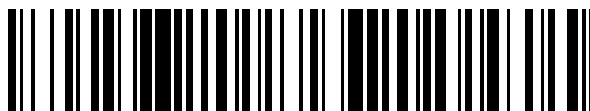


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 569 712**

51 Int. Cl.:

C07D 265/18 (2006.01)

C07D 265/36 (2006.01)

C07D 413/12 (2006.01)

A61K 31/536 (2006.01)

A61K 31/538 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.12.2011 E 11811257 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.03.2016 EP 2655350**

54 Título: **Activadores de PKM2 bicíclicos**

30 Prioridad:

21.12.2010 US 201061425557 P

21.12.2010 US 201061425499 P

21.12.2010 US 201061425513 P

21.12.2010 US 201061425528 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
12.05.2016

73 Titular/es:

AGIOS PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
38 Sidney Street
Cambridge, MA 02139, US

72 Inventor/es:

SALITURO, FRANCESCO, G. y
SAUNDERS, JEFFREY, O.

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 569 712 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

Activadores de PKM2 bicíclicos

Reivindicación de prioridad

5 Esta solicitud reivindica prioridad con respecto al documento U.S.S.N. 61/425,557, presentado el 21 de diciembre de 2010, el documento U.S.S.N. 61/425.499, presentado el 21 de diciembre de 2010, el documento U.S.S.N. 61/425.513 presentado el 21 de diciembre de 2010 y el documento U.S.S.N. 61/425.528 presentado el 21 de diciembre de 2010.

Antecedentes de la invención

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

15 La piruvato cinasa (PK) es una enzima metabólica que convierte fosfoenolpiruvato en piruvato durante la glicólisis. Existen cuatro isoformas de PK en mamíferos: las isoformas L y R se expresan en hígado y glóbulos rojos, la isoforma M1 se expresa en la mayoría de los tejidos adultos, y la isoforma M2 es una variante de corte y empalme de 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 M2 es una enzima de baja actividad que depende de la activación alostérica por el producto intermedio glicolítico anterior, fructosa-1,6-bisfosfato (FBP), mientras que M1 es una enzima activa de manera constitutiva.

20 Todas las células tumorales expresan exclusivamente la isoforma M2 embrionaria de piruvato cinasa, lo que sugiere que PKM2 puede ser una posible diana para la terapia contra el cáncer. PKM2 también se expresa en tejido adiposo y células T activadas. Por tanto, la modulación (por ejemplo, activación) de PKM2 puede ser eficaz en el tratamiento de, por ejemplo, obesidad, diabetes, estados autoinmunitarios y enfermedades dependientes de proliferación, por ejemplo, hiperplasia prostática benigna (HPB). Los moduladores actuales de piruvato cinasa no son selectivos, lo que hace difícil tratar una enfermedad relacionada con la función de piruvato cinasa.

25 Además, el péptido fosfotirosina que se une a PKM2 conduce a una disociación de FBP de PKM2 y a cambios conformacionales de PKM2 desde una forma tetramérica, activa hasta una forma inactiva. Los compuestos que se unen a PKM2 y bloquean la enzima en la conformación activa conducirán a la pérdida del control alostérico de PKM2 necesario para derivar productos intermedios bioquímicos desde la glicólisis a la biosíntesis de nucleótidos y lípidos. Por tanto la activación de PKM2 también puede inhibir el crecimiento y la proliferación de células cancerosas, células inmunitarias activadas y adipocitos.

30 Existe la necesidad continua de tratamientos novedosos de enfermedades tales como cáncer, diabetes, obesidad, estados autoinmunitarios, enfermedades dependientes de proliferación (por ejemplo, BPII), y otras enfermedades relacionadas con la función de piruvato cinasa (por ejemplo, PKM2).

35 Se dan a conocer activadores de piruvato cinasa en Martin J. Walsh *et al.*, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2011, 21(21), 6322-6327, documentos WO 2011/137089 A1 y WO 2011/002817 A1. Se dan a conocer moduladores del receptor TRPM8 en el documento WO 2009/012430 A1.

40 Se dan a conocer compuestos e inhibidores adicionales en los documentos WO 2010/123139, WO 2006/108671, WO 2006/117762,

número de registro CAS: 1387359-26-3 (fuente de registro: Chemical Library; proveedor: Ukrorgsyntez Ltd.);

número de registro CAS: 1214617-22-7 (fuente de registro: Chemical Library; proveedor: AsInEx);

número de registro CAS: 1214569-78-4 (fuente de registro: Chemical Library; proveedor: AsInEx);

número de registro CAS: 1214436-25-5 (fuente de registro: Chemical Library; proveedor: AsInEx);

45 número de registro CAS: 1214433-60-9 (fuente de registro: Chemical Library; proveedor: AsInEx);

número de registro CAS: 1214409-67-2 (fuente de registro: Chemical Library; proveedor: AsInEx);

número de registro CAS: 1027160-54-8 (fuente de registro: otras fuentes; base de datos: ChemSpider (ChemZoo, Inc.);

número de registro CAS: 1026607-41-9 (fuente de registro: otras fuentes; base de datos: ChemSpider (ChemZoo, Inc.);

5 número de registro CAS: 933965-92-5 (fuente de registro: Chemical Library; proveedor: TimTec, Inc.);

número de registro CAS: 924821-99-8 (fuente de registro: Chemical Library; proveedor: Ambinter);

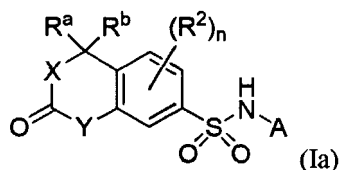
número de registro CAS: 696657-21-3 (fuente de registro: Chemical Library; proveedor: Chemical Block Ltd.); y

Russian Chemical Bulletin (2006), 55(6), 1056-1059.

Sumario de la invención

- 10 Se describen en el presente documento compuestos que modulan piruvato cinasa M2 (PKM2) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, por ejemplo, compuestos que activan PKM2. Esta invención también proporciona composiciones y kits farmacéuticos que comprenden un compuesto de esta invención y el uso de tales composiciones y kits en métodos de tratamiento de enfermedades y estados que están relacionados con la función de piruvato cinasa (por ejemplo, función de PKM2), incluyendo, por ejemplo, cáncer, diabetes, obesidad, trastornos autoinmunitarios e hiperplasia prostática benigna (HPB).
- 15

La presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (Ia) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:



X e Y se seleccionan cada uno independientemente de O y N(-L-R¹);

- 20 cada L se selecciona independientemente de un enlace, -C(O)-, -(CR^aR^b)_m-, -C(O)N(R^e)- o -C(O)O-;

A es arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales está sustituido con 0-3 apariciones de R^d; cada R¹ se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alquil-O-alquileo, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo; en los que cada alquil-O-alquileo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo está sustituido con 0-3 apariciones de R^f y cada alquilo y haloalquilo está sustituido con 0-3 apariciones de R^g;

25

cada R^a y cada R^b se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₄, o R^a y R^b unidos al mismo átomo de carbono se toman junto con el átomo de carbono para formar un cicloalquilo;

cada R^c se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo C₁₋₄;

- 30 cada R^d se selecciona independientemente de halo, haloalquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, nitro, ciano, -OH y -O(alquil C₁₋₄), o dos R^d, unidos a los mismos átomos de carbono o átomos de carbono adyacentes, tomados junto con el/los átomo(s) a los que están unidos forman un heterociclilo opcionalmente sustituido;

cada R^f se selecciona independientemente de halo, haloalquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, nitro, ciano, -OH y -O(alquil C₁₋₄), o dos R^f, unidos a los mismos átomos de carbono o átomos de carbono adyacentes, tomados junto con los átomos a los que están unidos forman un heterociclilo opcionalmente sustituido;

- 35 cada R^g se selecciona independientemente de nitro, ciano, -OH, y -O(alquil C₁₋₄) o dos R^g, unidos a los mismos átomos de carbono o átomos de carbono adyacentes, tomados junto con los átomos a los que están unidos forman un heterociclilo opcionalmente sustituido;

cada R² se selecciona independientemente de halo, haloalquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, alcoxilo C₁₋₄ e hidroxilo;

h es 1, 2 ó 3;

cada m es independientemente 1, 2 ó 3; y

cada n es independientemente 0, 1, 2 ó 3;

