>
143	<chem>COc1ccc(cc1NC(=O)N2CC(O)C2)NS(=O)(=O)c3cccnc3</chem>
144	<chem>Cc1ccc(cc1NC(=O)N2C(O)C(C)C2)NS(=O)(=O)c3cccnc3</chem>
145	<chem>Cc1ccc(cc1NC(=O)N2CC(Nc3ccccc3)C2)NS(=O)(=O)c4cccnc4</chem>
146	<chem>Cc1ccc(cc1NC(=O)N2CC(N(C)Cc3ccccc3)C2)NS(=O)(=O)c4cccnc4</chem>
147	<chem>Cc1ccc(cc1NC(=O)N2CC(NCc3ccccc3)C2)NS(=O)(=O)c4cccnc4</chem>
148	<chem>Cc1ccc(cc1NC(=O)N2CC(N(Cc3cc(O)cnc3)C)C2)NS(=O)(=O)c4cccnc4</chem>

Compuesto	Estructura
149	
150	
151	
152	
153	
154	
155	

Compuesto	Estructura
156	
157	
158	
159	
160	
161	

Compuesto	Estructura
162	
163	
164	
165	
166	

Los compuestos descritos en la presente pueden prepararse mediante una variedad de técnicas sintéticas, ejemplos generales y específicos que se exponen en la sección de ejemplos.

- 5 Como puede apreciarse el entendido en la técnica, los métodos para sintetizar los compuestos de las fórmulas en la presente resultarán evidentes para estos. Asimismo, las varias etapas sintéticas pueden llevarse a cabo en una secuencia u orden alternado para proporcionar los compuestos deseados. Las transformaciones de la química sintética y las metodologías de grupos protectores (protección y desprotección) útiles en la síntesis de los
- 10 compuestos descritos en la presente son conocidas en la técnica e incluyen, por ejemplo, las descritas en R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers (1989); T.W. Greene y P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2da edición, John Wiley and sons (1991); L. Fieser y M. Fieser, *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and sons (1994); y L. Paquette, edición, *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and sons (1995) y sus ediciones posteriores.

- Los compuestos proporcionados en la presente pueden contener uno o más centros asimétricos y por lo tanto ocurren como racematos y mezclas racémicas, enantiómeros simples, diastereoisómeros individuales y mezclas diastereoméricas. Todas las formas isoméricas de estos compuestos se incluyen expresamente dentro del alcance. A menos que se indique lo contrario, cuando un compuesto se nombra o representa por una estructura sin especificar la estereoquímica y tiene uno o más centros quirales, se entiende que representa todos los estereoisómeros posibles del compuesto. Los compuestos proporcionados en la presente también pueden contener enlaces (por ejemplo, enlaces carbono-carbono) o sustituyentes que pueden restringir la rotación de enlaces, por ejemplo, la restricción que resulta de la presencia de un anillo o un enlace doble. Por consiguiente, todos los isómeros *cis/trans* y *E/Z* se incluyen expresamente.
- Los compuestos proporcionados en la presente (por ejemplo, fórmula I) también pueden comprender una o más sustituciones isotópicas. Por ejemplo, el H puede encontrarse en cualquier forma isotópica, que incluye ^1H , ^2H (D o deuterio) y ^3H (T o tritio); C puede encontrarse en cualquier forma isotópica, que incluye ^{12}C , ^{13}C y ^{14}C ; O puede encontrarse en cualquier forma isotópica, que incluye ^{16}O y ^{18}O ; y similares. Los compuestos proporcionados en la presente también pueden representarse en múltiples formas tautoméricas, en tales casos, incluyen expresamente todas las formas tautoméricas de los compuestos descritos en la presente, aunque únicamente puede representarse una forma tautomérica simple (por ejemplo, la alquilación de un sistema de anillos puede resultar en la alquilación en múltiples sitios; todos esos productos de reacción se incluyen expresamente). Todas las formas isoméricas de dichos compuestos se incluyen expresamente. Todas las formas de cristal de los compuestos descritos en la presente se incluyen expresamente.
- Los compuestos proporcionados en la presente incluyen los compuestos en sí, así como sus sales y sus profármacos, si corresponde. Una sal, por ejemplo, puede formarse entre un anión y un sustituyente con carga positiva (por ejemplo, amino) en un compuesto descrito en la presente. Los aniones adecuados incluyen cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, nitrato, fosfato, citrato, metanosulfonato, trifluoroacetato y acetato. Del mismo modo, también puede formarse una sal entre un catión y un sustituyente con carga negativa (por ejemplo, carboxilato) en un compuesto descrito en la presente. Los cationes adecuados incluyen ión sodio, ión potasio, ión magnesio, ión calcio y un catión amonio como el ión tetrametilamonio. Los ejemplos de profármacos incluyen ésteres y otros derivados farmacéuticamente aceptables que, tras la administración a un individuo, son capaces de proporcionar compuestos activos.
- Los compuestos proporcionados en la presente pueden modificarse mediante la adición de las funcionalidades adecuadas para mejorar las propiedades biológicas seleccionadas, por ejemplo, dirigiéndose a un tejido particular. Tales modificaciones son conocidas en la técnica e incluyen las que aumentan la penetración biológica en un compartimiento biológico dado (por ejemplo, sangre, sistema linfático, sistema nervioso central), aumentan la disponibilidad oral, aumentan la solubilidad para permitir la administración mediante inyección, alteran el metabolismo y alteran la velocidad de excreción.
- En una realización alternativa, los compuestos descritos en la presente pueden utilizarse como plataformas o andamiajes que pueden utilizarse en técnicas de química combinatorial para la preparación de derivados y/o bibliotecas químicas de compuestos. Tales derivados y bibliotecas de compuestos tienen actividad biológica y son útiles para identificar y diseñar compuestos que posean una actividad particular. Las técnicas combinatoriales adecuadas para el uso de los compuestos descritos en la presente son bien conocidas en la técnica como lo ejemplifica Obrecht, D. y Villalgrado, J.M., *Solid-Supported Combinatorial and Parallel Synthesis of Small-Molecular-Weight Compound Libraries*, Pergamon-Elsevier Science Limited (1998), e incluyen aquellas como las técnicas de síntesis "split and pool" o "en paralelo", técnicas en fase sólida y en fase de solución y técnicas de codificación (véase, por ejemplo, Czarnik, A.W., *Curr. Opin. Chem. Bio.*, (1997) 1, 60. Por consiguiente, una realización se refiere a un método para utilizar los compuestos descritos en la presente para generar derivados o bibliotecas químicas que comprende: 1) proporcionar un cuerpo que comprende una pluralidad de pocillos; 2) colocar uno o más compuestos identificados por los métodos descritos en la presente en cada pocillo; 3) colocar uno o más productos químicos adicionales en cada pocillo; 4) aislar los uno o más productos resultantes en cada pocillo. Una realización alternativa se refiere a un método para utilizar los compuestos descritos en la presente para generar derivados o bibliotecas químicas que comprende: 1) proporcionar uno o más compuestos descritos en la presente unidos a un soporte sólido; 2) tratar el uno o más compuestos identificados por los métodos descritos en la presente unidos a un soporte sólido con uno o más químicos adicionales; 3) aislar el uno o más productos resultantes del soporte sólido. En los métodos descritos anteriormente, "marcadores" o porciones identificadoras o marcadoras pueden adjuntarse y/o quitarse de los compuestos descritos en la presente o sus derivados, para facilitar el rastreo, la identificación o el aislamiento de los productos deseados o sus intermedios. Tales porciones son conocidas en la técnica. Los productos químicos utilizados en los métodos mencionados anteriormente pueden incluir, por ejemplo, solventes, reactivos, catalizadores, reactivos de grupos protectores y grupos desprotectores y similares. Los ejemplos de tales productos químicos son los que aparecen en varios textos de química sintética y grupos protectores y tratados referenciados en la presente.

Los compuestos descritos en la presente pueden evaluarse por su capacidad de modular la PKM2 (por ejemplo, activar la PKM2) mediante métodos conocidos en la técnica. En algunas realizaciones, los compuestos descritos en la presente se evalúan por su capacidad para modular la PKM2 (por ejemplo, activar la PKM2) en condiciones con deficiencia de serina. En algunas realizaciones, los métodos ejemplares incluyen contactar el compuesto con un ensayo a base de células que permite la evaluación de la capacidad de modular (por ejemplo, activar) la PKM2. Por ejemplo, el compuesto candidato puede ponerse en contacto con una célula y se puede medir el consumo de oxígeno o la producción de lactato. También puede utilizarse un cambio en el fosfoenolpiruvato celular, un cambio en el glicerol-fosfato, un cambio en la ribosa o deoxirribosa, un cambio en la síntesis de lípidos o un cambio en la conversión de glucosa a lípidos o ácidos nucleicos o aminoácidos o proteínas, para evaluar un compuesto por su capacidad de modular la PKM2 (por ejemplo, activar la PKM2). La evaluación también puede incluir la medición de un cambio en el piruvato o la determinación de una alteración en el potencial de membrana mitocondrial, por ejemplo, como se mide con tintes potenciométricos fluorescentes.

La PKM1 y la PKM2 para su uso en el método de detección/prueba pueden producirse mediante cualquier método conocido en la técnica para la expresión de proteínas recombinantes. Por ejemplo, los ácidos nucleicos que codifican el polipéptido deseado pueden introducirse en varios tipos de células o sistemas sin células para su expresión. Pueden generarse sistemas de expresión eucariotas (por ejemplo, líneas celulares COS, HEK293T, CHO y NIH) y procariotas (por ejemplo, *E. coli*) en los que se introduce una secuencia de PKM en un plásmido u otro vector que después se utiliza para transformar las células con vida. Las construcciones en las que el ADNc de PKM contiene la totalidad del marco de lectura abierto o su fragmento biológicamente activo, se insertan en la orientación correcta en un plásmido de expresión y pueden utilizarse para la expresión de proteínas. Los sistemas de expresión procariotas y eucariotas permiten la expresión y recuperación de proteínas de fusión en las que la proteína PKM se une mediante enlace covalente a una molécula marcadora en su extremo amino o en su extremo carboxi, lo que facilita la identificación y/o purificación. Los ejemplos de marcadores que pueden utilizarse incluyen hexahistidina, HA, FLAG y marcadores de epítopos c-myc. Puede diseñarse un sitio de escisión enzimática o química entre la proteína PKM y la molécula marcadora de forma tal que el marcador puede quitarse después de la purificación.

La actividad de la enzima PKM medida en el ensayo de detección/prueba puede medirse mediante, por ejemplo, el control de la concentración de un sustrato (por ejemplo, ATP o NADH) presente en la mezcla de reacción. El piruvato producido por la actividad enzimática de la piruvato quinasa, se convierte en lactato a través de la lactato deshidrogenada, lo que requiere el consumo de NADH ($\text{NADH} \rightarrow \text{NAD}^+$). Por tanto, la actividad de la PKM2 puede medirse indirectamente mediante el control del consumo de NADH a través de, por ejemplo, ensayos de fluorescencia. Asimismo, la actividad de la enzima PKM2 puede controlarse directamente a través de la medición de la producción de ATP, ya que el ATP se produce cuando el fosfoenolpiruvato se convierte en piruvato. Los métodos para controlar la cantidad de sustrato en una mezcla de reacción incluyen, por ejemplo, absorbancia, fluorescencia, dispersión de Raman, fosforescencia, luminiscencia, ensayos de luciferasa y radioactividad.

El procedimiento de detección requiere la presencia de componentes específicos en la mezcla de reacción. Los componentes utilizados en el ensayo incluyen, por ejemplo, un nucleósido difosfato (por ejemplo, ADP), fosfoenolpiruvato, NADH, lactato deshidrogenasa, FBP, un agente reductor (por ejemplo, ditiotreitól), un detergente (por ejemplo, Brij 35), glicerol y un solvente (por ejemplo, DMSO). Las condiciones de reacción ejemplares se encuentran en la tabla 1.

Tabla 1

Componente de condición de reacción	Cantidad en el ensayo de activación
ADP	0.1 a 5.0 mM
Fosfoenolpiruvato	0.1 a 5.0 mM
NADH	10 a 1000 μM
Lactato deshidrogenasa	0.1 a 10 unidades
Fructosa-1,6-bisfosfato	0
DTT	0.1 a 50 mM
Brij 35	0.01 a 1%

Componente de condición de reacción	Cantidad en el ensayo de activación
Glicerol	0.1 a 10%
Piruvato quinasa M2 (utilizada para la detección)	1 a 100 pg
DMSO	1 a 10%

5 Los compuestos útiles como activadores de PKM2 son los que demuestran especificidad y activación de la enzima PKM2 en la ausencia de FBP a un nivel mayor a un 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 99 o un 100% en la presencia de FBP. Además, los compuestos pueden evaluarse en la presencia o ausencia de un péptido de fosfotirosina. El péptido de fosfotirosina que se une a la PKM2 conduce a la disociación de FBP de la PKM2 y a cambios conformacionales de PKM2 desde una forma activa, tetramérica hasta una forma inactiva. Los compuestos que se unen a PKM2 y bloquean la enzima en la conformación activa incluso en la presencia de un péptido de fosfotirosina llevarán a la pérdida del control alostérico de PKM2 necesario para derivar los intermedios bioquímicos desde la glicólisis a la biosíntesis de otros intermedios. Esto, a su vez, conducirá a la inhibición del crecimiento de las células cancerígenas, las células inmunes activadas y las células grasas.

Métodos de tratamiento

15 En una realización, se proporciona un método para tratar o prevenir una enfermedad, una afección o un trastorno como se describe en la presente (por ejemplo, tratar) que comprende administrar un compuesto, una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto o composición farmacéutica que comprende un compuesto descrito en la presente (por ejemplo, un compuesto de fórmula (I), (II) o en la figura 1).

Los compuestos y composiciones descritas en la presente pueden administrarse a las células en cultivo, por ejemplo, *in vitro* o *ex vivo* o a un individuo, por ejemplo, *in vivo*, para tratar, prevenir y/o diagnosticar una variedad de trastornos que incluyen los descritos a continuación.

20 Como se utiliza en la presente, el término “tratar” o “tratamiento” se define como la aplicación o administración de un compuesto, solo o en combinación con un segundo agente terapéutico a un individuo, por ejemplo, un paciente o la aplicación o administración del compuesto a un tejido o célula aislada, por ejemplo, línea celular, de un individuo, por ejemplo, un paciente, que presenta un trastorno (por ejemplo, un trastorno como se describe en la presente), un síntoma de un trastorno, con el propósito de curar, sanar, mitigar, aliviar, alterar, remediar, mejorar o afectar el trastorno o uno o más síntomas del trastorno.

25 Como se utiliza en la presente, una cantidad de un compuesto eficaz para tratar un trastorno o una “cantidad terapéuticamente eficaz” se refiere a una cantidad de un compuesto que es eficaz, tras la administración de una dosis unitaria o múltiple a un individuo, en el tratamiento de una célula o en la curación, mitigación, alivio o mejora de un individuo con un trastorno fuera del esperado en la ausencia de dicho tratamiento.

30 Como se utiliza en la presente, el término “prevenir” se define como la aplicación o administración de un compuesto, solo o en combinación con un segundo agente terapéutico a un individuo, por ejemplo, un paciente o la aplicación o administración del compuesto a un tejido o célula aislada, por ejemplo, línea celular, de un individuo, por ejemplo, un paciente, que presenta una predisposición a un trastorno, con el propósito de prevenir la ocurrencia de al menos un síntoma del trastorno o para retrasar el comienzo de al menos un síntoma del trastorno.

35 Como se utiliza en la presente, una cantidad de un compuesto eficaz para prevenir un trastorno o una “cantidad profilácticamente eficaz” del compuesto se refiere a una cantidad eficaz, tras la administración de una dosis unitaria o múltiple a un individuo, en la prevención o retraso de la ocurrencia del comienzo o recurrencia de un trastorno o un síntoma del trastorno.

40 Como se utiliza en la presente, el término “individuo” pretende incluir animales humanos y no humanos. Los individuos humanos ejemplares incluyen un paciente humano que presenta un trastorno, por ejemplo, un trastorno descrito en la presente o un individuo normal. El término “animales no humanos” incluye todos los vertebrados, por ejemplo, no mamíferos (como gallinas, anfibios, reptiles) y mamíferos, como primates no humanos, animales domesticados y/o agriculturalmente útiles, por ejemplo, ovejas, perros, gatos, vacas, cerdos, etc.