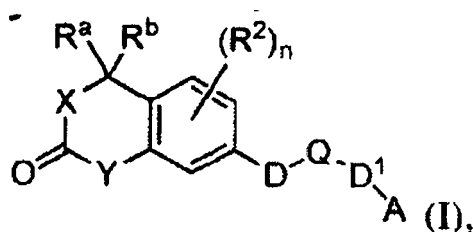
siempre que el compuesto no sea 2-cloro-N-(1,4-dihidro-2-oxo-2H-3,1-benzoxazin-7-il)-5-[[[(1-metiletil)amino]sulfonyl]-benzamida; éster metílico del ácido 4-[2-oxo-7-(fenilmetoxi)-2H-1,3-benzoxazin-3(4H)-il]-benzoico; 2-cloro-5-[[[(1-metiletil)amino]sulfonyl]-N-(1,2,3,4-tetrahidro-2-oxo-7-quinazolinil)-benzamida; o 2-cloro-5-[[[(1-metiletil)amino]sulfonyl]-N-(1,2,3,4-tetrahidro-3-metil-2-oxo-7-quinazolinil)-benzamida;

en los que

“heteroarilo” se refiere a un sistema de anillos monocíclico de 5-8 miembros, bicíclico de 8-12 miembros o tricíclico de 11-14 miembros completamente aromático que tiene 1-3 heteroátomos si es monocíclico, 1-6 heteroátomos si es bicíclico o 1-9 heteroátomos si es tricíclico, seleccionándose dichos heteroátomos de O, N, o S; y

“heterociclilo” se refiere a un sistema de anillos monocíclico de 3-10 miembros, bicíclico de 8-12 miembros o tricíclico de 11-14 miembros no aromático que tiene 1-3 heteroátomos si es monocíclico, 1-6 heteroátomos si es bicíclico o 1-9 heteroátomos si es tricíclico, seleccionándose dichos heteroátomos de O, N o S.

Se describe además un compuesto de fórmula (I),



en la que X e Y se seleccionan cada uno independientemente de O y NO-L-R¹;

Q es C(O), SO₂ o -(CH₂)_n;

cada L se selecciona independientemente de un enlace, -C(O)-, -(CR^aR^b)_m, -C(O)N(R^c)- o -C(O)O-;

D y D¹ se seleccionan cada uno independientemente de un enlace, O y N(R^c), siempre que D y D¹ no sean ambos un enlace;

A es arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales está sustituido con 0-3 apariciones de R^d; y D-Q-D¹-A no es OCH₂-fenilo;

cada R¹ se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alquil-O-alquileno, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo; en los que cada alquil-O-alquileno, cicloalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo está sustituido con 0-3 apariciones de R^f y cada alquilo y haloalquilo está sustituido con 0-3 apariciones de R^g;

cada R^a y cada R^b se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₄, o R^a y R^b unidos al mismo átomo de carbono se toman junto con el átomo de carbono para formar un cicloalquilo;

cada R^c se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo C₁₋₄;

cada R^d se selecciona independientemente de halo, haloalquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, nitro, ciano, -OH y -O(alquil C₁₋₄), o dos R^d, unidos a los mismos átomos de carbono o átomos de carbono adyacentes, tomados junto con el/los átomo(s) a los que están unidos forman un heterociclilo opcionalmente sustituido;

cada R^f se selecciona independientemente de halo, haloalquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, nitro, ciano, -OH y -O(alquil C₁₋₄), o dos R^f, unidos a los mismos átomos de carbono o átomos de carbono adyacentes, tomados junto con los átomos a los que están unidos forman un heterociclilo opcionalmente sustituido;

cada R^g se selecciona independientemente de nitro, ciano, -OH, -O(alquil C₁₋₄) o dos R^g, unidos a los mismos átomos de carbono o átomos de carbono adyacentes, tomados junto con los átomos a los que están unidos forman un heterociclilo opcionalmente sustituido;

cada R^2 se selecciona independientemente de halo, haloalquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} , alcoxilo C_{1-4} e hidroxilo;

h es 1, 2 ó 3;

cada m es independientemente 1, 2 ó 3; y

cada n es independientemente 0, 1, 2 ó 3;

- 5 siempre que el compuesto no sea 2-cloro-N-(1,4-dihidro-2-oxo-2H-3,1-benzoxazin-7-il)-5-[[[(1-metiletil)amino]sulfonyl]-benzamida; éster metílico del ácido 4-[2-oxo-7-(fenilmetoxi)-2H-1,3-benzoxazin-3(4H)-il]-benzoico; 2-cloro-5-[[[(1-metiletil)amino]sulfonyl]-N-(1,2,3,4-tetrahidro-2-oxo-7-quinazolinil)-benzamida; o 2-cloro-5-[[[(1-metiletil)amino]sulfonyl]-N-(1,2,3,4-tetrahidro-3-metil-2-oxo-7-quinazolinil)-benzamida.

En determinadas realizaciones de fórmula (I), D es un enlace.

- 10 En algunas realizaciones de fórmula (I), D es $N(R^c)$. En un aspecto de estas realizaciones de fórmula (I), R^c es hidrógeno.

En determinadas realizaciones de fórmula (I), D es un enlace y D^1 es $N(R^c)$. En un aspecto de estas realizaciones de fórmula (I), Q es SO_2 . En otro aspecto de estas realizaciones de fórmula (I), Q es $C(O)$. En un aspecto más particular de estas realizaciones de fórmula (I), D^1 es NH y Q es $C(O)$. En otro aspecto de estas realizaciones de fórmula (I), Q es $(CH_2)_h$. En un aspecto más particular de estas realizaciones de fórmula (I), Q es CH_2 . En otro aspecto más particular de estas realizaciones de fórmula (I), D^1 es NH y Q es $(CH_2)_h$. En un aspecto incluso más particular de estas realizaciones de fórmula (I), D^1 es NH y Q es CH_2 .

- 15 En algunas realizaciones de fórmula (I), D^1 es oxígeno.

En algunas realizaciones de fórmula (I), D es un enlace y D^1 es oxígeno. En un aspecto de estas realizaciones de fórmula (I), Q es $C(O)$.

- 20 En algunas realizaciones de fórmula (I), D es oxígeno. En un aspecto de estas realizaciones de fórmula (I), Q es $C(O)$ y D^1 es $N(R^c)$.

En algunas realizaciones de fórmula (I), D es oxígeno. En un aspecto de estas realizaciones de fórmula (I), Q es $C(O)$ y D^1 es $N(R^c)$.

En algunas realizaciones de fórmula (I), D^1 es $N(R^c)$. En un aspecto de estas realizaciones de fórmula (I), D es NH. En otro aspecto de estas realizaciones de fórmula (I), Q es $C(O)$ y D es oxígeno.

- 25 En determinadas realizaciones de fórmula (I), Q es SO_2 .

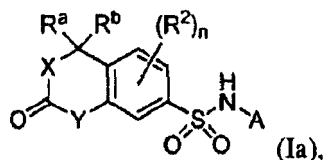
En algunas realizaciones de fórmula (I), Q es $(CH_2)_h$. En un aspecto de estas realizaciones de fórmula (I), h es 1.

En algunas realizaciones de fórmula (I), Q es $C(O)$.

En determinadas realizaciones de fórmula (I), R^a es hidrógeno.

En determinadas realizaciones de fórmula (I), R^b es hidrógeno.

- 30 Se describe además un compuesto de fórmula (I), en la que D es un enlace, Q es $S(O)_2$ y D^1 es -NH-, teniendo el compuesto la fórmula (Ia):



en la que X, Y, L, R^a , R^b , R^c , R^d , R^f , R^g , R^1 , R^2 , A, n y m son tal como se describieron anteriormente para la fórmula (I).

- 35 Las siguientes realizaciones y aspectos de las mismas se refieren a tanto la fórmula (I) como la fórmula (Ia).

En algunas realizaciones de fórmulas (I) y (Ia), Y es N-L- R^1 .

En determinadas realizaciones de fórmulas (I) y (Ia), Y es N-L-R¹ y L es un enlace. En un aspecto de estas realizaciones de fórmulas (I) y (Ia), R¹ es hidrógeno. En todavía otro aspecto de estas realizaciones de fórmulas (I) y (Ia), R¹ es alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-3 apariciones de R^g. En un aspecto más específico de estas realizaciones de fórmulas (I) y (Ia), R¹ es alquilo C₁₋₄ sustituido con 0 apariciones de R^g (por ejemplo, metilo).

5 En determinadas realizaciones de fórmulas (I) y (Ia), Y es N-L-R¹ y L es -(CR^aR^b)_m. En un aspecto específico de estas realizaciones de fórmulas (I) y (Ia), L es -CR^aR^b- (por ejemplo, m es 1). En un aspecto incluso más específico de estas realizaciones de fórmulas (I) y (Ia), L es -CH₂- (por ejemplo, R^a y R^b son hidrógeno). En otro aspecto específico de estas realizaciones de fórmulas (I) y (Ia), R¹ es arilo sustituido con 0-3 apariciones de R^f. En un aspecto más específico de estas realizaciones de fórmulas (I) y (Ia), R¹ es fenilo no sustituido.

10 En determinadas realizaciones de fórmulas (I) y (Ia), X es O.

En determinadas realizaciones de fórmulas (I) y (Ia), X es O e Y es N-L-R¹.

15 En determinadas realizaciones de fórmulas (I) y (Ia), X es O, Y es N-L-R¹ y L es un enlace. En un aspecto de estas realizaciones de fórmulas (I) y (Ia), R¹ es hidrógeno. En todavía otro aspecto de estas realizaciones de fórmulas (I) y (Ia), R¹ es alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-3 apariciones de R^g. En un aspecto más específico de estas realizaciones de fórmulas (I) y (Ia), R¹ es alquilo C₁₋₄ sustituido con 0 apariciones de R^g (por ejemplo, metilo).

20 En determinadas realizaciones de fórmulas (I) y (Ia), X es O, Y es N-L-R¹ y L es -(CR^aR^b)_m. En un aspecto específico de estas realizaciones de fórmulas (I) y (Ia), L es -CR^aR^b- (por ejemplo, m es 1). En un aspecto incluso más específico de estas realizaciones de fórmulas (I) y (Ia), L es -CH₂- (por ejemplo R^a y R^b son hidrógeno). En otro aspecto específico de estas realizaciones de fórmulas (I) y (Ia), R¹ es arilo sustituido con 0-3 apariciones de R^f. En un aspecto más específico de estas realizaciones de fórmulas (I) y (Ia), R¹ es fenilo no sustituido.

En determinadas realizaciones de fórmulas (I) y (Ia), X es N-L-R¹.

25 En determinadas realizaciones de fórmulas (I) y (Ia), X es N-L-R¹ y L es un enlace. En un aspecto de estas realizaciones de fórmulas (I) y (Ia), R¹ es hidrógeno. En todavía otro aspecto de estas realizaciones de fórmulas (I) y (Ia), R¹ es alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-3 apariciones de R^g. En un aspecto más específico de estas realizaciones de fórmulas (I) y (Ia), R¹ es alquilo C₁₋₄ sustituido con 0 apariciones de R^g (por ejemplo, metilo).

30 En algunas realizaciones de fórmulas (I) y (Ia), X es N-L-R¹ y L es -(CR^aR^b)_m. En un aspecto específico de estas realizaciones de fórmulas (I) y (Ia), L es -CR^aR^b- (por ejemplo, m es 1). En un aspecto incluso más específico de estas realizaciones de fórmulas (I) y (Ia), L es -CH₂- (por ejemplo, R^a y R^b son hidrógeno). En otro aspecto específico de estas realizaciones de fórmulas (I) y (Ia), R¹ es arilo sustituido con 0-3 apariciones de R^f. En un aspecto más específico de estas realizaciones de fórmulas (I) y (Ia), R¹ es fenilo no sustituido.

En algunas realizaciones de fórmulas (I) y (Ia), Y es O.

En algunas realizaciones de fórmulas (I) y (Ia), Y es O y X es N-L-R¹.

35 En determinadas realizaciones de fórmulas (I) y (Ia), X es N-L-R¹, Y es O y L es un enlace. En un aspecto de estas realizaciones de fórmulas (I) y (Ia), R¹ es hidrógeno. En todavía otro aspecto de estas realizaciones de fórmulas (I) y (Ia), R¹ es alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-3 apariciones de R^f. En un aspecto más específico de estas realizaciones de fórmulas (I) y (Ia), R¹ es alquilo C₁₋₄ sustituido con 0 apariciones de R^f (por ejemplo, metilo).

40 En algunas realizaciones de fórmulas (I) y (Ia), X es N-L-R¹, Y es O y L es -(CR^aR^b)_m. En un aspecto específico de estas realizaciones de fórmulas (I) y (Ia), L es -CR^aR^b- (por ejemplo, m es 1). En un aspecto incluso más específico de estas realizaciones de fórmulas (I) y (Ia), L es -CH₂- (por ejemplo, R^a y R^b son hidrógeno). En otro aspecto específico de estas realizaciones de fórmulas (I) y (Ia), R¹ es arilo sustituido con 0-3 apariciones de R^f. En un aspecto más específico de estas realizaciones de fórmulas (I) y (Ia), R¹ es fenilo no sustituido.

En determinadas realizaciones de fórmulas (I) y (Ia), n es 0.

En algunas realizaciones de fórmulas (I) y (Ia), n es 1.

45 En determinadas realizaciones de fórmulas (I) y (Ia), A es arilo (por ejemplo, arilo monocíclico o bicíclico) sustituido con 0-3 apariciones de R^d. En un aspecto de estas realizaciones de fórmulas (I) y (Ia), A es arilo monocíclico de 5-8 miembros sustituido con 0-3 apariciones de R^d. En un aspecto más específico de estas realizaciones de fórmulas (I) y (Ia), A es fenilo sustituido con 0-3 apariciones de R^d. En un aspecto incluso más específico de estas realizaciones de fórmulas (I) y (Ia), A es fenilo sustituido con 0 apariciones de R^d. En otro aspecto incluso más específico de estas

realizaciones de fórmulas (I) y (Ia), A es fenilo sustituido con 1 aparición de R^d.

En algunos aspectos de realizaciones de fórmulas (I) y (Ia), cuando A es fenilo sustituido con 1 aparición de R^d, ese R^d es halo (por ejemplo, A es p-fluorofenilo o m-clorofenilo). En otro aspecto de estas realizaciones de fórmulas (I) y (Ia), el sustituyente R^d en A es alquilo (por ejemplo, metilo o etilo). En todavía otro aspecto de estas realizaciones de fórmulas (I) y (Ia), el sustituyente R^d en A es -OR^a (por ejemplo, -OR^a sustituido en p). En algunas realizaciones de fórmulas (I) y (Ia), el sustituyente R^d en A es alcoxilo (por ejemplo, metoxilo).

En determinadas realizaciones de fórmulas (I) y (Ia), A es fenilo sustituido con 2 apariciones de R^d. En un aspecto de estas realizaciones de fórmulas (I) y (Ia), ambos sustituyentes R^d en A son halo (por ejemplo, 3-cloro-4-fluorofenilo). En otro aspecto de estas realizaciones de fórmulas (I) y (Ia), ambos sustituyentes R^d en A son alquilo (por ejemplo, 3,5-dimetilfenilo). En todavía otro aspecto de estas realizaciones de fórmulas (I) y (Ia), un sustituyente R^d en A es alquilo y el otro es halo (por ejemplo, 3-metil-4-fluorofenilo). En aún otro aspecto de estas realizaciones de fórmulas (I) y (Ia), dos sustituyentes R^d en A, unidos a los mismos átomos de carbono o átomos de carbono adyacentes, se toman junto con los átomos a los que están unidos para formar un heterociclilo opcionalmente sustituido.

Se describe además un compuesto de fórmula (II)



en la que

X e Y se seleccionan cada uno independientemente de O y N-L-R¹;

Q es C(O), SO₂ o -(CH₂)_n;

cada L se selecciona independientemente de un enlace, -C(O)-, -(CR^aR^b)_m-, -C(O)NR^c- o -C(O)O-;

20 D y D¹ se seleccionan cada uno independientemente de un enlace, O y NR^c, siempre que D y D¹ no sean ambos un enlace;

A es arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales está sustituido con 0-3 apariciones de R^d;

25 cada R¹ se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alquil-O-alquileno, cicloalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heterociclilo y heterocicliilalquilo; en los que cada alquil-O-alquileno, cicloalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heterociclilo y heterocicliilalquilo está sustituido con 0-3 apariciones de R¹ y cada alquilo y haloalquilo está sustituido con 0-3 apariciones de R⁹;

cada R^a y cada R^b se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₄, o R^a y R^b unidos al mismo átomo de carbono se toman junto con el átomo de carbono para formar un cicloalquilo;

cada R^c se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo C₁₋₄;

30 cada R^d se selecciona independientemente de halo, haloalquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, nitro, ciano, -OH y -O(alquil C₁₋₄), o dos R^d, unidos a los mismos átomos de carbono o átomos de carbono adyacentes, tomados junto con los átomos a los que están unidos forman un heterociclilo opcionalmente sustituido;

35 cada R^f se selecciona independientemente de halo, haloalquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, nitro, ciano, -OH y -O(alquil C₁₋₄), o dos R^f, unidos a los mismos átomos de carbono o átomos de carbono adyacentes, tomados junto con los átomos a los que están unidos forman un heterociclilo opcionalmente sustituido;

cada R^g se selecciona independientemente de nitro, ciano, -OH, -O(alquil C₁₋₄) o dos R^g, unidos a los mismos átomos de carbono o átomos de carbono adyacentes, tomados junto con los átomos a los que están unidos forman un heterociclilo opcionalmente sustituido;

cada R² se selecciona independientemente de halo, haloalquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, alcoxilo C₁₋₄ e hidroxilo;

40 h es 1, 2 ó 3;

cada m es independientemente 1, 2 ó 3; y

cada n es independientemente 0, 1, 2 ó 3; siempre que

1) D-Q-D¹-A no sea i) O-bencilo, ii) NHSO₂-2-tiofenilo, iii) fenilo opcionalmente sustituido con NHC(O), o iv) fenilo opcionalmente sustituido con NHSO₂; y

5 2) el compuesto no sea:

i) N-(2,6-dimetilfenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1,3-dimetil-2-oxo-6-quinazolinsulfonamida;

ii) N-[2-[[[(1S)-2-ciclohexil-1-metiletil]amino]metil]fenil]-1,4-dihidro-2-oxo-2H-3,1-benzoxazin-6-sulfonamida; o

iii) N-[2-[[[(1S)-2-ciclopentil-1-metiletil]amino]metil]fenil]-1,4-dihidro-2-oxo-2H-3,1-benzoxazin-6-sulfonamida. En determinadas realizaciones de fórmula (II), D es un enlace.