Trastornos neoplásicos

Un compuesto o composición descrito en la presente puede utilizarse para tratar un trastorno neoplásico. El “trastorno neoplásico” es una enfermedad o trastorno caracterizado por células que tienen la capacidad de un crecimiento o reproducción autónoma, por ejemplo, un estado o condición anormal caracterizada por el crecimiento celular proliferativo. Los trastornos neoplásicos ejemplares incluyen: carcinoma, sarcoma, trastornos metastásicos (por ejemplo, tumores que tienen origen en la próstata, colon, pulmón, mama e hígado), trastornos neoplásicos hematopoyéticos, por ejemplo, leucemias, tumores metastáticos. Los cánceres dominantes incluyen: cánceres de mama, próstata, colon, pulmón, hígado y pancreáticos. El tratamiento con el compuesto puede realizarse con una cantidad eficaz para mitigar al menos un síntoma del trastorno neoplásico, por ejemplo, proliferación celular reducida, masa tumoral reducida, etc.

Los métodos divulgados son útiles en la prevención y tratamiento del cáncer, que incluyen, por ejemplo, tumores sólidos, tumores de tejido blando y su metástasis. Los métodos divulgados también son útiles para el tratamiento de cánceres no sólidos. Los tumores sólidos ejemplares incluyen malignidades (por ejemplo, sarcomas, adenocarcinomas y carcinomas) de varios sistemas de órganos, como los de pulmón, de mama, linfoides, gastrointestinales (por ejemplo, colon) y genitourinario (por ejemplo, tumores renales, uroteliales o testiculares) tractos, farinje, próstata y ovarios. Los adenocarcinomas ejemplares incluyen cánceres colorectales, carcinoma de células renales, cáncer de hígado, carcinoma de pulmón no microcítico y cáncer del intestino delgado.

Sin restringirse con ninguna consideración teórica, los solicitantes creen que los niveles de PKM2 alterados caracterizan un subconjunto de todos los tipos de cánceres, sin tener en cuenta su naturaleza celular o su ubicación en el cuerpo. Por consiguiente, los compuestos y métodos divulgados en la presente son útiles para tratar cualquier tipo de cáncer que se caracterice por niveles alterados de PKM2.

Terapias de combinación contra el cáncer

En algunas realizaciones, un compuesto descrito en la presente se administra junto con uno o más tratamientos contra el cáncer adicionales. Los tratamientos contra el cáncer ejemplares incluyen, por ejemplo: quimioterapia, terapias dirigidas como terapias con anticuerpos, inmunoterapia y terapia hormonal. Los ejemplos de cada uno de estos tratamientos se proporcionan a continuación.

Quimioterapia

En algunas realizaciones, el compuesto descrito en la presente se administra con una o más quimioterapias. La quimioterapia es el tratamiento contra el cáncer con fármacos que pueden destruir las células cancerígenas. “Quimioterapia” generalmente se refiere a fármacos citotóxicos que afectan rápidamente las células en división en general, en contraste con la terapia dirigida. Los fármacos de la quimioterapia interfieren en la división celular en varias formas posibles, por ejemplo, con duplicación de ADN o mediante la separación de cromosomas recién formados. La mayoría de las formas de quimioterapia se dirigen a todas las células que se dividen rápidamente y no son específicas para las células cancerígenas, a pesar de que algún grado de especificidad puede provenir de la incapacidad de muchas células cancerígenas de reparar el daño del ADN, mientras que las células normales generalmente pueden hacerlo.

Los ejemplos de agentes quimioterapéuticos utilizados en la terapia contra el cáncer incluyen, por ejemplo, antimetabolitos (por ejemplo, ácido fólico, purina y derivados de pirimidina) y agentes de alquilación (por ejemplo, mostazas de nitrógeno, nitrosoureas, platino, alquil sulfonatos, hidrazinas, triazenos, aziridinas, venenos del huso mitótico, agentes citotóxicos, inhibidores de topoisomerasa y otros). Los agentes ejemplares incluyen Aclarubicina, Actinomicina, Alitretinón, Altretamina, Aminopterina, Ácido aminolevulínico, Amrubicina, Amsacrina, Anagrelida, Trióxido arsénico, Asparaginasa, Atrasentano, Belotecano, Bexaroteno, Bendamustina, Bleomicina, Bortezomib, Busulfano, Camptotecina, Capecitabina, Carboplatina, Carboquona, Carmofur, Carmustina, Celecoxib, Clorambucil, Clormetina, Cisplatina, Cladribina, Clofarabina, Crisantaspasa, Ciclofosfamida, Citarabina, Dacarbazina, Dactinomicina, Daunorubicina, Decitabina, Demecolcina, Docetaxel, Doxorubicina, Efaproxiral, Elesclomol, Elsamitrucina, Enocitabina, Epirubicina, Estramustina, Etoposida, Floxuridina, Fludarabina, Fluorouracil (5FU), Fotemustina, Gemcitabina, implantes de Gliadel, Hidroxicarbamida, Hidroxiurea, Idarubicina, Ifosfamida, Irinotecano, Irofulven, Ixabepilona, Larotaxel, Leucovorina, Doxorubicina Liposomal, Daunorubicina Liposomal, Lonidamina, Lomustina, Lucantona, Manosulfano, Masoprocol, Melfalano, Mercaptopurina, Mesna, Metotrexato, Metil aminolevulinato, Mitobronitol, Mitoguazona, Mitotano, Mitomicina, Mitoxantrona, Nedaplatino, Nimustina, Oblimersen, Omacetaxina, Ortataxel, Oxaliplatina, Paclitaxel, Pegaspargasa, Pemetrexed, Pentostatina, Pirarubicina, Pixantrona, Plicamicina, Porfimer sodio, Prednimustina, Procarbazina, Raltitrexed, Ranimustina, Rubitecano, Sapacitabina, Semustina, Sitimageno ceradenovec, Satraplatina, Estreptozocina, Talaporfina, Tegafur-uracilo, Temoporfina, Temozolomida, Teniposida, Tesetaxel, Testolactona, Tetranitrato, Tiotepa, Tiazofurina, Tioguanina, Tipifarnib, Topotecán, Trabectedina, Triaziquona, Trietilenmelamina, Triplatin, Tretinoína, Treosulfán, Trofosfamida,

Uramustina, Valrubicina, Verteporfina, Vinblastina, Vincristina, Vindesina, Vinflunina, Vinorelbina, Vorinostat, Zorubicina y otros agentes citostáticos o citotóxicos descritos en la presente.

5 Debido a que algunos fármacos funcionan mejor juntos que solos, con frecuencia dos o más fármacos se administran al mismo tiempo. A menudo, dos o más agentes quimioterapéuticos se utilizan como quimioterapia de combinación. En algunas realizaciones, los agentes quimioterapéuticos (incluida la quimioterapia de combinación) pueden utilizarse en combinación con un compuesto descrito en la presente.

Terapia dirigida

10 En algunas realizaciones, el compuesto descrito en la presente se administra con una o más terapias dirigidas. La terapia dirigida constituye el uso de agentes específicos para las proteínas desreguladas de las células cancerígenas. Los fármacos de terapia dirigida de molécula pequeña generalmente son inhibidores de los dominios enzimáticos en proteínas mutadas, sobreexpresadas o de otro modo críticas dentro de la célula cancerígena. Los ejemplos destacados son los inhibidores de tirosina quinasa como axitinib, bosutinib, cediranib, dasatinib, erlotinib, imatinib, gefitinib, lapatinib, lestaurtinib, nilotinib, semaxanib, sorafenib, sunitinib y vandetanib y también inhibidores de quinasa dependientes de ciclina como alvocidib y seliciclib. La terapia con anticuerpos monoclonales es otra estrategia en la que el agente terapéutico es un anticuerpo que se une específicamente a una proteína en la superficie de las células cancerígenas. Los ejemplos incluyen el anticuerpo anti-HER2/neu trastuzumab (HERCEPTIN®) utilizado generalmente en el cáncer de mama y el anticuerpo anti-CD20 rituximab y tositumomab utilizado generalmente en una variedad de malignidades de las células B. Otros anticuerpos ejemplares incluyen Cetuximab, Panitumumab, Trastuzumab, Alemtuzumab, Bevacizumab, Edrecolomab y Gemtuzumab. Las proteínas de fusión ejemplares incluyen Aflibercept y Denileukin difitox. En algunas realizaciones, la terapia dirigida puede utilizarse en combinación con un compuesto descrito en la presente.

25 La terapia dirigida también puede implicar pequeños péptidos como “dispositivos buscadores de blancos” que pueden unirse a los receptores de la superficie celular o afectar la matriz extracelular que rodea el tumor. Los radionucleótidos que se unen a estos péptidos (por ejemplo, RGD) con el tiempo matan las células cancerígenas si el nucleótido se desintegra en las inmediaciones de la célula. Un ejemplo de dicha terapia incluye BEXXAR®.

Inmunoterapia

30 En algunas realizaciones, el compuesto descrito en la presente se administra con una o más inmunoterapias. La inmunoterapia contra el cáncer se refiere a un conjunto diverso de estrategias terapéuticas diseñadas para inducir el propio sistema autoinmune del paciente para luchar contra el tumor. Los métodos contemporáneos para generar una respuesta inmune contra los tumores incluyen inmunoterapia intravesicular con BCG para el cáncer de vejiga superficial y el uso de interferones y otras citocinas para inducir una respuesta inmune en pacientes que presentan carcinoma y melanoma de células renales.

35 El trasplante de células madre hematopoyéticas alogénicas puede considerarse una forma de inmunoterapia, ya que las células inmunes del donante con frecuencia atacan el tumor en un efecto injerto contra tumor. En algunas realizaciones, la inmunoterapia puede utilizarse en combinación con un compuesto descrito en la presente.

Terapia hormonal

40 En algunas realizaciones, el compuesto descrito en la presente se administra con una o más terapias hormonales. El crecimiento de algunos cánceres puede inhibirse mediante la administración o bloqueo de ciertas hormonas. Los ejemplos comunes de tumores sensibles a hormonas incluyen ciertos tipos de cánceres de mama y próstata. La eliminación o bloqueo de estrógeno o testosterona es con frecuencia un tratamiento adicional importante. En ciertos cánceres, la administración de agonistas de hormonas, como progestógenos puede ser terapéuticamente beneficiosa. En algunas realizaciones, los agentes de terapia hormonal pueden utilizarse en combinación con un compuesto descrito en la presente.

Obesidad y trastornos de las grasas

45 Un compuesto o composición descritos en la presente puede utilizarse para tratar o prevenir la obesidad, por ejemplo, en un individuo humano, por ejemplo, un niño o un adulto. “Obesidad” se refiere a una afección en la que un individuo tiene un índice de masa corporal mayor o igual a 30. Muchos compuestos descritos en la presente pueden utilizarse para tratar o prevenir una afección de sobrepeso. “Sobrepeso” se refiere a una afección en la que un individuo tiene un índice de masa corporal mayor o igual a 25.0. El índice de masa corporal (BMI) y otras definiciones son de conformidad con las directrices clínicas del Instituto Nacional de Salud acerca de la identificación, evaluación y tratamiento del sobrepeso y la obesidad en adultos (1998). El tratamiento con el compuesto puede ser en una cantidad eficaz para alterar el peso del individuo, por ejemplo, en al menos un 2, 5, 7,

10, 12, 15, 20, 25, 30, 25, 40, 45, 50 o un 55%. El tratamiento con un compuesto puede ser en una cantidad eficaz para reducir el índice de masa corporal del individuo, por ejemplo, a menos de 30, 28, 27, 25, 22, 20 o 18. Los compuestos pueden utilizarse para tratar o prevenir la ganancia de peso aberrante o inadecuada, la velocidad metabólica o depósito de las grasas, por ejemplo, anorexia, bulimia, obesidad, diabetes o hiperlipidemia (por ejemplo, triglicéridos elevados y/o colesterol elevado), así como trastornos del metabolismo de las grasas o los lípidos.

Un compuesto o composición descritos en la presente puede administrarse para tratar la obesidad asociada con el síndrome de Prader-Willi (PWS). El PWS es un trastorno genético asociado con la obesidad (por ejemplo, obesidad mórbida).

Un compuesto o composición descritos en la presente puede utilizarse para reducir la grasa corporal, prevenir el aumento de la grasa corporal, reducir el colesterol (por ejemplo, colesterol total y/o relaciones del colesterol total con respecto al colesterol HDL) y/o reducir el apetito en individuos que presentan PWS asociado con la obesidad y/o reducir las comorbilidades como la diabetes, enfermedad cardiovascular y accidentes cardiovasculares.

Composiciones y vías de administración

Las composiciones descritas en la presente incluyen los compuestos descritos en la presente (por ejemplo, un compuesto descrito en la presente) así como agentes terapéuticos adicionales, si estuvieran presentes, en cantidades eficaces para lograr una modulación de la enfermedad o síntomas de la enfermedad, que incluyen los descritos en la presente.

El término "portador o adyuvante farmacéuticamente aceptable" se refiere a un portador o adyuvante que puede administrarse a un paciente, junto con un compuesto proporcionado en la presente y que no destruye su actividad farmacológica y no es tóxico cuando se administra en dosis suficientes para administrar una cantidad terapéutica del compuesto.

Los portadores, adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables que pueden utilizarse en las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente incluyen, a modo no taxativo, intercambiadores de iones, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, sistemas de administración autoemulsionantes (SEDDS) como d- α -tocoferol polietilenglicol 1000 succinato, tensioactivos utilizados en formas de dosificación farmacéuticas como Tweens u otras matrices de administración poliméricas similares, proteínas de suero, como albúmina de suero humano, sustancias de tamponación como fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato de potasio, mezclas parciales de glicéridos de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, como sulfato de protamina, fosfato de hidrógeno de disodio, fosfato de hidrógeno de potasio, cloruro de sodio, sales de zinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinil pirrolidona, sustancias a base de celulosa, polietilenglicol, carboximetilcelulosa de sodio, poliacrilatos, ceras, polímeros de bloque de polietileno-polioxipropileno, polietilenglicol y lanolina. Las ciclodextrinas como α -, β - y γ -ciclodextrina o derivados modificados químicamente como hidroxialquilciclodextrinas, que incluyen 2- y 3-hidroxipropil- β -ciclodextrinas u otros derivados solubilizados también pueden utilizarse de forma ventajosa para mejorar la administración de los compuestos de las fórmulas descritas en la presente.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente pueden administrarse oralmente, parenteralmente, mediante pulverización por inhalación, tópicamente, rectalmente, nasalmente, bucalmente, vaginalmente o mediante una reserva implantada, preferentemente mediante administración oral o administración por inyección. Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente pueden contener cualesquiera portadores, adyuvantes o vehículos convencionales no tóxicos farmacéuticamente aceptables. En algunos casos, el pH de la formulación puede ajustarse con ácidos, bases o tampones farmacéuticamente aceptables, para mejorar la estabilidad del compuesto formulado o su forma de administración. El término parenteral como se utiliza en la presente incluye técnicas de inyección o infusión subcutánea, intracutánea, intravenosa, intramuscular, intraarticular, intraarterial, intrasinovial, intraesternal, intratecal, intralesional e intracraneal.

Las composiciones farmacéuticas pueden encontrarse en la forma de una preparación inyectable estéril, por ejemplo, como una suspensión acuosa u oleaginosas inyectable estéril. Esta suspensión puede formularse de conformidad con técnicas conocidas en la técnica mediante el uso de agentes de dispersión o humectantes adecuados (como, por ejemplo, Tween 80) y agentes de suspensión. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución inyectable estéril o una suspensión en un diluyente o solvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y solventes farmacéuticamente aceptables que pueden emplearse se encuentran el manitol, agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro de sodio. Además, los aceites no volátiles estériles se emplean convencionalmente como un solvente o medio de suspensión. A estos efectos, puede utilizarse cualquier aceite no volátil suave que incluye mono o diglicéridos sintéticos. Los ácidos grasos, como el ácido oleico y sus derivados glicéridos son útiles en la preparación de inyectables, como lo son los aceites naturales farmacéuticamente aceptables, como aceite de oliva, aceite de ricino,

especialmente en sus versiones polietoxiladas. Estas soluciones o suspensiones oleosas también pueden contener un diluyente o dispersante de alcohol de cadena larga o carboximetil celulosa o agentes de dispersión similares que se utilizan comúnmente en la formulación de formas de dosificación farmacéuticamente aceptables como emulsiones y/o suspensiones. También pueden utilizarse otros tensioactivos utilizados comúnmente como Tween o Span y/u otros agentes emulsionantes similares o mejoradores de biodisponibilidad que se utilizan comúnmente en la fabricación de formas de dosificación sólidas, líquidas u otras farmacéuticamente aceptables a los efectos de la formulación.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente pueden administrarse oralmente en cualquier forma de dosificación oral aceptable que incluye, a modo no taxativo, cápsulas, comprimidos, emulsiones y suspensiones, dispersiones y soluciones acuosas. En el caso de los comprimidos para uso oral, los portadores comúnmente utilizados incluyen lactosa y almidón de maíz. Los agentes lubricantes como el estearato de magnesio también se agregan generalmente. Para la administración oral en forma de cápsula, los diluyentes útiles incluyen lactosa y almidón de maíz seco. Cuando las suspensiones y/o emulsiones acuosas se administran oralmente, el ingrediente activo puede suspenderse o disolverse en una fase oleosa y se combina con agentes emulsionantes y/o de suspensión. Si se desea, pueden agregarse ciertos agentes endulzantes y/o saborizantes y/o colorantes.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente también pueden administrarse en la forma de supositorios para la administración rectal. Estas composiciones pueden prepararse mediante la mezcla de un compuesto proporcionado en la presente con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a temperatura ambiente pero líquido a temperatura rectal y por consiguiente se fundirá en el recto para liberar los componentes activos. Tales materiales incluyen, a modo no taxativo, manteca de cacao, cera de abeja y polietilenglicoles.

La administración tópica de las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente es útil cuando el tratamiento deseado implica áreas u órganos fácilmente accesibles mediante aplicación tópica. Para la aplicación tópica a la piel, la composición farmacéutica debe formularse con un ungüento adecuado que contiene los componentes activos suspendidos o disueltos en un portador. Los portadores para la administración tópica de los compuestos proporcionados en la presente incluyen, a modo no taxativo, aceite mineral, petróleo líquido, petróleo blanco, propilenglicol, compuesto de polioxietileno y polioxipropileno, cera emulsificante y agua. De forma alternativa, la composición farmacéutica puede formularse con una loción o crema adecuada que contiene el compuesto activo suspendido o disuelto en un portador con agentes emulsionantes adecuados. Los portadores adecuados incluyen, a modo no taxativo, aceite mineral, monoestearato de sorbitán, polisorbato 60, cera de ésteres cetílicos, alcohol de cetearilo, 2-octildodecanol, alcohol bencílico y agua. Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente también pueden aplicarse al tracto intestinal inferior mediante una formulación de supositorio rectal o en una formulación de enema adecuada. También se incluyen los parches tópicamente transdérmicos.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente pueden administrarse mediante aerosol nasal o inhalación. Tales composiciones se preparan de conformidad con las técnicas bien conocidas en la técnica de la formulación farmacéutica y pueden prepararse como soluciones salinas, que emplean alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, promotores de absorción para mejorar la biodisponibilidad, fluorocarbonos y/u otros agentes solubilizantes o dispersantes conocidos en la técnica.

Cuando las composiciones proporcionadas en la presente comprenden una combinación de un compuesto de las fórmulas descritas en la presente y uno o más agentes terapéuticos o profilácticos adicionales, tanto el compuesto como el agente adicional debe encontrarse presente en niveles de dosificación de entre un 1 y un 100% y más preferentemente entre aproximadamente un 5 y un 95% de la dosis administrada normalmente en un régimen de monoterapia. Los agentes adicionales pueden administrarse separadamente, como parte de un régimen de múltiples dosis, a partir de los compuestos proporcionados en la presente. De forma alternativa, dichos agentes pueden ser parte de una forma de dosificación unitaria, mezclada junto con los compuestos proporcionados en la presente en una única composición.

Los compuestos descritos en la presente pueden, por ejemplo, administrarse mediante inyección, intravenosamente, intraarterialmente, subdermalmente, intraperitonealmente, intramuscularmente o subcutáneamente; u oralmente, bucalmente, nasalmente, transmucosalmente, tópicamente, en una preparación oftálmica o mediante inhalación, con una dosis que varía de aproximadamente 0.5 a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal, alternativamente dosis entre 1 mg y 1000 mg/dosis, cada 4 a 120 horas o de conformidad con los requisitos del fármaco particular. Los métodos de la presente contemplan la administración de una cantidad eficaz de un compuesto o una composición compuesta para lograr el efecto deseado o establecido. Típicamente, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente se administrarán de aproximadamente 1 a aproximadamente 6 veces al día o de forma alternativa como una infusión continua. Dicha administración puede utilizarse como una terapia crónica o aguda. La cantidad de ingrediente activo que puede combinarse con los materiales portadores para producir una forma de dosificación unitaria variará en función del huésped tratado y el modo de administración particular. Una preparación típica contendrá de aproximadamente un 5% a aproximadamente un 95% de compuesto activo (p/p). De

forma alternativa, tales preparaciones contienen de aproximadamente un 20% a aproximadamente un 80% de compuesto activo.

5 Pueden requerirse dosis inferiores o superiores a las establecidas anteriormente. Los regímenes de dosificación y tratamiento específicos para cualquier paciente particular dependerán de una variedad de factores, que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la edad, el peso corporal, el estado de salud general, el sexo, la dieta, el tiempo de administración, la velocidad de excreción, la combinación de fármacos, la seriedad y el transcurso de la enfermedad, afección o síntomas, la predisposición del paciente a la enfermedad, afección o síntomas y la opinión del médico tratante.

10 Tras la mejora de la afección del paciente, puede administrarse una dosis de mantenimiento de un compuesto, composición o combinación proporcionada en la presente si fuera necesario. Posteriormente, la dosis o frecuencia de administración o ambas puede reducirse, como una función de los síntomas, a un nivel en el cual la afección mejorada se retiene cuando los síntomas se aliviaron a un nivel deseado. No obstante, los pacientes pueden requerir un tratamiento intermitente a largo plazo tras cualquier recurrencia de los síntomas de la enfermedad.

Selección y control del paciente

15 Los compuestos descritos en la presente pueden modular la PKM2. Por consiguiente, un paciente y/o individuo puede seleccionarse para el tratamiento mediante el uso de un compuesto descrito en la presente primero mediante la evaluación del paciente y/o individuo para determinar si el individuo necesita la modulación de la PKM2 y si se determinó que el individuo necesita la modulación de la PKM2 entonces se administra al individuo el compuesto descrito en la presente.

20 Puede evaluarse si el individuo necesita la modulación de la PKM2 mediante el uso de los métodos conocidos en la técnica, por ejemplo, mediante la medición de la presencia y/o actividad de la PKM2 en el paciente. En algunas realizaciones, la actividad y/o el nivel de PKM2 se evalúan en el cáncer.

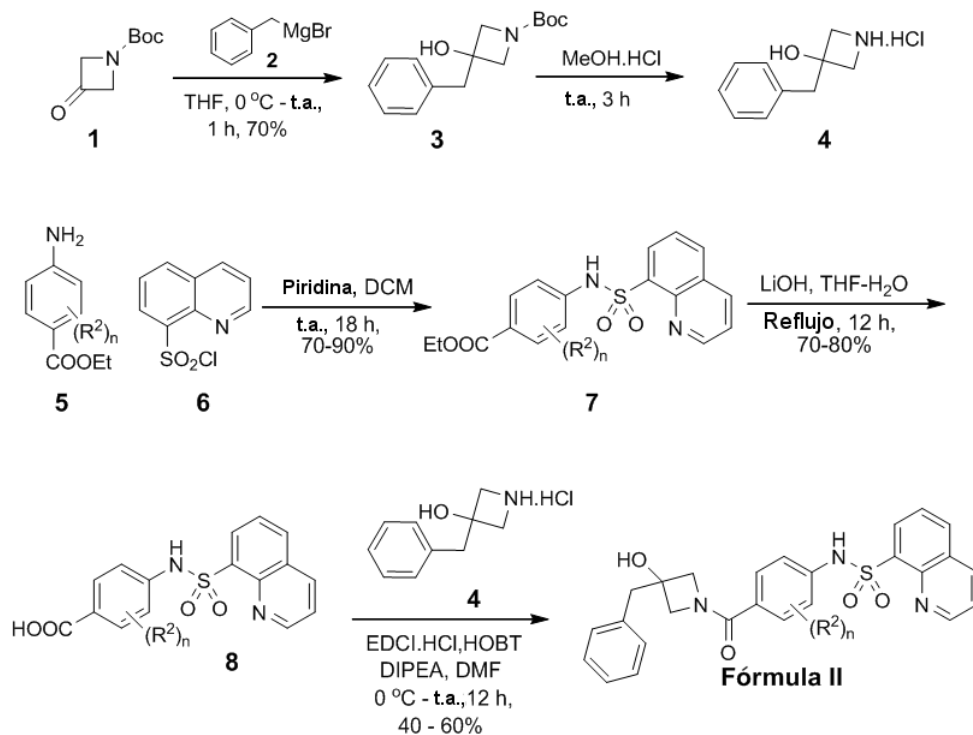
25 El paciente que recibe el compuesto descrito en la presente puede controlarse, por ejemplo, para la mejora de la afección y/o efectos adversos. La mejora de la afección del paciente puede evaluarse, por ejemplo, mediante el control del crecimiento, ausencia de crecimiento o regresión del cáncer (por ejemplo, un tumor). En algunas realizaciones, el paciente se evalúa mediante el uso de un ensayo radiológico o la evaluación de los parámetros hemolíticos.

EJEMPLOS

Ejemplo 1. Síntesis de los compuestos de Fórmula II, donde R^{1a} es bencilo R^{1b} y es hidroxilo o metoxi.

30 Los compuestos de Fórmula II, donde R^{1a} es bencilo R^{1b} y es hidroxilo o metoxi se producen mediante el Esquema 1 como se indica a continuación:

Esquema 1:



5 Procedimiento para la preparación de 3-bencil-3-hidroxiacetidina-1-carboxilato de terc-butilo (**3**): se disolvió 1-Boc-3-azetidinona (**1**) (2.0 gm, 11.68 mmol) en THF seco (20 ml) bajo nitrógeno y se enfrió a 0 °C. Posteriormente, la solución se agregó a solución 2.0 M de bromuro de bencilo magnesio (**2**) en THF (8.76 ml, 17.52 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La evolución de la reacción se controló mediante TLC. La reacción se inactivó mediante la adición de solución de cloruro de amonio saturado y se extrajo acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar el compuesto **3** (2.15 gm, 70%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.40 (s, 9H), 2.25 (s, 2H), 4.00 (d, 2H), 4.35 (d, 2H), 6.05 (s, 1H), 7.18 (m, 3H), 7.25 (d, 2H); MS: m/z 263.90 (M+)⁺.

15 Procedimiento para la preparación de hidrocloreto de 3-bencilazetidin-3-ol (**4**): se recogió 3-bencil-3-hidroxiacetidina-1-carboxilato de terc-butilo **3** (2.0 gm, 7.59 mmol) en un recipiente de fondo redondo, se agregó HCl metanólico (25 mL, 20%) y se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. Una vez finalizada la reacción (controlada mediante TLC), el solvente se eliminó al vacío para obtener un sólido blanco como un producto bruto. El producto en bruto se lavó con acetato de etilo repetidamente y se secó bien para obtener el compuesto **4** como un sólido blanco (1.36 gm, 90%) que se utilizó sin purificación adicional.

20 Procedimiento general para la preparación del compuesto **7**: a una solución agitada de amina **5** (30.16 mmol) en una mezcla 1:1 de DCM-piridina (50+50 ml) se agregó cloruro de quinolina-8-sulfonilo (**6**) (8.24 g, 36.19 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se completó (controlada mediante TLC), la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (150 ml), se lavó con agua (3 x 50 mL), solución de HCl 1N (3 x 50 ml) y salmuera (50 ml). Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el producto en bruto. El producto bruto se destiló junto con tolueno para eliminar los restos de piridina y se secó para obtener éster (**7**) (70-90%) como un sólido blancuzco. Este producto se utilizó como tal en la etapa siguiente sin purificación adicional.

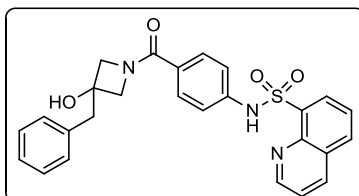
25 Procedimiento general para la preparación del compuesto **8**: a una solución agitada de éster **7** (10.05 mmol) en una mezcla de THF-agua (50 + 50 ml) se agregó LiOH (2.11 g, 50.25 mmol) y la solución resultante se sometió a reflujo durante la noche. Una vez finalizada la reacción (controlada mediante TLC), la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml) y posteriormente se acidificó con HCl diluido. La suspensión resultante se filtró y el residuo se destiló junto con tolueno. El producto se secó al vacío para obtener ácido carboxílico **8** (70-80%) como un sólido blancuzco.

30 Procedimiento general para compuestos de Fórmula II, donde R^{1a} es bencilo R^{1b} es hidroxilo o metoxi: a una solución agitada del ácido carboxílico **8** (0.61 mmol) en DMF a 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno, se agregaron EDCI (0.129 gm, 0.671 mmol), HOBT (0.91 gm, 0.671 mmol) y DIPEA (0.31 ml, 1.83 mmol) y la solución resultante se agitó

ES 2 564 952 T3

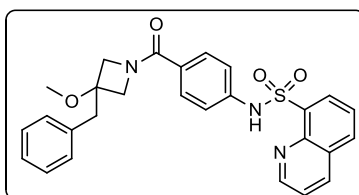
5 a temperatura ambiente durante 30 min. Se agregó hidrocloreuro de amina **4** (0.61 mmol) a 0 °C y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Una vez finalizada la reacción (controlada mediante TLC), la mezcla de reacción se vertió en HCl 1.0 M y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con NaHCO₃ sat. ac., se secó sobre NaSO₄ y se filtró. El solvente se eliminó mediante evaporación rotatoria y el producto se aisló mediante cromatografía sobre gel de sílice (60-120 gel de sílice, MeOH 2%-DCM) o HPLC preparativa para proporcionar el compuesto amida final (40-60%) como un sólido blancuzco.

Compuesto 101: *N*-(4-(3-bencil-3-hidroxiazetidina-1-carbonil)fenil)quinolina-8-sulfonamida:



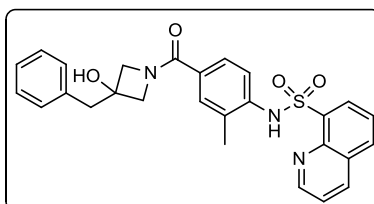
10 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 2.2 (dd, 3H), 4.1-4.2 (dd, 2H), 4.5 (d, 1H), 4.8 (d, 1H), 6.1 (s, 1H), 7.16-7.4 (m, 5H), 7.37-7.57 (m, 3H), 7.79-7.84 (m, 2H), 8.2-8.40 (m, 3H), 9.10 (d, 1H), 10.5 (s, 1H); HPLC de pureza: 96.0%; MS: m/z 474.0 (M+1)⁺.

Compuesto 105: *N*-(4-(3-bencil-3-metoxiazetidina-1-carbonil)fenil)quinolina-8-sulfonamida:



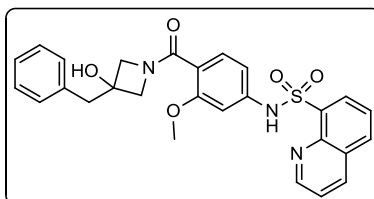
15 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 3.8 (s, 3H), 3.9 (s, 2H), 4.1 (s, 2H), 7.16-7.4 (m, 5H), 7.37-7.57 (m, 3H), 7.79-7.84 (m, 2H), 8.2-8.40 (m, 3H), 9.10 (d, 1H), 10.5 (s, 1H); HPLC de pureza: 97.0%; MS: m/z 488.1 (M+1)⁺.

Compuesto 131: *N*-(4-(3-bencil-3-hidroxiazetidina-1-carbonil)-2-metilfenil) quinolina-8-sulfonamida:



¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 2.1 (s, 3H), 2.2 (s, 2H), 2.6 (s, 2H), 2.7 (s, 2H), 7.16-7.4 (m, 5H), 7.37-7.57 (m, 3H), 7.79-7.84 (m, 2H), 8.2-8.40 (m, 3H), 9.10 (d, 1H), 10.5 (s, 1H); HPLC de pureza: 96.9%; MS: m/z 488.1 (M+1)⁺.