10 En algunas realizaciones de fórmula (II), D es N(R^c). En un aspecto de estas realizaciones de fórmula (II), R^c es hidrógeno.

En determinadas realizaciones de fórmula (II), D es un enlace y D¹ es N(R^c). En un aspecto de esta realización de fórmula (II), Q es SO₂. En otro aspecto de estas realizaciones de fórmula (II), Q es SO₂ y D¹ es NH. En otro aspecto de estas realizaciones de fórmula (II), Q es C(O). En un aspecto más particular de estas realizaciones de fórmula (II), D¹ es NH y Q es C(O). En otro aspecto de estas realizaciones de fórmula (II), Q es (CH₂)_n. En un aspecto más particular de estas realizaciones de fórmula (II), Q es CH₂. En otro aspecto más particular de estas realizaciones de fórmula (II), D¹ es NH y Q es (CH₂)_n. En un aspecto incluso más particular de estas realizaciones de fórmula (II), D¹ es NH y Q es CH₂.

En algunas realizaciones de fórmula (II), D¹ es oxígeno.

20 En algunas realizaciones de fórmula (II), D es un enlace y D¹ es oxígeno. En un aspecto de estas realizaciones de fórmula (II), Q es C(O).

En algunas realizaciones de fórmula (II), D es N(R^c) y D¹ es oxígeno. En un aspecto de estas realizaciones de fórmula (II), Q es C(O). En un aspecto más particular de estas realizaciones de fórmula (II), D es NH y Q es C(O).

25 En algunas realizaciones de fórmula (II), D es oxígeno. En un aspecto de estas realizaciones de fórmula (II), Q es C(O) y D¹ es N(R^c). En un aspecto más particular de estas realizaciones de fórmula (II), Q es C(O) y D¹ es NH.

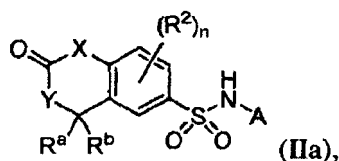
En determinadas realizaciones de fórmula (II), Q es SO₂. En algunas realizaciones de fórmula (II), Q es (CH₂)_n. En un aspecto de estas realizaciones de fórmula (II), h es 1.

En algunas realizaciones de fórmula (II), Q es C(O).

En determinadas realizaciones de fórmula (II), R^a es hidrógeno.

30 En determinadas realizaciones de fórmula (II), R^b es hidrógeno.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (II), en la que D es un enlace, Q es S(O)₂ y D¹ es -NH-, teniendo el compuesto la fórmula (IIa):



en la que X, Y, L, R^a, R^b, R^c, R^d, R^f, R^g, R¹, R², A, n y m son tal como se describieron para la fórmula (II).

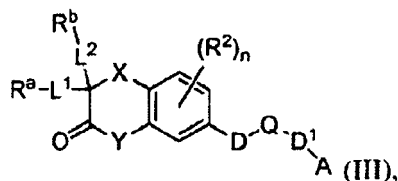
35 Las siguientes realizaciones y aspectos de las mismas se refieren a tanto la fórmula (II) como la fórmula (IIa).

En determinadas realizaciones de fórmulas (II) y (IIa), Y es N-L-R¹.

sustituido con 0-3 apariciones de R^d.

En algunas realizaciones de fórmulas (II) y (IIa), A es fenilo sustituido con 2 apariciones de R^d. En determinadas realizaciones de fórmulas (II) y (IIa), ambos R^d son halo (por ejemplo, 3-cloro-4-fluorofenilo). En algunas realizaciones de fórmulas (II) y (IIa), un R^d es alquilo y el otro R^d es halo (por ejemplo, 3-metil-4-fluorofenilo).

5 Se describe además un compuesto de fórmula (III),



en la que

X e Y se seleccionan cada uno independientemente de O y N-R¹;

Q es C(O), SO₂ o -(CH₂)_n;

10 L¹ y L² se seleccionan cada uno independientemente de un enlace, -O-, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)NR^c-, -NR^cC(O)-, -S-, -SO- y -SO₂-;

D y D¹ se seleccionan cada uno independientemente de un enlace, O y NR^c, siempre que D y D¹ no sean ambos un enlace;

A es arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales está sustituido con 0-3 apariciones de R^f;

15 cada R¹ se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo C₁₋₄, en el que cada alquilo C₁₋₄ está sustituido con 0-3 apariciones de R^f;

R^a y R^b se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alquil-O-alquileno, cicloalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heterociclilo; y heterociclilalquilo; en los que cada alquil-O-alquileno, cicloalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo está sustituido con 0-3 apariciones de R^f y cada alquilo y haloalquilo está sustituido con 0-3 apariciones de R^g; o

20 uno de R^a o R^b se toma junto con R¹ y los átomos a los que están unidos respectivamente para formar un heterociclilo de cinco miembros opcionalmente sustituido;

cada R^c se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo C₁₋₄;

25 cada R^d se selecciona independientemente de halo, haloalquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, nitro, -NR^cR^c, -NHCH(NR^cR^c)NR^cR^c, -NHC(=NR^cR^c)NR^cR^c, -C(O)NR^cR^c, ciano, -SR^c y -OR^c, o dos R^d, unidos a los mismos átomos de carbono o átomos de carbono adyacentes, tomados junto con los átomos a los que están unidos forman un heterociclilo opcionalmente sustituido;

30 cada R^f se selecciona independientemente de halo, haloalquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, nitro, ciano, -OH y -O(alquil C₁₋₄), o dos R^f, unidos a los mismos átomos de carbono o átomos de carbono adyacentes, tomados junto con los átomos a los que están unidos forman un heterociclilo opcionalmente sustituido;

cada R^g se selecciona independientemente de nitro, ciano, -OH, -O(alquil C₁₋₄) o dos R^g, unidos a los mismos átomos de carbono o átomos de carbono adyacentes, tomados junto con los átomos a los que están unidos forman un heterociclilo opcionalmente sustituido;

cada R² se selecciona independientemente de halo, haloalquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, alcoxilo C₁₋₄ e hidroxilo;

35 h es 1, 2 ó 3; y

n es 0, 1, 2 ó 3; siempre que

1) D-Q-D¹-A no sea -SO₃-fenilo o -SO₃-*p*-metilfenilo;

2) cuando Y es NR^c, entonces Q no sea C(O);

3) cuando Y es NH, D-Q-D¹ no sea SO₂NR^c o NR^cSO₂; y

4) el compuesto no sea:

i) N-(3-fluoro-2-metilfenil)-3,4-dihidro-4-metil-3-oxo-2H-1,4-benzoxazin-6-sulfonamida;

5 ii) 4,5-dimetoxi-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-sulfonamido)-fenetilcarbamato de metilo;

iii) 1-(difluorometil)-N-(3,4-dihidro-4-metil-3-oxo-2H-1,4-benzoxazin-6-il)-5-metil-1H-pirazol-4-sulfonamida;

iv) N-(3,4-dihidro-4-metil-3-oxo-2H-1,4-benzoxazin-6-il)-4-fluoro-3-metil-bencenosulfonamida;

v) 7-cloro-N-(3,4-dihidro-4-metil-3-oxo-2H-1,4-benzoxazin-6-il)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-sulfonamida;

vi) N-(3,4-dihidro-4-metil-3-oxo-2H-1,4-benzoxazin-6-il)-1,5-dimetil-1H-pirazol-4-sulfonamida;

10 vii) N-(3,4-dihidro-4-metil-3-oxo-2H-1,4-benzoxazin-6-il)-2-fluoro-5-metil-bencenosulfonamida; o

viii) 5-cloro-N-(3,4-dihidro-4-metil-3-oxo-2H-1,4-benzoxazin-6-il)-2,4-dimetoxi-bencenosulfonamida.

En determinadas realizaciones de fórmula (III), D es un enlace.

En algunas realizaciones de fórmula (III), D es oxígeno.

15 En algunas realizaciones de fórmula (III), D es NR^c. En un aspecto de estas realizaciones de fórmula (III), D es NH. En otro aspecto de estas realizaciones de fórmula (III), D es N(alquil C₁₋₄). En un aspecto más específico de estas realizaciones de fórmula (III), D es N(CH₃).