20 Compuesto 130: *N*-(4-(3-bencil-3-hidroxiazetidina-1-carbonil)-3-metoxifenil)quinolina-8-sulfonamida:

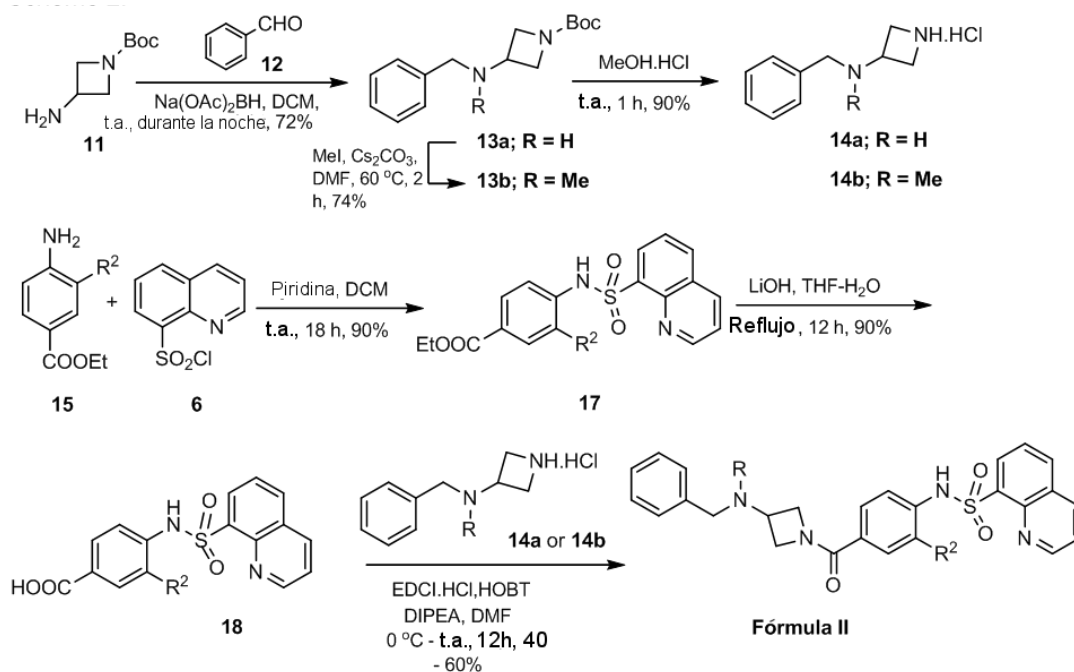


¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 2.2 (s, 2H), 2.6 (s, 2H), 2.7 (s, 2H), 3.9 (s, 3H), 7.16-7.4 (m, 5H), 7.37-7.57 (m, 3H), 7.79-7.84 (m, 2H), 8.2-8.40 (m, 3H), 9.10 (d, 1H), 10.5 (s, 1H); HPLC de pureza: 96.9%; MS: m/z 504.2 (M+1)⁺.

Ejemplo 2. Síntesis de los compuestos de Fórmula II donde R^{1a} es H y R^{1b} es -N(CH₃)-bencilo o -NH-bencilo.

Los compuestos de Fórmula II donde R^{1a} es H y R^{1b} es -N(CH₃)-bencilo o -NH-bencilo se producen de conformidad con el Esquema 2:

Esquema 2:



5

Procedimiento para la preparación de 3-(bencilamino)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (13a): 1-Boc-3-aminoacetidina (**11**) (2.2 gm, 12.78 mmol) se disolvió en DCM (20 ml) bajo nitrógeno y se enfrió a 0 °C. Posteriormente, la solución se agregó benzaldehído (**12**; 1.35 gm, 12.78 mmol) seguido de triacetoxiborohidruro de sodio (8.13 gm, 38.34 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La evolución de la reacción se siguió mediante TLC. Una vez finalizada la reacción, se inactivó mediante la adición de agua (5 ml) y se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar el compuesto (**13a**) (2.46 gm, 72%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.40 (s, 9H), 3.60 (m, 3H), 3.73 (s, 2H), 4.05 (m, 2H), 7.3 (m, 5H); MS: m/z 263.20 (M+1)⁺.

10

Procedimiento para la preparación de 3-(bencil(metil)amino)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (13b): a una solución de 3-(bencilamino)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (**13a**) (0.55 gm, 2.09 mmol) en DMF se agregó yoduro de metilo (0.26 ml, 4.18 mmol) y carbonato de cesio (1.36 gm, 4.18 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó hasta 60 °C y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (100 ml), se lavó con agua (3 x 25 ml), salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar el compuesto (**13b**) (2.46 gm, 72%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.40 (s, 9H), 3.40 (m, 5H), 4.00 (m, 2H), 4.20 (m, 2H), 5.2 (m, 1H), 7.50 (m, 3H), 7.70 (d, 2H); MS: m/z 277.10 (M+1)⁺.

20

Procedimiento general para desprotección N-Boc (14a & 14b): se recogió amina (13a o 13b) (2.0 gm) en un recipiente de fondo redondo y se agregó HCl metanólico (25 mL, 20%) y se agitó durante 1h a temperatura ambiente. Una vez finalizada la reacción (controlada mediante TLC), el solvente se eliminó al vacío para obtener un sólido blanco como un producto bruto. El producto en bruto se lavó con acetato de etilo repetidamente y se secó bien para obtener el compuesto **14a** o **14b**, respectivamente como un sólido blanco (90%) y se usó más adelante sin purificación.

25

Procedimiento general para la preparación del compuesto 17: a una solución agitada de amina 15 (30.16 mmol) en una mezcla 1:1 de DCM-piridina (50+50 ml) se agregó cloruro de quinolina-8-sulfonilo (**6**) (8.24 g, 36.19 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se completó (controlada mediante TLC), la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (150 ml), se lavó con agua (3 x 50 mL), solución 1N HCl (3 x 50 ml) y salmuera (50 ml). Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de

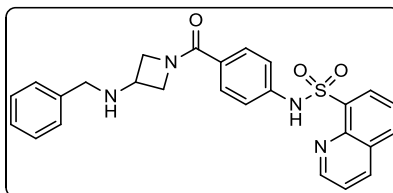
30

sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el producto en bruto. El producto bruto se destiló junto con tolueno para eliminar los restos de piridina y se secó para obtener el éster **17** (70-90%) como un sólido blancuzco. Este producto se utilizó como tal en la etapa siguiente sin purificación adicional.

5 Procedimiento general para la preparación del compuesto 18: a una solución agitada de éster **17** (10.05 mmol) en una mezcla de THF-agua (50 + 50 ml) se agregó LiOH (2.11 g, 50.25 mmol) y la solución resultante se sometió a reflujo durante la noche. Una vez finalizada la reacción (controlada mediante TLC), la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml) y posteriormente se acidificó con HCl diluido. La suspensión resultante se filtró y el residuo se destiló junto con tolueno. El producto se secó al vacío para obtener ácido carboxílico **18** (70-80%) como un sólido blancuzco.

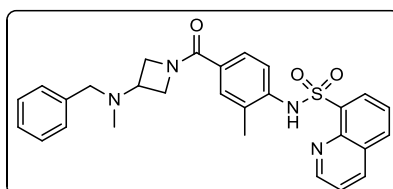
10 Procedimiento general para compuestos de Fórmula II donde R^{1a} es H y R^{1b} es -N(CH₃)-bencilo o **-NH-bencilo**: a una solución agitada del ácido carboxílico **18** (0.61 mmol) en DMF a 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno, se agregaron EDCI (0.129 gm, 0.671 mmol), HOBt (0.91 gm, 0.671 mmol) y DIPEA (0.31 ml, 1.83 mmol) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se agregó hidrocloreuro de amina **14a** o **14b** (0.61 mmol) a 0 °C y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Una vez finalizada la reacción (controlada mediante TLC), la mezcla de reacción se vertió en HCl 1.0 M y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con NaHCO₃ sat. ac., se secó sobre NaSO₄ y se filtró. El solvente se eliminó mediante evaporación rotatoria y el producto se aisló mediante cromatografía sobre gel de sílice (60-120 gel de sílice, MeOH 2%-DCM) o HPLC preparativa para proporcionar el compuesto final (50-60%) como un sólido blancuzco.

Compuesto 147: *N*-(4-(3-(bencilamino)azetidina-1-carbonil)fenil)quinolina-8-sulfonamida:



20 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.8-1.85 (m, 1H), 2.2 (dd, 2H), 2.6 (dd, 2H), 2.7 (s, 2H), 7.16-7.4 (m, 5H), 7.37-7.57 (m, 4H), 7.79-7.84 (m, 2H), 8.2-8.40 (m, 2H), 9.10 (d, 1H), 10.4 (s, 1H); HPLC de pureza: 96.9%; MS: m/z 473.1 (M+1)⁺.

Compuesto 109: *N*-(4-(3-(bencil(metil)amino)azetidina-1-carbonil)-2-metilfenil)quinolina-8-sulfonamida:

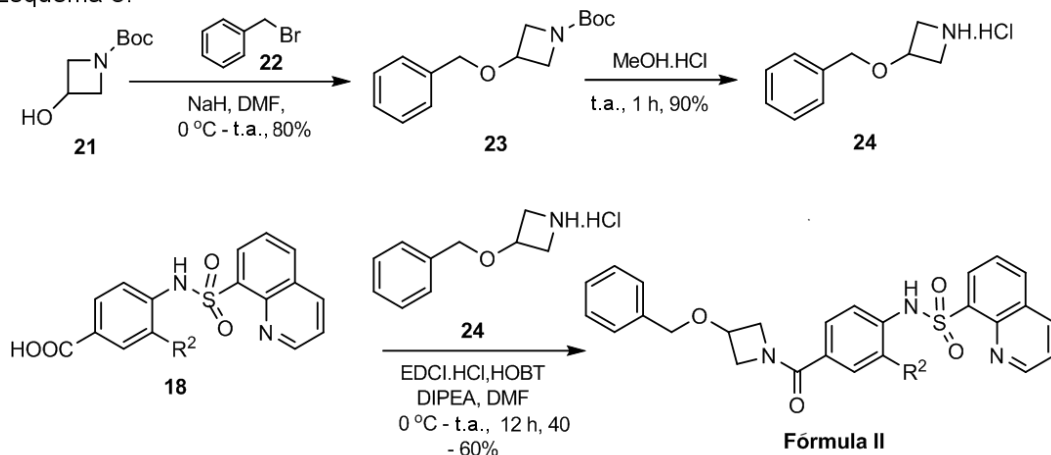


25 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.8-1.85 (m, 1H), 2.1 (s, 3H), 2.2 (dd, 2H), 2.6 (dd, 2H), 2.7 (s, 2H), 3.1 (s, 3H), 7.16-7.4 (m, 5H), 7.37-7.57 (m, 3H), 7.79-7.84 (m, 2H), 8.2-8.40 (m, 2H), 9.10 (d, 1H), 10.4 (s, 1H); HPLC de pureza: 96.9%; MS: m/z 488.1 (M+1)⁺.

Ejemplo 3. Síntesis de los compuestos de Fórmula II donde R^{1a} es hidrógeno y R^{1b} es -O-bencilo:

30 Los compuestos de Fórmula II donde R^{1a} es hidrógeno y R^{1b} es -O-bencilo se preparan de conformidad con el Esquema 3:

Esquema 3:



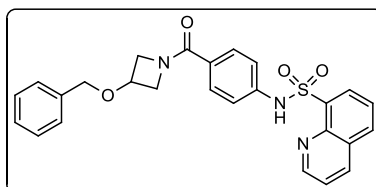
Procedimiento para la preparación de 3-(benciloxi)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (**23**): se disolvió 3-hidroxiazetidina-1-carboxilato de terc-butilo (**21**) (1 gm, 5.77 mmol) en DMF seco (15 ml) y se enfrió a 0 °C bajo nitrógeno y se agregó hidruro de sodio (0.35 gm, 8.66 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 30 min y se agregó bencilbromuro (**22**; 1.08 gm, 6.35 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. Una vez finalizada la reacción, se inactivó mediante la adición de solución de cloruro amonio sat. y se extrajo con éter. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó cromatografía en columna para proporcionar el compuesto **23** (1.21 gm, 80%).

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.4 (s, 9H), 3.65 (m, 2H), 4.00 (t, 2H), 4.30 (m, 1H), 4.40 (s, 2H), 7.35 (m, 5H); MS: m/z 264,20 ($M+1$) $^+$.

Procedimiento para la preparación de hidrocloreto de 3-(benciloxi)acetidina **24**: 3-(benciloxi)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo **23** (1.0 gm) se recogió en un recipiente de fondo redondo y se agregó HCl metanólico (15 mL, 20%) y se agitó durante 1h a temperatura ambiente. Una vez finalizada la reacción (controlada mediante TLC), el solvente se eliminó al vacío para obtener un sólido blanco como un producto bruto. El producto en bruto se lavó con acetato de etilo repetidamente y se secó bien para obtener el compuesto **24** como un sólido blanco (92%) y se usó más adelante sin purificación.

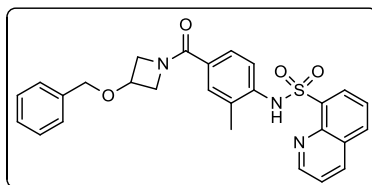
Procedimiento general para compuesto de Fórmula II donde R^{1a} es hidrógeno y R^{1b} es -O-bencilo: a una solución agitada del ácido carboxílico **18** (0.61 mmol) (que se preparó como en el Ejemplo 2) en DMF a 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno, se agregaron EDCI (0.129 gm, 0.671 mmol), HOBt (0.91 gm, 0.671 mmol) y DIPEA (0.31 ml, 1.83 mmol) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se agregó hidrocloreto de amina **24** (0.61 mmol) a 0 °C y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Una vez finalizada la reacción (controlada mediante TLC), la mezcla de reacción se vertió en HCl 1.0 M y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con NaHCO_3 sat. ac., se secó sobre NaSO_4 y se filtró. El solvente se eliminó mediante evaporación rotatoria y el producto se aisló mediante cromatografía sobre gel de sílice (60-120 gel de sílice, MeOH 2%-DCM) o HPLC preparativa para proporcionar el compuesto final (50-60%) como un sólido blancuzco.

Compuesto 108: *N*-(4-(3-(benciloxi)azetidina-1-carbonil)fenil)quinolina-8-sulfonamida:



^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 2.6 (s, 2H), 2.2 (dd, 2H), 4.1-4.2 (dd, 3H), 7.16-7.4 (m, 5H), 7.37-7.57 (m, 3H), 7.79-7.84 (m, 2H), 8.2-8.40 (m, 3H), 9.10 (d, 1H), 10.5 (s, 1H); HPLC de pureza: 98.9%; MS: m/z 474.1 ($M+1$) $^+$.

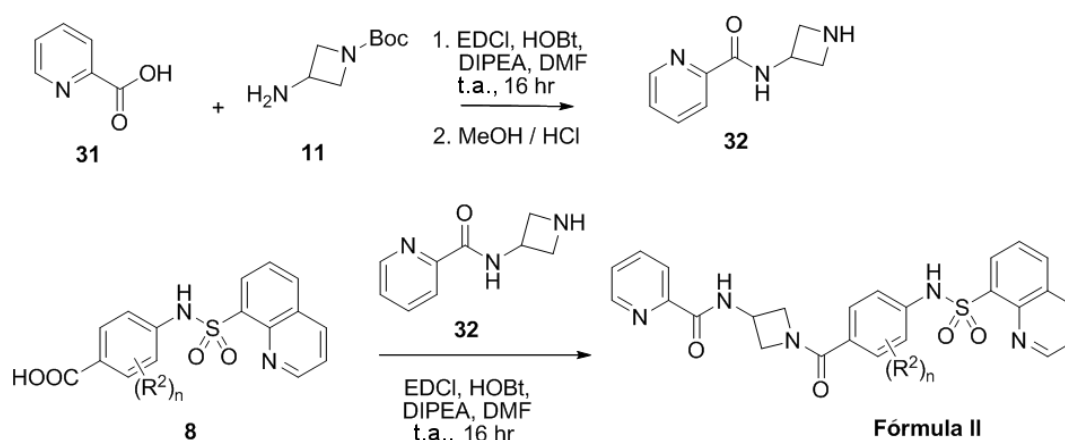
Compuesto 120: *N*-(4-(3-(benciloxi)azetidina-1-carbonil)-2-metilfenil)quinolina-8-sulfonamida:



^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 2.2 (s, 3H), 2.6 (s, 2H), 2.2 (dd, 2H), 4.1-4.2 (dd, 3H), 7.16-7.4 (m, 5H), 7.37-7.57 (m, 3H), 7.79-7.84 (m, 2H), 8.2-8.40 (m, 3H), 9.10 (d, 1H), 10.5 (s, 1H); HPLC de pureza: 98.5%; MS: m/z 488.3 ($M+1$) $^+$.

5 **Ejemplo 4: síntesis de los compuestos de Fórmula II donde R^{1a} es hidrógeno y R^{1b} es $-\text{NH-C(O)-R}^a$:**

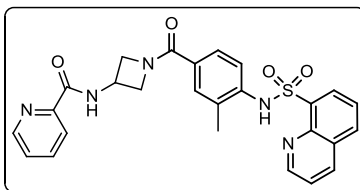
Los compuestos de Fórmula II donde R^{1a} es hidrógeno y R^{1b} es $-\text{NH-C(O)-Ar}$ se preparan como se establece en el Esquema 4:



10 Procedimiento general para la Síntesis de urea 32: se agregaron EDCI (3.8 g, 19.8 mmol) y HOBT (2.67 g, 19.8 mmol) a una solución agitada del ácido **31** (19.8 mmol) en DMF anhidro. La temperatura de la mezcla se redujo a 0 °C, en dicho momento se agregó DIPEA (11 ml, 59.45 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno y la solución resultante (o suspensión) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se agregó 3-amino-1-Boc acetidina (**11**; 19.8 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se llevó a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Una vez finalizada la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 70 ml). La capa orgánica se lavó con agua (3 x 50 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró en un evaporador rotatorio para obtener el producto en bruto. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (60-120 gel de sílice, MeOH 2%-DCM) para obtener puro producto, Boc-**32** (81%; no se mostró) como un sólido blancuzco, que se sometió al tratamiento con HCl metanólico (100 ml) durante 2 hrs. a temperatura ambiente. Después de completarse la separación del grupo Boc, el solvente se eliminó bajo baja presión, para proporcionar el producto en bruto como una sal HCl. La solución acuosa de la sal se lavó con dietiléter y se basificó con NaHCO_3 (pH 10). El producto deseado se repartió en acetato de etilo, se secó con Na_2SO_4 anhidro y el solvente se eliminó bajo baja presión para obtener la amina libre **32** como un sólido blanquecino (95 %).

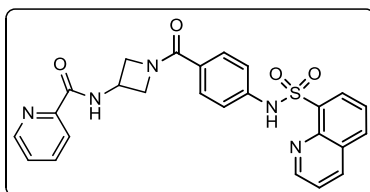
25 Procedimiento general para la Síntesis de amidas 22a-c: EDCI (48 mg, 0.2525 mmol) y HOBT (34 mg, 0.2525 mmol) se agregaron a una solución agitada de **8** (0.2525 mmol); que se preparó como en el Ejemplo 1) en DMF anhidro. La temperatura de la mezcla se redujo a 0 °C, en dicho momento DIPEA (139 μl , 0.7575 mmol) se agregó bajo atmósfera de nitrógeno y la solución resultante (o suspensión) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se agregó amina **32** (0.2525 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se llevó a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Una vez finalizada la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 ml). La capa orgánica se lavó con agua (3 x 10 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró en un evaporador rotatorio para obtener el producto en bruto. El producto bruto se purificó tanto mediante cromatografía sobre sílice en columna o HPLC preparativa para obtener los productos puros con un 45-65% de rendimiento.

Compuesto 103: *N*-(1-(3-Metil-4-(quinolina-8-sulfonamido)benzoil)azetidín-3-il)picolinamida:



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 2.1 (s, 3H), 4.2 (d, 2H), 4.4 (d, 2H), 5.2 (m, 1H), 7.0-8.0 (m, 8H), 8.0-8.4 (m, 4H), 9.1 (m, 1H); HPLC de pureza: 97.5%; LCMS, m/z encontrados 502.1 (M+1)⁺.

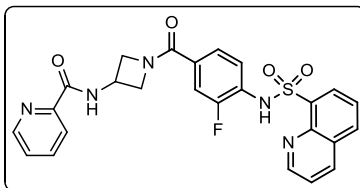
Compuesto 111: *N*-(1-(4-(Quinolina-8-sulfonamido)benzoi)azetidín-3-il)picolinamida:



5

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 4.2 (d, 2H), 4.4 (d, 2H), 5.2 (m, 1H), 7.0-8.0 (m, 8H), 8.0-8.4 (m, 5H), 9.1 (m, 1H); HPLC de pureza: 98.6%; LCMS, m/z encontrados 488.2 (M+1)⁺.

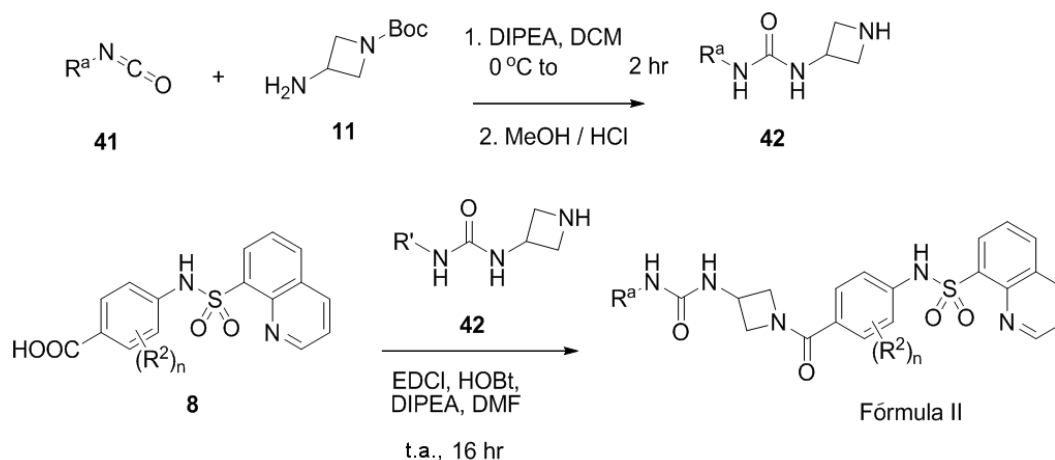
Compuesto 121: *N*-(1-(3-Fluoro-4-(quinolina-8-sulfonamido)benzoi)azetidín-3-il)picolinamida (22c):



10 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 4.2 (d, 2H), 4.4 (d, 2H), 5.2 (m, 1H), 7.0-8.0 (m, 8H), 8.0-8.4 (m, 4H), 9.1 (m, 1H); HPLC de pureza: 99.0%; LCMS, m/z encontrados 506.3 (M+1)⁺.

Ejemplo 5. Síntesis de los compuestos de Fórmula II, donde R^{1a} es hidrógeno y R^{1b} es -NH-C(O)-NH-R^a.

Los compuestos de Fórmula II, donde R^{1a} es hidrógeno y R^{1b} es -NH-C(O)-NH-R^a se preparan de conformidad con el Esquema 5:



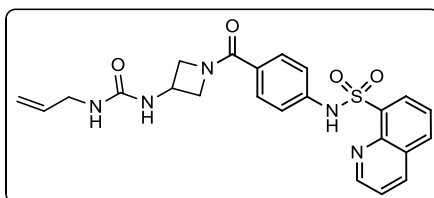
15

Procedimiento general para la Síntesis de urea 42: a una solución agitada de 3-amino-1-Boc acetidina (11; 100 mg, 0.5813 mmol) y DIPEA (160 mg, 0.8719 mmol) en DCM (2 ml) a 0 °C se agregó lentamente isocianato 41. La mezcla

resultante se agitó durante 2 hrs. a temperatura ambiente. Una vez finalizada la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua y el producto se extrajo en DCM (2 x 20 ml). La capa orgánica se lavó con agua (2 x 15 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró en un evaporador rotatorio para obtener el producto en bruto. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (60-120 gel de sílice, MeOH 2%-DCM) para obtener puro producto, Boc-**42** (59%; no se mostró) como un sólido blanquizco, que se sometió al tratamiento con HCl metanólico (10 ml) durante 2 hrs. a temperatura ambiente. Después de completarse la separación del grupo Boc, el solvente se eliminó bajo baja presión, para proporcionar el producto en bruto como una sal HCl. La solución acuosa de la sal se lavó con dietiléter y se basificó con NaHCO₃ (pH 10). El producto deseado se repartió en acetato de etilo, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y el solvente se eliminó bajo baja presión para obtener la amina libre **42** como un sólido blanquecino (87 %).

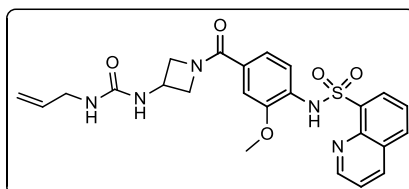
Procedimiento general para la síntesis de los compuestos de Fórmula II, donde R^{1a} es hidrógeno y R^{1b} es -NH-C(O)-NH-R^a: se agregaron EDCI (48 mg, 0.2525 mmol) y HOBT (34 mg, 0.2525 mmol) a una solución agitada de **8** (0.2525 mmol; que se preparó como en el Ejemplo 1) en DMF anhidro. La temperatura de la mezcla se redujo a 0 °C, en dicho momento se agregó DIPEA (139 µl, 0.7575 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno y la solución resultante (o suspensión) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se agregó amina **42** (0.2525 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se llevó a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Una vez finalizada la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 ml). La capa orgánica se lavó con agua (3 x 10 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró en un evaporador rotatorio para obtener el producto en bruto. El producto bruto se purificó tanto mediante cromatografía sobre sílice en columna o HPLC preparativa para obtener los productos puros con un 53-63% de rendimiento.

Compuesto 139: *N*-(4-(3-(3-Alilureido)azetidina-1-carbonil)fenil)quinolina-8-sulfonamida:



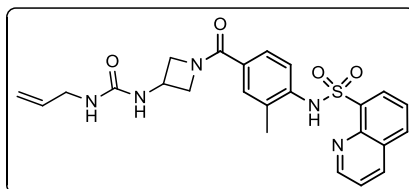
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 4.2 (d, 2H), 4.3 (s, 2H), 4.4 (d, 2H), 5.0 (m, 1H), 5.2 (m, 2H), 5.9 (m, 1H), 7.0-8.0 (m, 5H), 8.0-8.4 (m, 4H), 9.1 (m, 1H); HPLC de pureza: 97.8%; LCMS, m/z encontrados 484.3 (M+1)⁺.

Compuesto 140: *N*-(4-(3-(3-Alilureido)azetidina-1-carbonil)-2-metoxifenil)quinolina-8-sulfonamida :



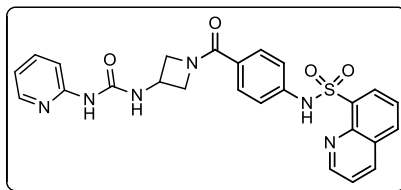
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 3.9 (s, 3H), 4.2 (d, 2H), 4.3 (s, 2H), 4.4 (d, 2H), 5.0 (m, 1H), 5.2 (m, 2H), 5.9 (m, 1H), 7.0-8.0 (m, 4H), 8.0-8.4 (m, 4H), 9.1 (m, 1H); HPLC de pureza: 99.1%; LCMS, m/z encontrados 496.2 (M+1)⁺.

Compuesto 166: *N*-(4-(3-(3-Alilureido)azetidina-1-carbonil)-2-metilfenil)quinolina-8-sulfonamida:



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 2.1 (s, 3H), 4.2 (d, 2H), 4.3 (s, 2H), 4.4 (d, 2H), 5.0 (m, 1H), 5.2 (m, 2H), 5.9 (m, 1H), 7.0-8.0 (m, 4H), 8.0-8.4 (m, 4H), 9.1 (m, 1H); HPLC de pureza: 98.6%; LCMS, m/z encontrados 480.3 (M+1)⁺.

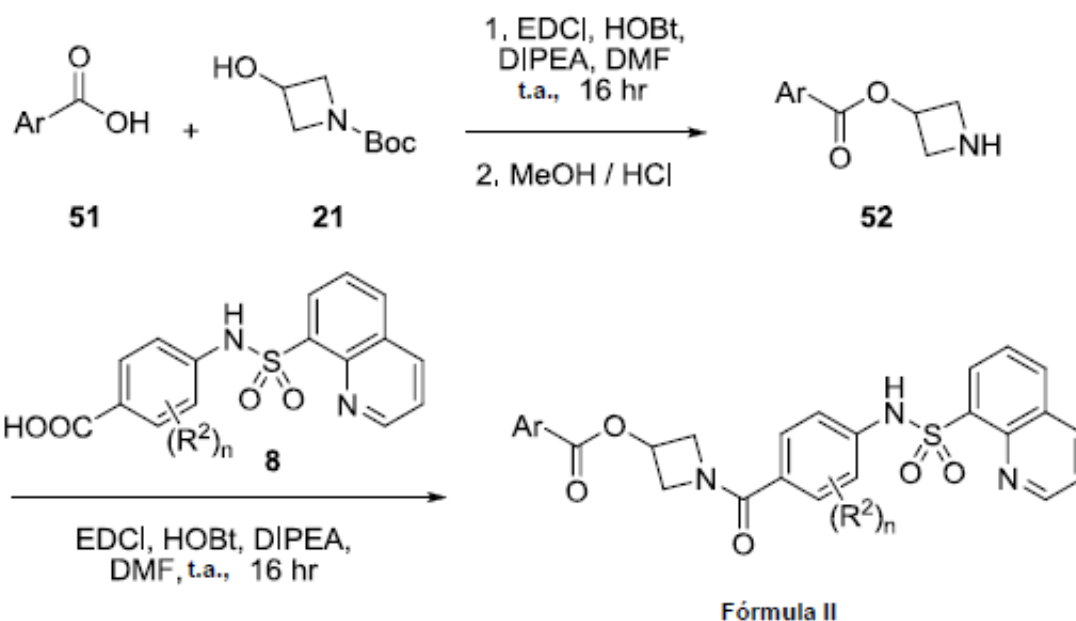
Compuesto 160: *N*-(4-(3-(3-(Piridin-2-il)ureido)azetidina-1-carbonil)fenil)quinolina-8-sulfonamida:



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 4.2 (d, 2H), 4.4 (d, 2H), 5.2 (m, 1H), 7.0-8.0 (m, 8H), 8.0-8.2 (m, 5H), 9.1 (m, 1H); HPLC de pureza: 99.2%; LCMS, m/z encontrados 503.1 ($M+1$) $^+$.

Ejemplo 6. Síntesis de los compuestos de Fórmula II donde R^{1a} es hidrógeno y R^{1b} es $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{R}^a$.

5 Los compuestos de Fórmula II donde R^{1a} es hidrógeno y R^{1b} es $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{R}^a$ se preparan de conformidad con el Esquema 6.

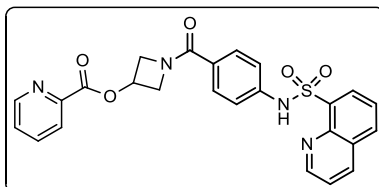


10 Procedimiento general para la Síntesis de éster 52: se agregaron EDCI (48 mg, 0.2525 mmol) y HOBT (34 mg, 0.2525 mmol) a una solución agitada de Ar-COOH (0.2525 mmol) en DMF anhidro. La temperatura de la mezcla se redujo a 0 °C, en dicho momento se agregó DIPEA (139 μl , 0.7575 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno y la solución resultante (o suspensión) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se agregó 3-hidroxi-1-Boc acetidina **21** (0.2525 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se llevó a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Una vez finalizada la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 ml). La capa orgánica se lavó con agua (3 x 10 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró en un evaporador rotatorio para obtener producto bruto. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (60-120 gel de sílice, MeOH 2%-DCM) para obtener puro producto, Boc-**52** (66%; no se mostró) como un sólido blanquecino, que se sometió al tratamiento con HCl metanólico (10 ml) durante 2 hrs. a temperatura ambiente. Después de completarse la separación del grupo Boc, el solvente se eliminó bajo baja presión, para proporcionar el producto en bruto como una sal HCl. La solución acuosa de la sal se lavó con dietiléter y se basificó con NaHCO_3 (pH 10). El producto deseado se repartió en acetato de etilo, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y el solvente se eliminó bajo baja presión para obtener la amina libre **52** como un sólido blanquecino (83 %).