En determinadas realizaciones de fórmula (III), D¹ es O.

20 En determinadas realizaciones de fórmula (III), D¹ es NR^c. En un aspecto de estas realizaciones de fórmula (III), D¹ es NH. En un aspecto más específico de estas realizaciones de fórmula (III), D¹ es N(alquil C₁₋₄). En un aspecto más específico de estas realizaciones de fórmula (III), D¹ es N(CH₃).

En determinadas realizaciones de fórmula (III), Q es SO₂.

En algunas realizaciones de fórmula (III), Q es (CH₂)_h. En un aspecto de estas realizaciones de fórmula (III), h es 1 (es decir, Q es CH₂).

En algunas realizaciones de fórmula (III), Q es C(O).

25 En determinadas realizaciones de fórmula (III), D es un enlace, D¹ es NR^c y Q es SO₂. En un aspecto de estas realizaciones de fórmula (III), D¹ es NH. En otro aspecto de estas realizaciones de fórmula (III), D¹ es N(alquil C₁₋₄). En un aspecto más específico de estas realizaciones de fórmulas (III), D¹ es N(CH₃).

30 En determinadas realizaciones de fórmula (III), D es un enlace, D¹ es NR^c y Q es C(O). En un aspecto de estas realizaciones de fórmula (III), D¹ es NH. En otro aspecto de estas realizaciones de fórmula (III), D¹ es (alquil C₁₋₄). En un aspecto más específico de estas realizaciones de fórmula (III), D¹ es N(CH₃).

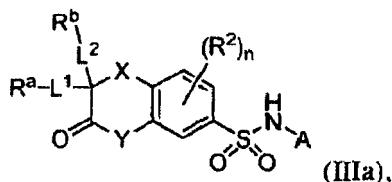
En determinadas realizaciones de fórmula (III), D es un enlace, D¹ es NR^c y Q es (CH₂)_h. En un aspecto de estas realizaciones de fórmula (III), h es 1. En un aspecto de estas realizaciones de fórmula (III), D¹ es NH. En otro aspecto de estas realizaciones de fórmula (III), D¹ es N(alquil C₁₋₄). En un aspecto más específico de estas realizaciones de fórmula (III), D¹ es N(CH₃).

35 En determinadas realizaciones de fórmula (III), D es oxígeno, Q es C(O) y D¹ es NR^c. En un aspecto de estas realizaciones de fórmula (III), D¹ es NH.

En determinadas realizaciones de fórmula (III), D es NR^c, Q es C(O) y D¹ es oxígeno. En un aspecto de estas realizaciones de fórmula (III), D es NH. En otro aspecto de estas realizaciones de fórmula (III), D es N(alquil C₁₋₄). En un aspecto más específico de estas realizaciones de fórmula (III), D es N(CH₃).

En determinadas realizaciones de fórmula (III), D es un enlace, Q es C(O) y D¹ es oxígeno.

En otra realización, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (III), en la que D es un enlace, Q es S(O)₂ y D¹ es -NH-, teniendo el compuesto la fórmula (IIIa):



5 en la que X, Y, R^a, R^b, R^c, R^d, R^f, R^g, L¹, L², R¹, R², A y n son tal como se describieron anteriormente.

Las siguientes realizaciones y aspectos de las mismas se refieren a tanto la fórmula (III) como la fórmula (IIIa).

10 En determinadas realizaciones de fórmulas (III) y (IIIa), X es O. En un aspecto de estas realizaciones de fórmulas (III) y (IIIa), Y es N-R¹. En un aspecto más específico de estas realizaciones de fórmulas (III) y (IIIa), Y es NH. En otro aspecto de estas realizaciones de fórmulas (III) y (IIIa), Y es N(alquilo C₁₋₄), en el que el alquilo C₁₋₄ está sustituido con 0-3 apariciones de R^f. En un aspecto más específico de estas realizaciones de fórmulas (III) y (IIIa), Y es N(alquilo C₁₋₄), en el que el alquilo está sustituido con 0 apariciones de R^f. En un aspecto incluso más específico de estas realizaciones de fórmulas (III) y (IIIa), Y es N(CH₃).

En algunas realizaciones de fórmulas (III) y (IIIa), X es N-R¹. En un aspecto de estas realizaciones de fórmulas (III) y (IIIa), R¹ es hidrógeno.

15 En algunas realizaciones de fórmulas (III) y (IIIa), Y es N-R¹. En un aspecto de estas realizaciones de fórmulas (III) y (IIIa), R¹ es hidrógeno.

20 En determinadas realizaciones de fórmulas (III) y (IIIa), Y es O. En un aspecto de estas realizaciones de fórmulas (III) y (IIIa), X es N-R¹. En un aspecto más específico de estas realizaciones de fórmulas (III) y (IIIa), X es NH. En otro aspecto de estas realizaciones de fórmulas (III) y (IIIa), X es N(alquilo C₁₋₄), en el que el alquilo C₁₋₄ está sustituido con 0-3 apariciones de R^f. En un aspecto más específico de estas realizaciones de fórmulas (III) y (IIIa), X es N(alquilo C₁₋₄) en el que el alquilo está sustituido con 0 apariciones de R^f. En un aspecto más específico de estas realizaciones de fórmulas (III) y (IIIa), X es N(CH₃).

En determinadas realizaciones de fórmulas (III) y (IIIa), n es 0.

En determinadas realizaciones de fórmulas (III) y (IIIa), n es 1.

25 En determinadas realizaciones de fórmulas (III) y (IIIa), R^a es hidrógeno.

En algunas realizaciones de fórmulas (III) y (IIIa), R^b es hidrógeno.

En determinadas realizaciones de fórmulas (III) y (IIIa), L¹ es un enlace. En un aspecto de esta realización de fórmulas (III) y (IIIa), R^a es hidrógeno.

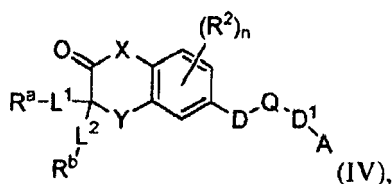
30 En algunas realizaciones de fórmulas (III) y (IIIa), L² es un enlace. En un aspecto de esta realización de fórmulas (III) y (IIIa), R^b es hidrógeno.

35 En determinadas realizaciones de fórmulas (III) y (IIIa), A es arilo (por ejemplo, arilo monocíclico o bicíclico) sustituido con 0-3 apariciones de R^d. En un aspecto de estas realizaciones de fórmulas (III) y (IIIa), A es arilo monocíclico de 5-8 miembros, (por ejemplo, fenilo) sustituido con 0-3 apariciones de R^d. En un aspecto más específico de estas realizaciones de fórmulas (III) y (IIIa), A es fenilo sustituido con 0-3 apariciones de R^d. En un aspecto incluso más específico de estas realizaciones de fórmulas (III) y (IIIa), A es fenilo sustituido con 0 apariciones de R^d.

40 En determinadas realizaciones específicas de fórmulas (III) y (IIIa), A es fenilo sustituido con 1 aparición de R^d. En un aspecto de estas realizaciones de fórmulas (III) y (IIIa), R^d es halo (por ejemplo, p-fluorofenilo o m-clorofenilo). En algunas realizaciones de fórmulas (III) y (IIIa), R^d es alquilo (por ejemplo, metilo). En otro aspecto de estas realizaciones de fórmulas (III) y (IIIa), R^d es -OR^c (por ejemplo, -OR^c sustituido en p). En un aspecto más específico de estas realizaciones de fórmulas (III) y (IIIa), R^d es -OR^c sustituido en p. En otro aspecto más específico de estas realizaciones de fórmulas (III) y (IIIa), R^d es -O-alquilo (por ejemplo, -O-metilo).

En determinadas realizaciones de fórmulas (III) y (IIIa), A es fenilo sustituido con 2 apariciones de R^d. En un aspecto de estas realizaciones de fórmulas (III) y (IIIa), ambos R^d son halo (por ejemplo, 3-cloro-4-fluorofenilo). En otro aspecto de estas realizaciones de fórmulas (III) y (IIIa), ambos R^d son alquilo (por ejemplo, 3,5-dimetilfenilo). En otro aspecto de estas realizaciones de fórmulas (III) y (IIIa), un R^d es alquilo y el otro R^d es halo (por ejemplo, 3-metil-4-fluorofenilo). En aún otro aspecto de estas realizaciones de fórmulas (III) y (IIIa), dos R^d, unidos a los mismos átomos de carbono o átomos de carbono adyacentes, tomados junto con los átomos a los que están unidos forman un heterociclilo opcionalmente sustituido. En un aspecto más específico de estas realizaciones de fórmulas (III) y (IIIa), cada R^d es -OR^c y los dos -OR^c tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un heterociclilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto más específico de estas realizaciones de fórmulas (III) y (IIIa), dos -OR^c forman 3,4-etilendioxilo. En otro aspecto incluso más específico de estas realizaciones de fórmulas (III) y (IIIa), dos -OR^c forman 3,4-metilendioxilo.

Se describe además un compuesto de fórmula (IV),



en la que

X e Y se seleccionan cada uno independientemente de O y N-R¹;

Q es C(O), SO₂ o -(CH₂)_n;

L¹ y L² se seleccionan cada uno independientemente de un enlace, -O-, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)NR^c-, -NR^cC(O)-, -S-, -SO- y -SO₂;

D y D¹ se seleccionan cada uno independientemente de un enlace, O y NR^c, siempre que D y D¹ no sean ambos un enlace;

A es arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales está sustituido con 0-3 apariciones de R^d;

cada R¹ se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo C₁₋₄; en el que cada alquilo C₁₋₄ está sustituido con 0-3 apariciones de R¹;

R^a y R^b se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alquil-O-alquileno, cicloalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heterociclilo y heterocicloalquilo; en los que cada alquil-O-alquileno, cicloalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo está sustituido con 0-3 apariciones de R¹ y cada alquilo y haloalquilo está sustituido con 0-3 apariciones de R⁹; o

uno de R^a o R^b se toma junto con un Y-R¹ o X-R¹ y los átomos a los que están unidos respectivamente para formar un heterociclilo de cinco miembros opcionalmente sustituido;

cada R^c se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo C₁₋₄;

cada R^d se selecciona independientemente de halo, haloalquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, nitro, -NR^cR^c, -NHCH(NR^cR^c)NR^cR^c, -NHC(=NR^cR^c)NR^cR^c, -C(O)NR^cR^c, ciano, -SR^c y -OR^c, o dos R^d, unidos a los mismos átomos de carbono o átomos de carbono adyacentes, tomados junto con los átomos a los que están unidos forman un heterociclilo opcionalmente sustituido;

cada R^f se selecciona independientemente de halo, haloalquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, nitro, ciano, -OH y -O(alquil C₁₋₄), o dos R^f, unidos a los mismos átomos de carbono o átomos de carbono adyacentes, tomados junto con los átomos a los que están unidos forman un heterociclilo opcionalmente sustituido;

cada R^g se selecciona independientemente de nitro, ciano, -OH, -O(alquil C₁₋₄) o dos R^g, unidos a los mismos átomos de carbono o átomos de carbono adyacentes, tomados junto con los átomos a los que están unidos forman un heterociclilo opcionalmente sustituido;

cada R² se selecciona independientemente de halo, haloalquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, alcoxilo C₁₋₄ e hidroxilo;

h es 1, 2 ó 3; y

n es 0, 1, 2 ó 3; siempre que:

1) D-Q-D¹-A no sea O-bencilo:

2) cuando Y es O, X no sea N-R¹; y

5 3) el compuesto de fórmula (IV) no sea:

(E)-N-(3,3-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)-4-(3,3,3-trifluoroprop-1-en-1-il)benzamida;

(E)-N-(3,3-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)-N-metil-4-(3,3,3-trifluoroprop-7-en-1-il)benzamida;

3-[2-(4-bromofenil)-2-oxoetil]-3,4-dihidro-6-metil-2H-1,4-benzoxazin-2-ona; o

éster etílico del ácido 4-[[[3,4-dihidro-2-oxo-2H-1,4-benzoxazin-6-il)amino]sulfonyl]-5-metil-2-furancarboxílico.

10 En determinadas realizaciones de fórmula (IV), D es un enlace.

En algunas realizaciones de fórmula (IV), D es oxígeno.

En algunas realizaciones de fórmula (IV), D es NR^c. En un aspecto de estas realizaciones de fórmula (IV), D es NH, En otro aspecto de estas realizaciones de fórmula (IV), D es N(alquíl C₁₋₄). En un aspecto más específico de estas realizaciones de fórmula (IV), D es N(CH₃).

15 En determinadas realizaciones de fórmula (IV), D¹ es O.

En determinadas realizaciones de fórmula (IV), D¹ es NR^c. En un aspecto de estas realizaciones de fórmula (IV), D¹ es NH. En un aspecto más específico de estas realizaciones de fórmula (IV), D¹ es N(alquíl C₁₋₄). En un aspecto más específico de estas realizaciones de fórmula (IV), D¹ es N(CH₃).

En determinadas realizaciones de fórmula (IV), Q es SO₂.

20 En algunas realizaciones de fórmula (IV), Q es (CH₂)_n. En un aspecto de estas realizaciones de fórmula (IV), h es 1 (es decir, Q es CH₂).

En algunas realizaciones de fórmula (IV), Q es C(O).

En determinadas realizaciones de fórmula (IV), D es un enlace, D¹ es NR^c y Q es SO₂. En un aspecto de estas realizaciones de fórmula (IV), D¹ es NH. En otro aspecto de estas realizaciones de fórmula (IV), D¹ es N(alquíl C₁₋₄).

25 En un aspecto más específico de estas realizaciones de fórmula (IV), D¹ es N(CH₃).

En determinadas realizaciones de fórmula (IV), D es un enlace, D¹ es NR^c y Q es C(O). En un aspecto de estas realizaciones de fórmula (IV), D¹ es NH. En otro aspecto de estas realizaciones de fórmula (IV), D¹ es (alquíl C₁₋₄). En un aspecto más específico de estas realizaciones de fórmula (IV), D¹ es N(CH₃).

30 En determinadas realizaciones de fórmula (IV), D es un enlace, D¹ es NR^c y Q es (CH₂)_n. En un aspecto de estas realizaciones de fórmula (IV), h es 1. En un aspecto de estas realizaciones de fórmula (IV), D¹ es NH. En otro aspecto de estas realizaciones de fórmula (IV), D¹ es N(alquíl C₁₋₄). En un aspecto más específico de estas realizaciones de fórmula (IV), D¹ es N(CH₃).

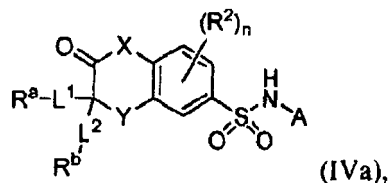
En determinadas realizaciones de fórmula (IV), D es oxígeno, Q es C(O) y D¹ es NR^c. En un aspecto de estas realizaciones de fórmula (IV), D¹ es NH.

35 En determinadas realizaciones de fórmula (IV), D es NR^c, Q es C(O) y D³ es oxígeno. En un aspecto de estas realizaciones de fórmula (IV), D es NH. En otro aspecto de estas realizaciones de fórmula (IV), D es N(alquíl C₁₋₄). En un aspecto más específico de estas realizaciones de fórmula (IV), D es N(CH₃).

En determinadas realizaciones de fórmula (IV), D es un enlace, Q es C(O) y D³ es oxígeno.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (IV), en la que D es un enlace, Q es

S(O)₂ y D¹ es -NH-, teniendo el compuesto la fórmula (IVa):



en la que X, Y, R^a, R^b, R^c, R^d, R^f, R^g, L¹, L², R¹, R², A y n son tal como se describieron anteriormente.

Las siguientes realizaciones y aspectos de las mismas se refieren a tanto la fórmula (IV) como la fórmula (IVa).

- 5 En determinadas realización de fórmulas (IV) y (IVa), X es O. En un aspecto de estas realizaciones de fórmulas (IV) y (IVa), Y es N-R¹. En un aspecto más específico de estas realizaciones de fórmulas (IV) y (IVa), Y es NH. En otro aspecto de estas realizaciones de fórmulas (IV) y (IVa), Y es N(alquilo C₁₋₄), en el que el alquilo C₁₋₄ está sustituido con 0-3 apariciones de R^f. En un aspecto más específico de estas realizaciones de fórmulas (IV) y (IVa), Y es N(alquilo C₁₋₄), en el que el alquilo está sustituido con 0 apariciones de R^f. En un aspecto incluso más específico de estas realizaciones de fórmulas (IV) y (IVa), Y es N(CH₃).

En algunas realizaciones de fórmulas (IV) y (IVa), X es N-R¹. En un aspecto de estas realizaciones de fórmulas (IV) y (IVa), R¹ es hidrógeno.

En algunas realizaciones de fórmulas (IV) y (IVa), Y es N-R¹. En un aspecto de estas realizaciones de fórmulas (IV) y (IVa), R¹ es hidrógeno.

- 15 En determinadas realizaciones de fórmulas (IV) y (IVa), Y es O. En un aspecto de estas realizaciones de fórmulas (IV) y (IVa), X es N-R¹. En un aspecto más específico de estas realizaciones de fórmulas (IV) y (IVa), X es NH. En otro aspecto de estas realizaciones de fórmulas (IV) y (IVa), X es N(alquilo C₁₋₄), en el que el alquilo C₁₋₄ está sustituido con 0-3 apariciones de R^f. En un aspecto más específico de estas realizaciones de fórmulas (IV) y (IVa), X es N(alquilo C₁₋₄) en el que el alquilo está sustituido con 0 apariciones de R^f. En un aspecto más específico de estas realizaciones de fórmulas (IV) y (IVa), X es N(CH₃).