25 Procedimiento general para la síntesis de los compuestos de Fórmula II donde R^{1a} es hidrógeno y R^{1b} es $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{R}^a$: se agregaron EDCI (48 mg, 0.2525 mmol) y HOBT (34 mg, 0.2525 mmol) a una solución agitada del ácido carboxílico **8** (0.2525 mmol; que se preparó como en el Ejemplo 1) en DMF anhidro. La temperatura de la mezcla se redujo a 0 °C, en dicho momento DIPEA (139 μl , 0.7575 mmol) se agregó bajo atmósfera de nitrógeno y la solución resultante (o suspensión) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se agregó amina **52** (0.2525 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se llevó a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Una vez

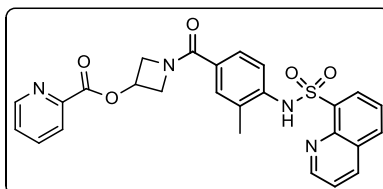
finalizada la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 ml). La capa orgánica se lavó con agua (3 x 10 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró en un evaporador rotatorio para obtener producto bruto. El producto bruto se purificó tanto mediante cromatografía sobre sílice en columna o HPLC preparativa para obtener los productos puros con un 47-68% de rendimiento.

- 5 Compuesto 102: picolinato de 1-(4-(quinolina-8-sulfonamido)benzoil)azetidín-3-ilo:



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 4.2-4.8 (m, 4H), 5.5 (m, 1H), 7.2-7.7 (m, 7H), 8.0-8.7 (m, 6H), 9.1 (m, 1H); HPLC de pureza: 91.0%; LCMS, m/z encontrados 489.3 ($M+1$) $^+$.

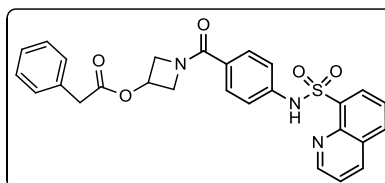
- Compuesto 110: 1-(3-Metil-4-(quinolina-8-sulfonamido)benzoil)azetidín-3-il picolinato:



10

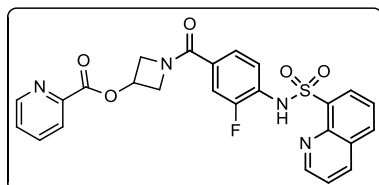
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.1 (s, 3H), 4.2-4.8 (m, 4H), 5.5 (m, 1H), 7.2-7.7 (m, 6H), 8.0-8.7 (m, 6H), 9.1 (m, 1H); HPLC de pureza: 98.4%; LCMS, m/z encontrados 503.1 ($M+1$) $^+$.

- Compuesto 123: 1-(4-(Quinolina-8-sulfonamido)benzoil)azetidín-3-il 2-fenilacetato:



- 15 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.6 (m, 1H), 4.2 (d, 2H), 4.4-4.6 (d, 2H), 5.3 (m, 2H), 7.2-7.8 (m, 7H), 8.0-8.7 (m, 7H), 9.1 (m, 1H); HPLC de pureza: 97.0%; LCMS, m/z encontrados 502.2 ($M+1$) $^+$.

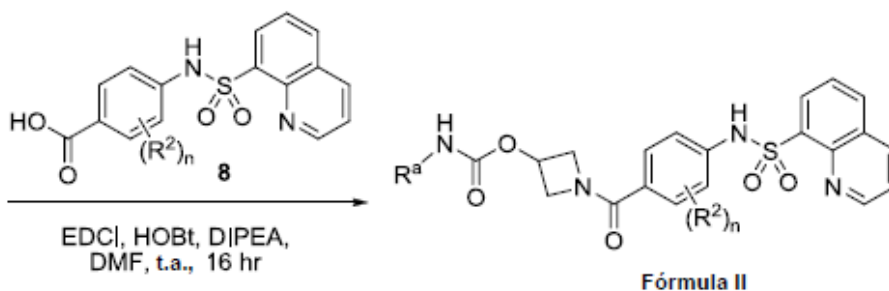
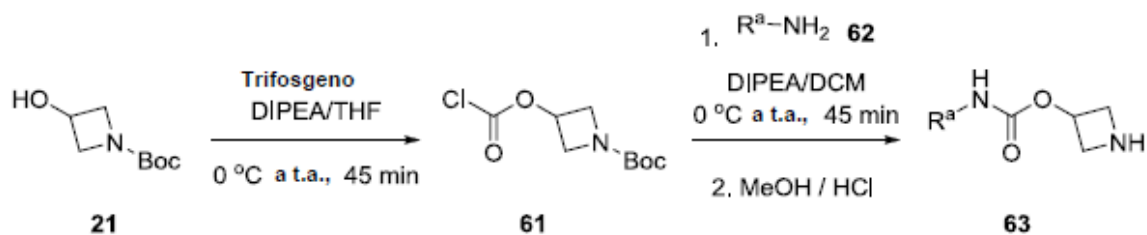
- Compuesto 124: picolinato de 1-(3-fluoro-4-(quinolina-8-sulfonamido)benzoil)azetidín-3-ilo:



- 20 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 4.2 (d, 2H), 4.6 (d, 2H), 4.7 (m, 1H), 7.2-7.8 (m, 6H), 8.0-8.7 (m, 6H), 9.1 (m, 1H); HPLC de pureza: 99.0%; LCMS, m/z encontrados 507.4 ($M+1$) $^+$.

Ejemplo 7: síntesis de los compuestos de Fórmula II donde R^{1a} es hidrógeno y R^{1b} es $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-R^a$.

Los compuestos de Fórmula II donde R^{1a} es hidrógeno y R^{1b} es $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-R^a$ se preparan de conformidad con el Esquema 7.

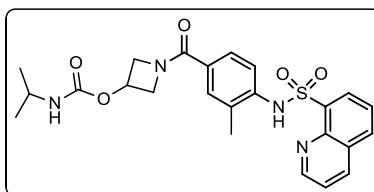


3-((clorocarbonil)oxi)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo **61**: a una solución agitada de 3-hidroxi-1-Boc acetidina (**21**; 350 mg, 2.023 mmol) y DIPEA (1.3 ml, 7.080 mmol) en THF (5 ml) a 0 °C se agregó lentamente trifosgeno (898 mg, 3.034 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 2 hrs. a temperatura ambiente. Una vez finalizada la reacción, la mezcla de reacción se filtró y se lavó con THF nuevo para eliminar las sales inorgánicas. El filtrado se concentró bajo presión reducida para obtener producto bruto **61** con un 55% de rendimiento. El producto en bruto, así obtenido, se usó inmediatamente para la siguiente reacción.

Procedimiento general para la síntesis de carbamato **63**: a una solución agitada de amina **62** (100 mg, 1.694 mmol) y DIPEA (0.47 ml, 2.541 mmol) en DCM (2 ml) a 0 °C se agregó lentamente una solución del compuesto **61** (477 mg, 2.033 mmol) en DCM (1 ml). La mezcla resultante se agitó durante 2 hrs. a temperatura ambiente. Una vez finalizada la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua y el producto se extrajo en DCM (2 x 20 ml). La capa orgánica se lavó con agua (2 x 15 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró en un evaporador rotatorio para obtener el producto en bruto. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (60-120 gel de sílice, MeOH 2%-DCM) para obtener puro producto, Boc-**63** (54%; no se mostró) como un sólido blancuzco, que se sometió al tratamiento con HCl metanólico (10 ml) durante 2 hrs. a temperatura ambiente. Después de completarse la separación del grupo Boc, el solvente se eliminó bajo baja presión, para proporcionar el producto en bruto como una sal HCl. La solución acuosa de la sal se lavó con dietiléter y se basificó con NaHCO₃ (pH 10). El producto deseado se repartió en acetato de etilo, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y el solvente se eliminó bajo baja presión para obtener la amina libre **63** como un sólido blanquecino (88 %).

Procedimiento general para la síntesis de los compuestos de Fórmula II donde R^{1a} es hidrógeno y R^{1b} es -O-C(O)-NH-R²: se agregaron EDCI (58 mg, 0.3048 mmol) y HOBT (41 mg, 0.3048 mmol) a una solución agitada del ácido **8** (100 mg, 0.3048 mmol; que se preparó como en el Ejemplo 1) en DMF anhidro. La temperatura de la mezcla se redujo a 0 °C, en dicho momento DIPEA (196 µl, 1.067 mmol) se agregó bajo atmósfera de nitrógeno y la solución resultante (o suspensión) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se agregó amina **63** (0.3048 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se llevó a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Una vez finalizada la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 ml). La capa orgánica se lavó con agua (3 x 10 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró en un evaporador rotatorio para obtener el producto en bruto. El producto bruto se purificó tanto mediante cromatografía sobre sílice en columna o HPLC preparativa para obtener los productos puros con un 53-78% de rendimiento.

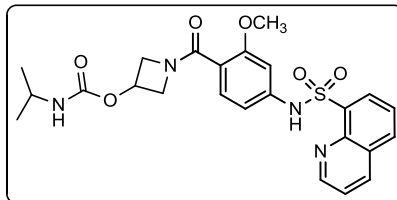
Compuesto 132: 1-(3-Metil-4-(quinolina-8-sulfonamido)benzoil)azetidín-3-il isopropilcarbamato:



ES 2 564 952 T3

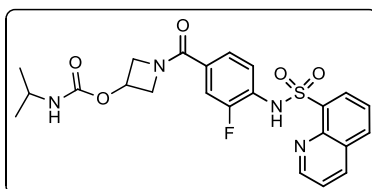
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.2 (s, 3H), 2.2 (d, 3H), 2.6 (d, 3H), 3.8 (m, 1H), 4.2 (d, 2H), 4.7 (d, 2H), 5.2 (m, 1H), 7.2-7.8 (m, 5H), 8.0-8.7(m, 3H), 9.1 (m, 1H); HPLC de pureza: 99.0%; LCMS, m/z encontrados 483.1 ($M+1$) $^+$.

Compuesto 133: isopropilcarbamato de 1-(2-metoxi-4-(quinolina-8-sulfonamido)benzoil)azetidín-3-ilo:



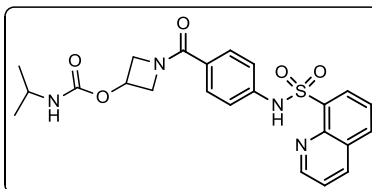
5 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.6 (d, 6H), 3.9 (s, 3H), 4.2 (d, 2H), 4.7 (d, 2H), 5.2 (m, 1H), 6.3-7.0 (m, 3H), 7.6-8.4(m, 5H), 9.1 (m, 1H); HPLC de pureza: 99.7%; LCMS, m/z encontrados 499.1 ($M+1$) $^+$.

Compuesto 134: isopropilcarbamato de 1-(3-fluoro-4-(quinolina-8-sulfonamido)benzoil)azetidín-3-ilo:



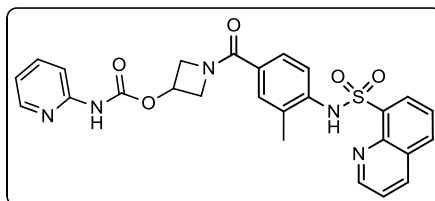
10 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.4 (d, 6H), 3.7 (m, 1H), 3.8 (d, 2H), 4.2 (d, 2H), 5.2 (m, 1H), 7.0-7.6 (m, 5H), 8.0-8.4 (m, 3H), 9.1 (m, 1H); HPLC de pureza: 98.6%; LCMS, m/z encontrados 509 ($M+Na$) $^+$.

Compuesto 135: isopropilcarbamato de 1-(4-(quinolina-8-sulfonamido)benzoil)azetidín-3-ilo:



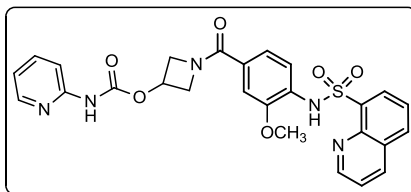
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.4 (d, 6H), 3.8 (m, 1H), 4.1 (d, 2H), 4.4 (d, 2H), 5.2 (m, 1H), 7.0-7.6 (m, 5H), 8.0-8.4 (m, 4H), 9.1 (m, 1H); HPLC de pureza: 98.6%; LCMS, m/z encontrados 469.2 ($M+1$) $^+$.

15 Compuesto 155: piridin-2-ilcarbamato de 1-(3-metil-4-(quinolina-8-sulfonamido)benzoil)azetidín-3-ilo:



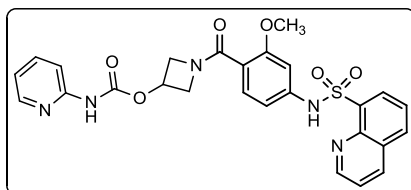
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.1 (s, 3H), 3.8 (m, 1H), 4.1 (d, 2H), 4.4 (d, 2H), 5.2 (m, 1H), 7.0-7.6 (m, 7H), 8.0-8.4 (m, 5H), 9.1 (m, 1H); HPLC de pureza: 96.1%; LCMS, m/z encontrados 518.3 ($M+1$) $^+$.

Compuesto 156: piridin-2-ilcarbamato de 1-(3-metoxi-4-(quinolina-8-sulfonamido)benzoil)azetidín-3-ilo (40f):



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.6 (s, 3H), 4.1 (d, 2H), 4.4 (d, 2H), 5.2 (m, 1H), 7.0-7.6 (m, 7H), 8.0-8.4 (m, 5H), 9.1 (m, 1H); HPLC de pureza: 99.1%; LCMS, m/z encontrados 534.3 ($M+1$) $^+$.

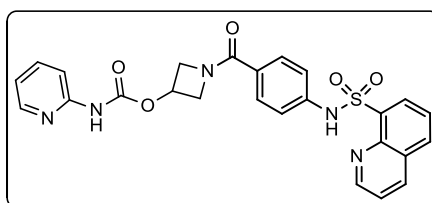
Compuesto 157: piridin-2-ilcarbamato de 1-(2-metoxi-4-(quinolina-8-sulfonamido)benzoyl)azetidin-3-ilo:



5

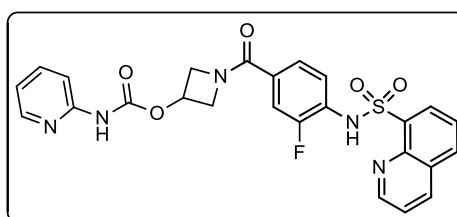
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.8 (s, 3H), 4.2 (d, 2H), 4.4 (d, 2H), 5.2 (m, 1H), 6.6-7.6 (m, 7H), 8.0-8.4 (m, 5H), 9.1 (m, 1H); HPLC de pureza: 96.1%; LCMS, m/z encontrados 534.3 ($M+1$) $^+$.

Compuesto 161: piridin-2-ilcarbamato de 1-(4-(quinolina-8-sulfonamido)benzoyl)azetidin-3-ilo:



10 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 4.2 (d, 2H), 4.4 (d, 2H), 5.2 (m, 1H), 7.0-8.0 (m, 9H), 8.0-8.4 (m, 4H), 9.1 (m, 1H); HPLC de pureza: 98.3%; LCMS, m/z encontrados 504.3 ($M+1$) $^+$.

Compuesto 162: piridin-2-ilcarbamato de 1-(3-fluoro-4-(quinolina-8-sulfonamido)benzoyl)azetidin-3-ilo:



15 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 4.2 (d, 2H), 4.4 (d, 2H), 5.2 (m, 1H), 7.0-8.0 (m, 8H), 8.0-8.4 (m, 4H), 9.1 (m, 1H); HPLC de pureza: 98.8%; LCMS, m/z encontrados 522.3 ($M+1$) $^+$.

Ejemplo 8. Ensayo de PKM2.

Procedimiento:

- La solución enzimática de PKM2 concentrada se diluyó en el tampón de reacción.
- Primero se agregaron 2 μL de compuesto en cada pocillo y después se agregaron 180 μL de la mezcla de reacción.
- La mezcla de reacción con el compuesto (sin ADP) se incubó durante 30 minutos a 4°C.

20

ES 2 564 952 T3

- Las placas se volvieron a equilibrar a temperatura ambiente antes de la adición de 20 μL de ADP para iniciar la reacción.
- El progreso de la reacción se midió como los cambios en la absorbancia a una longitud de onda de 340 nm a temperatura ambiente (25°C).

5 Mezcla de reacción: PKM2 (50 ng/pocillo), ADP (0.7 mM), PEP (0.15 mM), NADH (180 μM), LDH (2 unidades).

Tampón de reacción: 100 mM KCl, 50 mM Tris pH 7.5, 5 mM MgCl_2 , 1 mM DTT, 0.03% BSA.