En determinadas realizaciones de fórmulas (IV) y (IVa), n es 0.

En determinadas realizaciones de fórmulas (IV) y (IVa), n es 1.

En determinadas realizaciones de fórmulas (IV) y (IVa), R^a es hidrógeno.

En algunas realizaciones de fórmulas (IV) y (IVa), R^b es hidrógeno.

- 25 En determinadas realizaciones de fórmulas (IV) y (IVa), L¹ es un enlace. En un aspecto de esta realización de fórmulas (IV) y (IVa), R^a es hidrógeno.

En algunas realizaciones de fórmulas (IV) y (IVa), L² es un enlace. En un aspecto de esta realización de fórmulas (IV) y (IVa), R^b es hidrógeno.

- 30 En determinadas realizaciones de fórmulas (IV) y (IVa), A es arilo (por ejemplo, arilo monocíclico o bicíclico) sustituido con 0-3 apariciones de R^d. En un aspecto de estas realizaciones de fórmulas (IV) y (IVa), A es arilo monocíclico de 5-8 miembros (por ejemplo, fenilo) sustituido con 0-3 apariciones de R^d. En un aspecto más específico de estas realizaciones de fórmulas (IV) y (IVa), A es fenilo sustituido con 0-3 apariciones de R^d. En un aspecto incluso más específico de estas realizaciones de fórmulas (IV) y (IVa), A es fenilo sustituido con 0 apariciones de R^d.

- 35 En determinadas realizaciones específicas de fórmulas (IV) y (IVa), A es fenilo sustituido con 1 aparición de R^d. En un aspecto de estas realizaciones de fórmulas (IV) y (IVa), R^d es halo (por ejemplo, p-fluorofenilo o m-clorofenilo). En algunas realizaciones de fórmulas (IV) y (IVa), R^d es alquilo (por ejemplo, metilo). En otro aspecto de estas realizaciones de fórmulas (IV) y (IVa), R^d es -OR^c (por ejemplo, -OR^c sustituido en p). En un aspecto más específico de estas realizaciones de fórmulas (IV) y (IVa), R^d es -OR^c sustituido en p. En otro aspecto más específico de estas realizaciones de fórmulas (IV) y (IVa), R^d es -O-alquilo (por ejemplo, -O-metilo).

En determinadas realizaciones de fórmulas (IV) y (IVa), A es fenilo sustituido con 2 apariciones de R^d. En un aspecto de estas realizaciones de fórmulas (IV) y (IVa), ambos R^d son halo (por ejemplo, 3-cloro-4-fluorofenilo). En otro

5 aspecto de estas realizaciones de fórmulas (IV) y (IVa), ambos R^d son alquilo (por ejemplo, 3,5-dimetilfenilo). En otro aspecto de estas realizaciones de fórmulas (IV) y (IVa), un R^d es alquilo y el otro R^d es halo (por ejemplo, 3-metil-4-fluorofenilo). En aún otro aspecto de estas realizaciones de fórmulas (IV) y (IVa), dos R^d , unidos a los mismos átomos de carbono o átomos de carbono adyacentes, tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un heterociclilo opcionalmente sustituido. En un aspecto más específico de estas realizaciones de fórmulas (IV) y (IVa), cada R^d es $-OR^c$ y los dos $-OR^c$ tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un heterociclilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto más específico de estas realizaciones de fórmulas (IV) y (IVa), dos $-OR^c$ forman 3,4-etilendioxilo. En otro aspecto incluso más específico de estas realizaciones de fórmulas (IV) y (IVa), dos $-OR^c$ forman 3,4-metilendioxilo.

10 En otra realización, la presente invención se refiere a una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de formulas (I), (II), (III) o (IV). En otro aspecto, la presente invención se refiere a una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de formulas (Ia), (IIa), (IIIa) o (IVa).

15 Se describe además una composición (por ejemplo, una composición farmacéutica) que comprende un compuesto de formulas (I), (II), (III) o (IV). En algunas realizaciones, la composición comprende además un portador farmacéuticamente aceptable. En otro aspecto, la presente invención se refiere a una composición (por ejemplo, una composición farmacéutica) que comprende un compuesto de formulas (Ia), (IIa), (IIIa) o (IVa).

20 También se dan a conocer los compuestos descritos para su uso en un método de modulación (por ejemplo, aumento) del nivel de actividad de PKM2 y/o glicólisis (por ejemplo, modulación de la capacidad endógena de una célula en el paciente para regular por disminución PKM2) en un paciente que lo necesita. El método comprende la etapa de administrar una cantidad eficaz de un compuesto descrito en el presente documento al paciente que lo necesita, modulando (por ejemplo, aumentando) de ese modo el nivel de actividad de PKM2 y/o glicólisis en el paciente. En algunas realizaciones, se usa un compuesto de la invención, es decir un activador, para mantener PKM2 en su conformación activa o activar la actividad piruvato cinasa en células en proliferación como medio para desviar metabolitos de glucosa a procesos catabólicos en vez de anabólicos en el paciente.

25 En otra realización, se dan a conocer los compuestos descritos para su uso en un método de inhibición de la proliferación celular en un paciente que lo necesita. El método comprende la etapa de administrar una cantidad eficaz de un compuesto descrito en el presente documento al paciente que lo necesita, inhibiendo de ese modo la proliferación celular en el paciente. Por ejemplo, este método puede inhibir el crecimiento de una célula transformada, por ejemplo, una célula cancerosa, o inhibir en general el crecimiento en una célula dependiente de PKM2 que experimenta glicólisis aerobia.

30 En otra realización, se dan a conocer los compuestos descritos para su uso en un método de tratamiento de un paciente que padece o es susceptible a una enfermedad o un trastorno asociado con la función de PKM2 en un paciente que lo necesita. El método comprende la etapa de administrar una cantidad eficaz de un compuesto descrito en el presente documento al paciente que lo necesita, tratando, previniendo o mejorando de ese modo la enfermedad o el trastorno en el paciente. En otra realización el compuesto de la invención se proporciona en una composición farmacéutica.

35 En otra realización, el método incluye una primera etapa de identificar o seleccionar un paciente que se beneficiaría de la modulación (por ejemplo, activación) de PKM2 determinando el nivel de actividad de PKM2 en un paciente o más particularmente en un órgano o una célula del paciente (por ejemplo, en contraposición a simplemente necesitar el tratamiento del propio trastorno, por ejemplo, cáncer). El nivel de PKM2 se compararía con un control (por ejemplo, la actividad de PKM2 de otro paciente que no padece el trastorno (por ejemplo, cáncer) o la actividad de PKM2 del mismo paciente tomada en un tiempo anterior) para determinar si el nivel actual de actividad de PKM2 justificaba el tratamiento con un compuesto de esta invención. En un aspecto, un paciente que tiene un nivel de actividad de PKM2 por debajo del nivel de un control sería un candidato para el tratamiento con un compuesto de esta invención.

40 En otra realización, el método incluye la etapa posterior de monitorizar el nivel de actividad de PKM2 en un paciente o más particularmente en un órgano o una célula del paciente durante el transcurso de o tras el tratamiento con un compuesto de esta invención para determinar la eficacia del tratamiento. El nivel de PKM2 se compararía con un control (por ejemplo, actividad de PKM2 del mismo paciente tomada justo antes del tratamiento) para determinar si la actividad de PKM2 se había alterado por el tratamiento, proporcionando así evidencias de la eficacia del tratamiento. En un aspecto, un aumento en la actividad de PKM2 durante el transcurso de o tras el tratamiento es indicativo de que el tratamiento fue eficaz.

45 En otra realización, el paciente seleccionado es un paciente que padece o es susceptible a un trastorno o una enfermedad identificado en el presente documento, por ejemplo, un trastorno caracterizado por proliferación o crecimiento celular no deseado, por ejemplo, cáncer, obesidad, diabetes, aterosclerosis, reestenosis y enfermedades autoinmunitarias.

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

Definiciones

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

5 El término “alquil” se refiere a una cadena hidrocarbonada monovalente que puede ser una cadena lineal o una cadena ramificada, que contiene el número indicado de átomos de carbono. Por ejemplo, alquilo C₁-C₁₂ indica que el grupo puede tener desde 1 hasta 12 (incluidos) átomos de carbono en el mismo. El término “haloalquilo” se refiere a un alquilo en el que uno o más átomos de hidrógeno se sustituyen por halo, e incluye restos alquilo en los que todos los hidrógenos se han sustituido por halo (por ejemplo, perfluoroalquilo). Los términos “arilalquilo” o “aralquilo” se refieren a un resto alquilo en el que se sustituye un átomo de hidrógeno del alquilo por un grupo arilo. Aralquilo incluye grupos en los que más de un átomo de hidrógeno se ha sustituido por un grupo arilo. Los ejemplos de “arilalquilo” o “aralquilo” incluyen grupos bencilo, 2-feniletilo, 3-fenilpropilo, 9-fluorenilo, benzhidrido y tritilo.