10 Ciertos compuestos de fórmula I se probaron en el ensayo descrito anteriormente. Los resultados se muestran a continuación en la tabla 2. Puede probarse la capacidad de activar la PKM2 de un compuesto descrito en la presente. La actividad de activación de estos compuestos se representa como una AC_{50} en la tabla 2 y a lo largo de la solicitud. Como se muestra en la Tabla 2, "A" se refiere a un activador de la PKM2 con una $\text{EC}_{50} < 100$ nM. "B" se refiere a un activador de la PKM2 con una EC_{50} entre 100 nM y 1 μM . "C" se refiere a un activador de la PKM2 con una EC_{50} entre 1 μM y 10 μM . "D" se refiere a un activador de la PKM2 con una EC_{50} mayor a 10 μM . "NA" se refiere a los datos que no se encuentran disponibles.

Tabla 2. Valores de AC_{50} para los compuestos ejemplares de fórmula I

Compuesto	AC_{50}	Compuesto	AC_{50}	Compuesto	AC_{50}	Compuesto	AC_{50}
100	B	117	B	134	C	151	A
101	A	118	B	135	C	152	NA
102	C	119	C	136	B	153	B
103	B	120	B	137	B	154	B
104	D	121	C	138	A	155	B
105	B	122	A	139	C	156	B
106	A	123	B	140	C	157	B
107	B	124	C	141	D	158	A
108	B	125	D	142	C	159	A
109	B	126	D	143	D	160	B
110	B	127	C	144	C	161	C
111	C	128	D	145	A	162	D
112	A	129	B	146	B	163	C
113	A	130	A	147	B	164	B
114	A	131	A	148	B	165	B
115	B	132	B	149	A	166	NA
116	D	133	B	150	A		

15

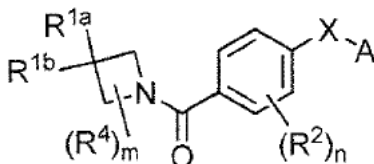
Por tanto, tras la descripción de varios aspectos de varias realizaciones, se apreciará que varias alteraciones, modificaciones y mejoras ocurrirán fácilmente para los entendidos en la técnica. Dichas alteraciones, modificaciones

y mejoras pretenden ser parte de la presente divulgación y pretenden encontrarse dentro del espíritu y alcance de la invención. Por consiguiente, la descripción y los dibujos que anteceden son a modo de ejemplo únicamente.

Se hace constar que con relación a esta fecha, el mejor método conocido por la solicitante para llevar a la práctica la citada invención, es el que resulta claro de la presente descripción de la invención.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



(I),

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde:

5 A es arilo o heteroarilo, donde el arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido y el arilo o heteroarilo está opcionalmente fusionado a un carbociclilo opcionalmente sustituido o un heterociclilo opcionalmente sustituido;

X se selecciona de -NH-S(O)₂-, -N(alquilo)-S(O)₂-, -S(O)₂-N(H)- y -S(O)₂-N(alquilo)-;

R^{1a} se selecciona de hidrógeno, alquilo y arilalquilo; y R^{1b} se selecciona de OR³, N(alquilo)R³ y NHR³; o

R^{1a} es alquen-1-ilo y R^{1b} está ausente;

10 cada R² se selecciona independientemente de halo, haloalquilo, alquilo, alcoxi e hidroxilo;

R³ se selecciona de hidrógeno, alquilo, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, arilalquilo, C(O)R^a y C(O)N(H)R^a, donde R^a se selecciona de alquilo, alquenilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo y heteroarilalquilo; y donde cualquier porción de arilo o heteroarilo de R^a está opcionalmente sustituida;

cada R⁴ se selecciona independientemente de haloalquilo, alquilo, alcoxi e hidroxilo;

15 n es 0, 1, o 2;

m es 0, 1, o 2; donde:

"alquilo" se refiere a una cadena de hidrocarburos monovalente de C₁-C₁₂ que puede ser una cadena recta o una cadena ramificada, que contiene el número indicado de átomos de carbono;

"haloalquilo" se refiere a un alquilo en el que uno o más átomos de hidrógeno se reemplazan por halo;

20 "alquenilo" se refiere a una cadena de hidrocarburos recta o ramificada monovalente de C₂-C₁₂ que contiene 2-12 átomos de carbono y que tiene uno o más dobles enlaces;

"alcoxi" se refiere a un radical -O-alquilo;

"arilo" se refiere a un sistema de anillos de hidrocarburos aromáticos, monocíclicos, bicíclicos, tricíclicos;

25 "arilalquilo" se refiere a una porción de alquilo en la que un átomo de hidrógeno de alquilo se reemplaza por un grupo arilo;

"carbociclilo" se refiere a un sistema de anillos de hidrocarburos no aromático, monocíclico, bicíclico o tricíclico.

30 "heteroarilo" se refiere a un sistema de anillos completamente aromáticos monocíclicos de 5 a 8 miembros, bicíclicos de 8 a 12 miembros o tricíclicos de 11 a 14 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos si son monocíclicos, de 1 a 6 heteroátomos si son bicíclicos o de 1 a 9 heteroátomos si son tricíclicos, donde dichos heteroátomos se seleccionan de O, N o S

"heteroarilalquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo heteroarilo; y

“heterociclilo” se refiere a un sistema de anillos no aromáticos monocíclicos de 3 a 10 miembros, bicíclicos de 8 a 12 miembros o tricíclicos de 11 a 14 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos si son monocíclicos, de 1 a 6 heteroátomos si son bicíclicos o de 1 a 9 heteroátomos si son tricíclicos, dichos heteroátomos se seleccionan de O, N o S; y donde:

5 arilo, heteroarilo, carbociclilo, heterociclilo se sustituyen opcionalmente en uno o más átomos de carbono sustituibles con sustituyentes seleccionados independientemente de: halo, -C=N, alquilo C₁-C₄, =O, cicloalquilo C₃-C₇, -OH, -O-(alquilo C₁-C₄)-, -SH, -S-(alquilo C₁-C₄), -(alquilo C₁-C₄)-N(R^b)(R^b), -N(R^b)(R^b), -O-(alquilo C₁-C₄)-N(R^b)(R^b), -(alquilo C₁-C₄)-O-(alquilo C₁-C₄)-N(R^b)(R^b), -C(O)-N(R^b)(R^b), -(alquilo C₁-C₄)-C(O)-N(R^b)(R^b), -O-(heteroarilo), -O-(heterociclo), -O-fenilo, -heteroarilo, -heterociclo, y -fenilo, donde:

10 cada R^b se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo C₁-C₄; o

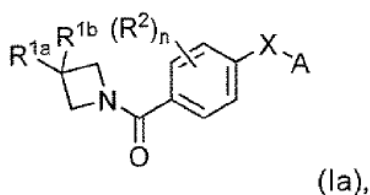
dos R^b se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclo saturado de 4 a 8 miembros que comprende opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de N, S, S (= O), S(=O)₂, y O,

cualquier sustituyente alquilo es opcionalmente sustituido además con uno o más de -OH, -O-(alquilo C₁-C₄), halo, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), o -N(alquilo C₁-C₄)₂; y

15 cualquier átomo de carbono sobre un sustituyente fenilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterociclo se sustituye además de forma opcional con uno o más de -(alquilo C₁-C₄), -(fluoroalquilo C₁-C₄), -OH, (alquilo C₁-C₄)-O-, -O-(fluoroalquilo C₁-C₄), halo, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), o -N(alquilo C₁-C₄)₂; y donde:

20 todos los sistemas de anillos heterocíclicos (y cualesquiera sustituyentes heterocíclicos sobre cualquier sistema de anillos) se sustituyen opcionalmente en uno o más de cualquier átomo de nitrógeno sustituibles con alquilo C₁-C₄ o alquilo C₁-C₄ sustituido por fluoro.

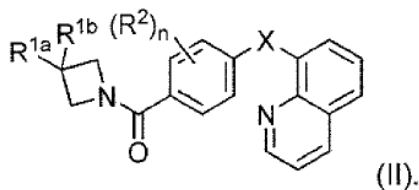
2. El compuesto de la reivindicación 1, donde m es 0, y donde el compuesto es un compuesto de la Fórmula (Ia):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. El compuesto de la reivindicación 2, donde A es un heterociclo bicíclico.

25 4. El compuesto de la reivindicación 3, donde A es quinolin-8-ilo, y el compuesto es un compuesto de la Fórmula II:



5. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, donde R^{1a} se selecciona de hidrógeno, fenilo opcionalmente sustituido, metilo y bencilo opcionalmente sustituido.

30 6. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, donde R^{1b} se selecciona de hidroxilo, metoxi, benzoxi opcionalmente sustituido, -OC(O)-bencilo opcionalmente sustituido, -OC(O)-piridinilo opcionalmente sustituido, -OC(O)NH(CH(CH₃)₂), -OC(O)NH(piridinilo) opcionalmente sustituido, -NH(fenilo opcionalmente sustituido), -N(CH₃)(fenilo opcionalmente sustituido), -NH(bencilo opcionalmente sustituido), -NH(piridinilo opcionalmente sustituido), -NH(C(O)-piridinilo), -NH(C(O)-NH-CH(CH₃)₂) y -NH(C(O)-NH-CH₂-CH=CH₂).

7. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, donde n es 0, o donde n es 1 y R² se selecciona de fluoro, metilo y metoxi.

8. El compuesto de la reivindicación 4, donde:

X es -NH-S(O)₂-;

5 R^{1a} es fenilo o bencilo, donde la porción de anillo de R^{1a} está opcionalmente sustituida;

R^{1b} es hidroxilo; y

n es 0 o 1.

9. El compuesto de la reivindicación 4, donde:

X es -NH-S(O)₂-;

10 R^{1a} es hidrógeno;

R^{1b} se selecciona de -NH-fenilo, fenoxi, -NH-piridin-2-ilo y -N(CH₃)-fenilo,

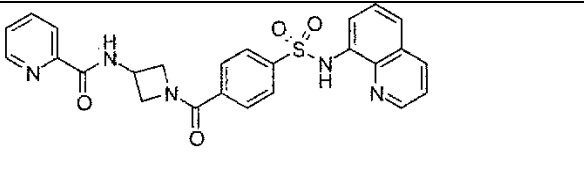
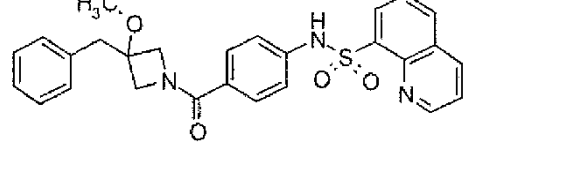
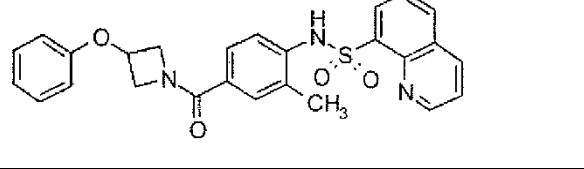
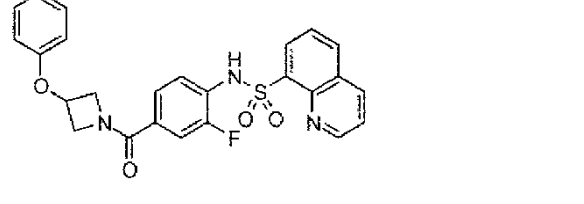
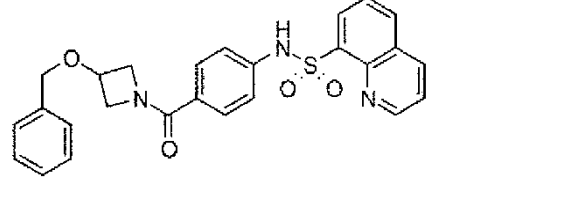
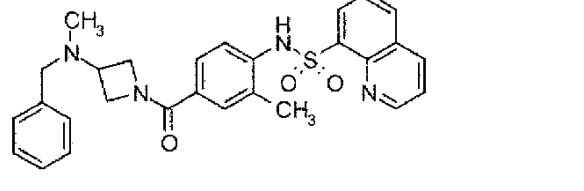
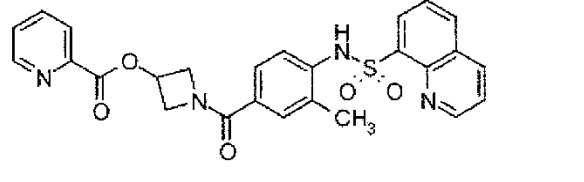
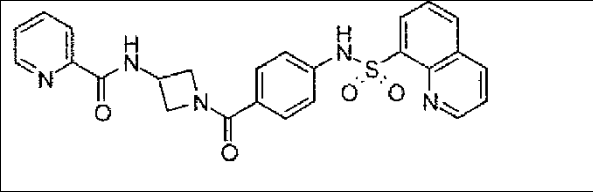
donde la porción fenilo o piridinilo de R^{1b} está opcionalmente sustituida; y

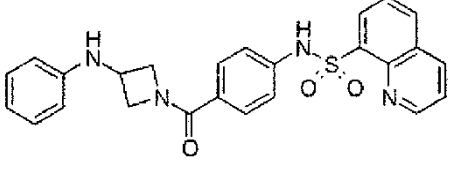
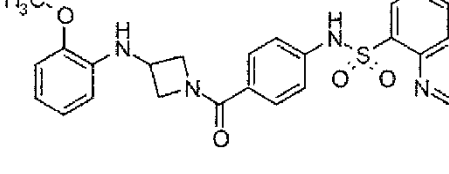
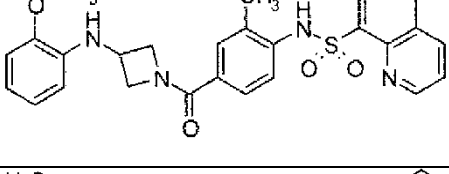
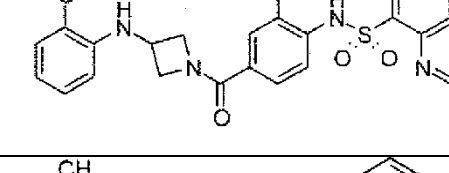
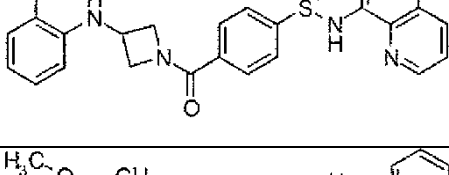
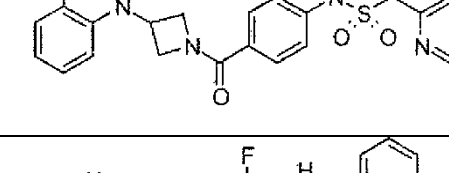
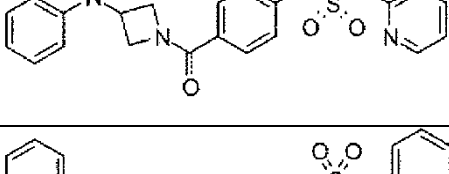
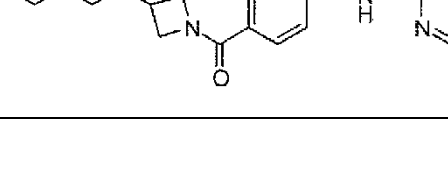
n es 0 o 1.

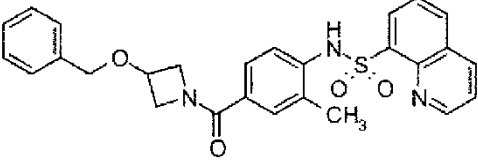
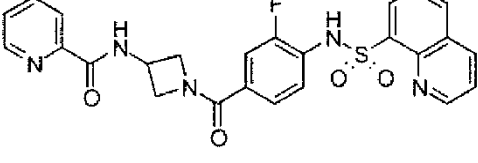
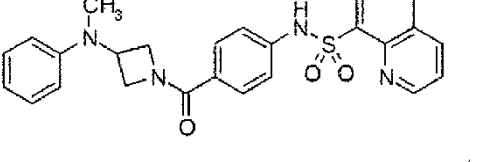
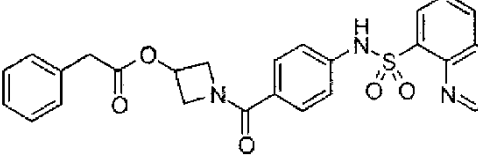
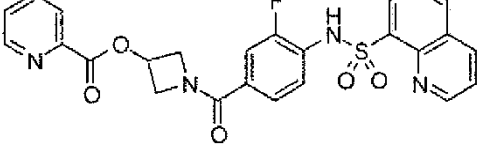
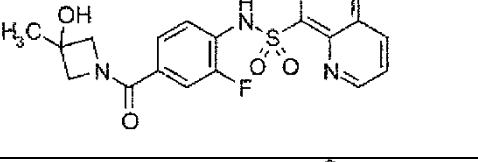
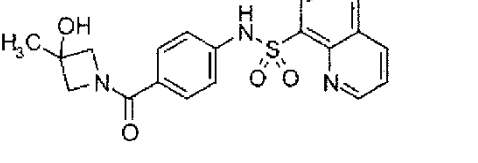
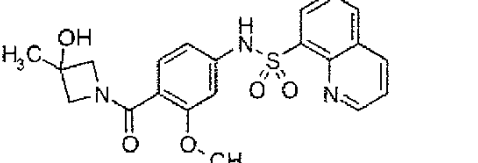
10. El compuesto de la reivindicación 8 o 9, donde n es 1 y R² se selecciona de metilo y metoxi.

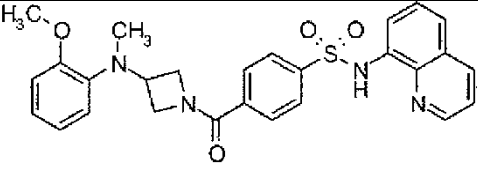
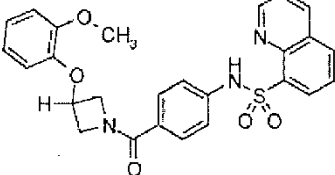
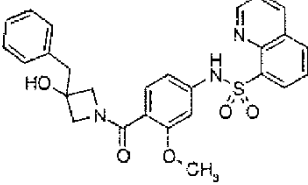
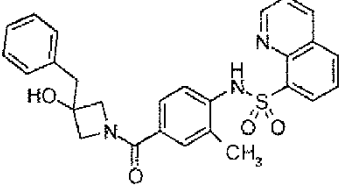
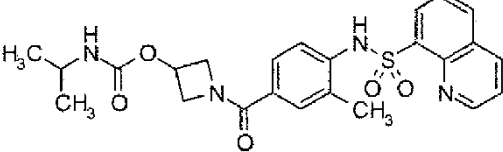
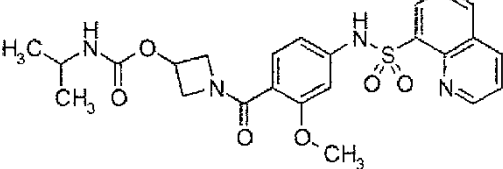
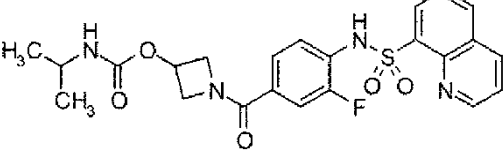
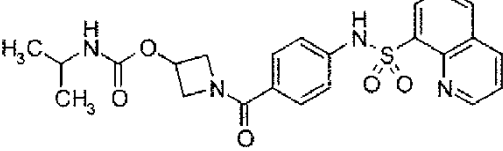
15 11. El compuesto de la reivindicación 1, que se selecciona de cualquiera de los compuestos en la siguiente Tabla

Compuesto	Estructura
100	
101	
102	
103	

Compuesto	Estructura
104	
105	
106	
107	
108	
109	
110	
111	

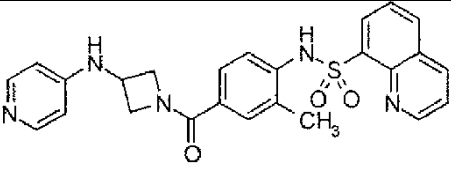
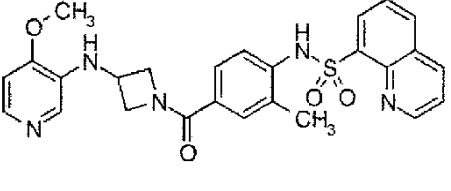
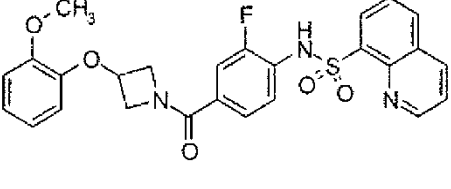
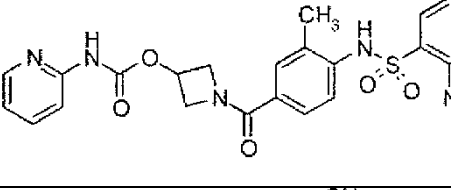
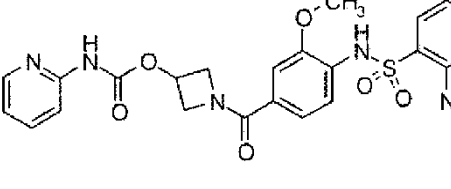
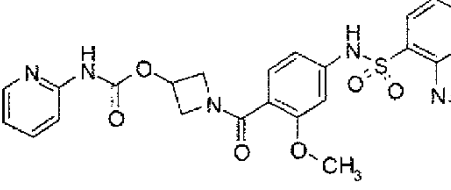
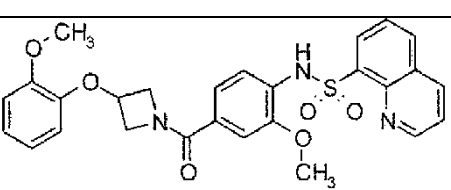
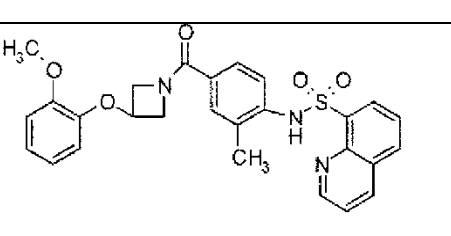
Compuesto	Estructura
112	
113	
114	
115	
116	
117	
118	
119	

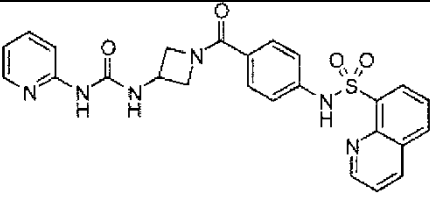
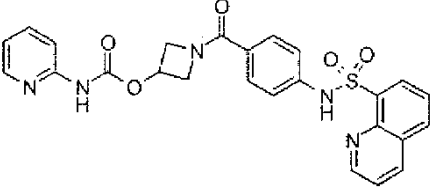
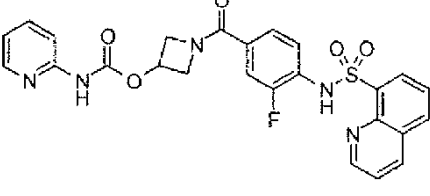
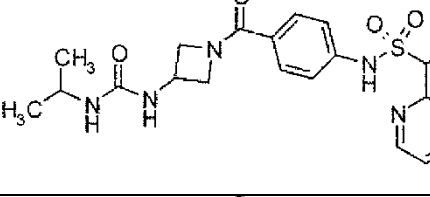
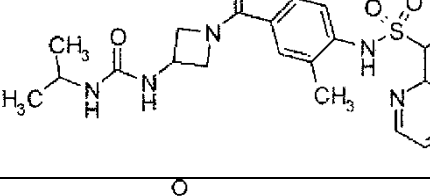
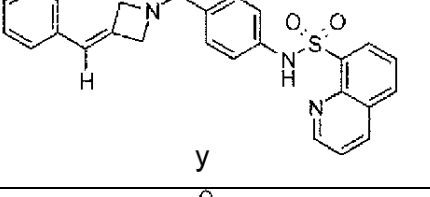
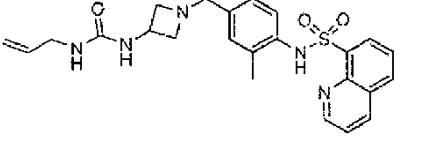
Compuesto	Estructura
120	
121	
122	
123	
124	
125	
126	
127	

Compuesto	Estructura
128	
129	
130	
131	
132	
133	
134	
135	

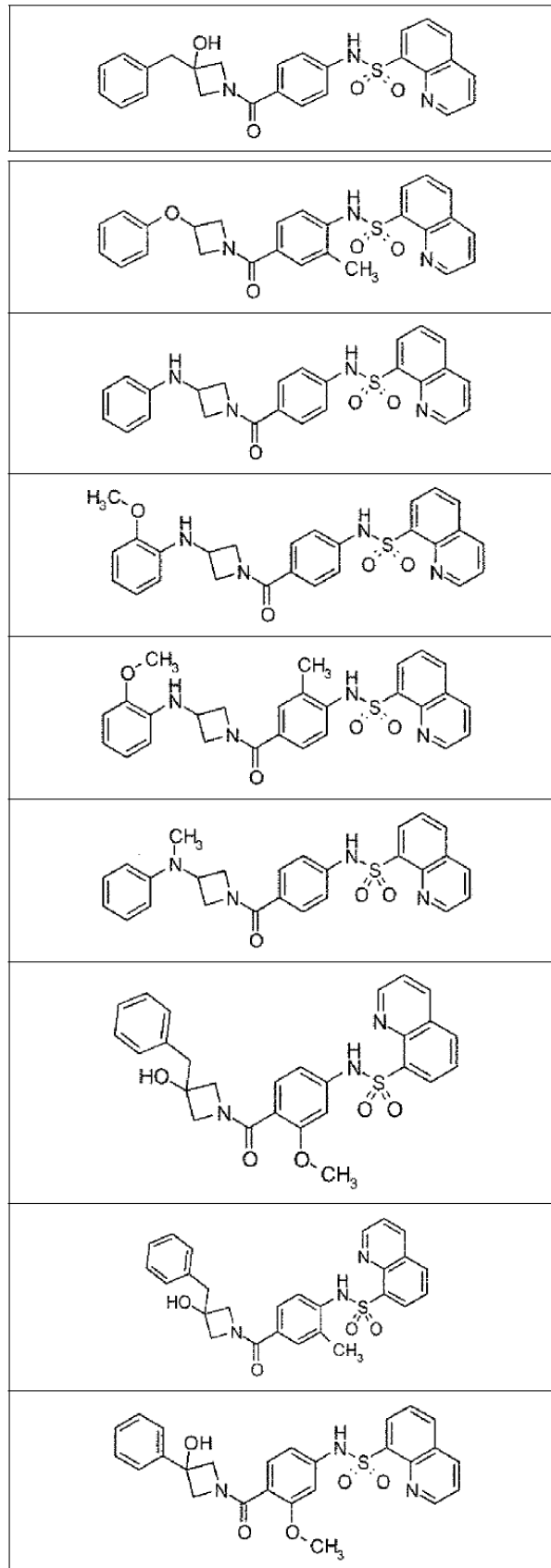
Compuesto	Estructura
136	
137	
138	
139	
140	
141	
142	
143	

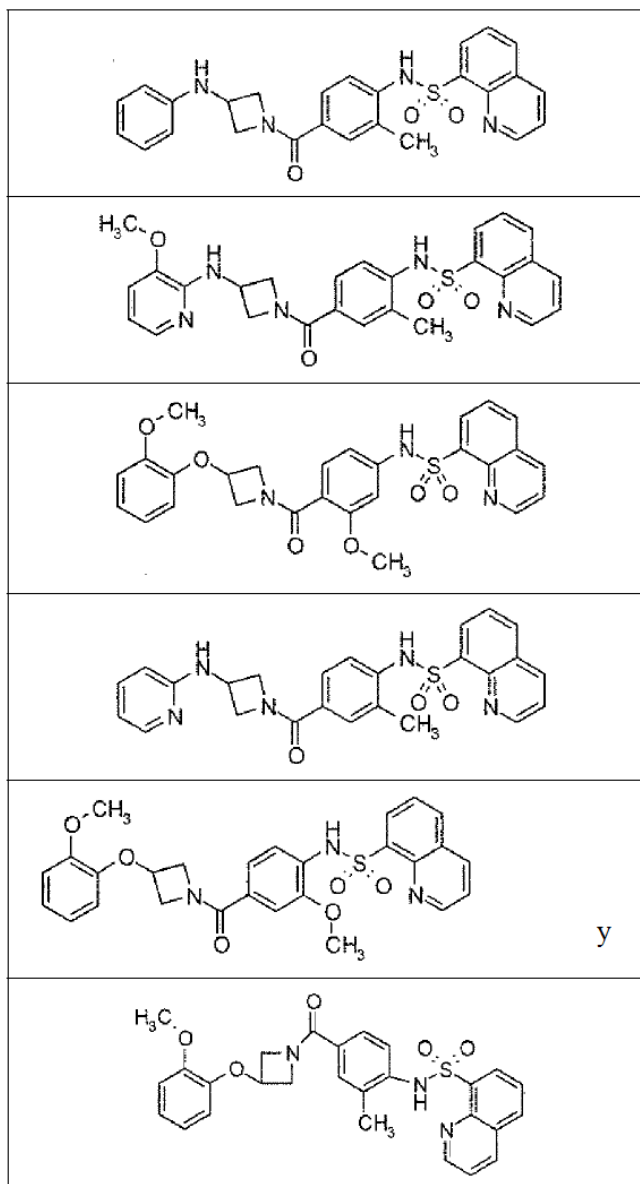
Compuesto	Estructura
144	<chem>CC1(C)N(C(=O)c2ccc(S(=O)(=O)Nc3cccnc3)cc2C)CC1O</chem>
145	<chem>CC1(C)N(C(=O)c2ccc(S(=O)(=O)Nc3cccnc3)cc2)CC1NC2=CC=CC=C2</chem>
146	<chem>CC1(C)N(C(=O)c2ccc(S(=O)(=O)Nc3cccnc3)cc2)CC1NC(C)Cc4ccccc4</chem>
147	<chem>CC1(C)N(C(=O)c2ccc(S(=O)(=O)Nc3cccnc3)cc2)CC1NCc4ccccc4</chem>
148	<chem>CC1(C)N(C(=O)c2ccc(S(=O)(=O)Nc3cccnc3)cc2)CC1NC4=CN(C)C=C4</chem>
149	<chem>COc1cc(C(=O)N2CCN2C(=O)c3ccc(S(=O)(=O)Nc4cccnc4)cc3)nc1</chem>
150	<chem>COc1cc(C(=O)N2CCN2C(=O)c3ccc(S(=O)(=O)Nc4cccnc4)cc3)cc(OC)c1</chem>
151	<chem>CC1(C)N(C(=O)c2ccc(S(=O)(=O)Nc3cccnc3)cc2)CC1NC4=CC=NC=C4</chem>

Compuesto	Estructura
152	
153	
154	
155	
156	
157	
158	
159	

Compuesto	Estructura
160	
161	
162	
163	
164	
165	 <p style="text-align: center;">y</p>
166	

12. El compuesto de la reivindicación 11, que se selecciona de uno cualquiera de los siguientes compuestos:





y

13. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la reivindicación 1 o su sal farmacéuticamente aceptable y un portador farmacéuticamente aceptable.
- 5 14. El compuesto de la reivindicación 1 o la composición farmacéutica de la reivindicación 13 para uso en un método de modular la actividad PKM2 en un sujeto en necesidad del mismo, comprendiendo el método administrar a dicho sujeto dicho compuesto o dicha composición farmacéutica.
15. El compuesto de la reivindicación 1 o la composición farmacéutica de la reivindicación 13 para uso en un método de tratamiento de un cáncer asociado con la actividad PKM2 en un sujeto en necesidad del mismo, comprendiendo el método administrar al sujeto dicho compuesto o dicha composición farmacéutica.
- 10 16. El compuesto o composición farmacéutica para uso según la reivindicación 15, donde el cáncer se selecciona de cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer de colon, cáncer de pulmón, cáncer de hígado, cáncer de páncreas, cáncer colorrectal, carcinoma de células renales, y cáncer del intestino delgado.
17. Uso de un compuesto de la reivindicación 1 o una composición farmacéutica de la reivindicación 13 en la fabricación de un medicamento para modular la actividad de PKM2.

18. Uso de un compuesto de la reivindicación 1 o una composición farmacéutica de la reivindicación 13 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un cáncer asociado con la actividad PKM2.

19. Uso de la reivindicación 18, donde el cáncer se selecciona de cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer de colon, cáncer de pulmón, cáncer de hígado, cáncer de páncreas, cáncer colorrectal, carcinoma de células renales, y cáncer del intestino delgado.

5