El término “alquilenio” se refiere a un alquilo divalente, por ejemplo, -CH₂-, -CH₂CH₂- y -CH₂CH₂CH₂-.

15 El término “alquenilo” se refiere a una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada monovalente que contiene 2-12 átomos de carbono y que tiene uno o más dobles enlaces. Los ejemplos de grupos alquenilo incluyen, pero no se limitan a, grupos alilo, propenilo, 2-butenilo, 3-hexenilo y 3-octenilo. Uno de los carbonos del doble enlace puede ser opcionalmente el punto de unión del sustituyente de alquenilo.

20 El término “alquinilo” se refiere a una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada monovalente que contiene 2-12 átomos de carbono y caracterizada por tener uno o más triples enlaces. Los ejemplos de grupos alquinilo incluyen, pero no se limitan a, etinilo, propargilo y 3-hexinilo. Uno de los carbonos del triple enlace puede ser opcionalmente el punto de unión del sustituyente de alquinilo.

25 Los términos “alquilamino” y “dialquilamino” se refieren a radicales -NH(alquil) y -NH(alquil)₂ respectivamente. El término “aralquilamino” se refiere a un radical -NH(aralquil). El término alquilaminoalquilo se refiere a un radical (alquil)NH-alquil-; el término dialquilaminoalquilo se refiere a un radical (alquil)₂N-alquil-. El término “alcoxilo” se refiere a un radical -O-alquilo. El término “mercapto” se refiere a un radical SH. El término “tioalcoxilo” se refiere a un radical -S-alquilo. El término tioariloxilo se refiere a un radical -S-arilo.

El término “arilo” se refiere a un sistema de anillos hidrocarbonados monocíclico, bicíclico o tricíclico aromático, en el que cualquier átomo de anillo susceptible de sustitución puede estar sustituido (por ejemplo, con uno o más sustituyentes). Los ejemplos de restos arilo incluyen, pero no se limitan a, fenilo, naftilo y antraceno.

30 El término “cicloalquilo” tal como se emplea en el presente documento incluye grupos hidrocarbonados cíclicos, bicíclicos, tricíclicos o policíclicos saturados que tienen de 3 a 12 carbonos. Cualquier átomo de anillo puede estar sustituido (por ejemplo, con uno o más sustituyentes). Los grupos cicloalquilo pueden contener anillos condensados. Los anillos condensados son anillos que comparten un átomo de carbono común. Los ejemplos de restos cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclohexilo, metilciclohexilo, adamantilo y norbornilo.

35 El término “heteroarilo” se refiere a un sistema de anillos monocíclico de 5-8 miembros, bicíclico de 8-12 miembros o tricíclico de 11-14 miembros completamente aromático que tiene 1-3 heteroátomos si es monocíclico, 1-6 heteroátomos si es bicíclico o 1-9 heteroátomos si es tricíclico, seleccionándose dichos heteroátomos de O, N o S (por ejemplo, átomos de carbono y 1-3, 1-6 o 1-9 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O o S si es monocíclico, bicíclico o tricíclico, respectivamente). Cualquier átomo de anillo puede estar sustituido (por ejemplo, con uno o más sustituyentes).

45 El término “heterociclilo” se refiere a un sistema de anillos monocíclico de 3-10 miembros, bicíclico de 8-12 miembros o tricíclico de 11-14 miembros no aromático que tiene 1-3 heteroátomos si es monocíclico, 1-6 heteroátomos si es bicíclico o 1-9 heteroátomos si es tricíclico, seleccionándose dichos heteroátomos de O, N o S (por ejemplo, átomos de carbono y 1-3, 1-6 o 1-9 heteroátomos de N, O o S si es monocíclico, bicíclico o tricíclico, respectivamente). El heteroátomo puede ser opcionalmente el punto de unión del sustituyente de heterociclilo. Cualquier átomo de anillo puede estar sustituido (por ejemplo, con uno o más sustituyentes). Los grupos heterociclilo pueden contener anillos condensados. Los anillos condensados son anillos que comparten un átomo de carbono común. Los ejemplos de heterociclilo incluyen, pero no se limitan a, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, morfolino, pirrolinilo, pirimidinilo y pirrolidinilo.

50 Se considera que sistemas de anillos bicíclicos y tricíclicos que contienen uno o más heteroátomos y anillos tanto aromáticos como no aromáticos son grupos heterociclilo según la presente definición.

El término "heterociclicualquilo", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo heterociclilo.

El término "cicloalquenilo" se refiere grupos hidrocarbonados parcialmente insaturados, no aromáticos, cíclicos, bicíclicos, tricíclicos o policíclicos que tienen de 5 a 12 carbonos, preferiblemente de 5 a 8 carbonos. El carbono insaturado puede ser opcionalmente el punto de unión del sustituyente de cicloalquenilo. Cualquier átomo de anillo puede estar sustituido (por ejemplo, con uno o más sustituyentes). Los grupos cicloalquenilo pueden contener anillos condensados. Los anillos condensados son anillos que comparten un átomo de carbono común. Los ejemplos de restos cicloalquenilo incluyen, pero no se limitan a, ciclohexenilo, ciclohexadienilo o norbornenilo.

Los términos "heteroalquilo" y "heteroaralquilo", tal como se usan en el presente documento, se refieren a un grupo alquilo sustituido con un grupo heteroarilo.

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

El término "acilo" se refiere a un sustituyente alquilcarbonilo, cicloalquilcarbonilo, arilcarbonilo, heterociclicarbonilo o heteroarilcarbonilo, cualquiera de los cuales puede estar sustituido adicionalmente (por ejemplo, con uno o más sustituyentes).

El término "sustituyentes" se refiere a un grupo que sustituye un átomo de hidrógeno en un grupo alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, heterociclilo, cicloalquenilo, arilo o heteroarilo en cualquier átomo de ese grupo. Cualquier átomo puede estar sustituido. Los sustituyentes adecuados incluyen, sin limitación, alquilo (por ejemplo, alquilo de cadena lineal o ramificada C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8, C9, C10, C11, C12), cicloalquilo, haloalquilo (por ejemplo, perfluoroalquilo tal como CF₃), arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroaralquilo, heterociclilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquenilo, alcoxilo, haloalcoxilo (por ejemplo, perfluoroalcoxilo tal como OCF₃), halo, hidroxilo, carboxilo, carboxilato, ciano, nitro, amino, alquilo amino, SO₃H, sulfato, fosfato, metilendioxilo (-O-CH₂-O- en el que los oxígenos están unidos a átomos vecinos), etilendioxilo, oxo, tioxo (por ejemplo, C=S), imino (alquilo, arilo, aralquilo), S(O)_nalquilo (en el que n es 0-2), S(O)_narilo (en el que n es 0-2), S(O)_nheteroarilo (en el que n es 0-2), S(O)_nheterociclilo (en el que n es 0-2), amina (mono-, di-, alquilo, cicloalquilo, aralquilo, heteroaralquilo, arilo, heteroarilo, y combinaciones de los mismos), éster (alquílico, aralquílico, heteroaralquílico, arílico, heteroarílico), amida (mono-, di-, alquilo, aralquilo, heteroaralquilo, arilo, heteroarilo, y combinaciones de los mismos), sulfonamida (mono-, di-, alquilo, aralquilo, heteroaralquilo, y combinaciones de los mismos). En un aspecto, los sustituyentes en un grupo son independientemente uno cualquiera individual, o cualquier subconjunto de los sustituyentes mencionados anteriormente. En otro aspecto, un sustituyente puede estar por sí mismo sustituido con uno cualquiera de los sustituyentes anteriores.

El término "selectivo" significa una modulación (por ejemplo, activación) de M2 que de M1 al menos 2 veces, 3 veces, 4 veces, 5 veces, 6 veces o 10 veces mayor .

El término "activador" tal como se usa en el presente documento significa un agente que aumenta (de manera medible) la actividad de una piruvato cinasa (por ejemplo, PKM2) o provoca que la actividad piruvato cinasa (por ejemplo, PKM2) aumente hasta un nivel que es mayor que los niveles de actividad basales de PKM2. Por ejemplo, el activador puede imitar el efecto provocado por un ligando natural (por ejemplo, FBP). El efecto activador provocado por el agente puede ser de la misma magnitud, o de una mayor o una menor magnitud que el efecto activante provocado por un ligando natural, pero que provoca el mismo tipo de efecto. Péptidos, ácidos nucleicos y moléculas pequeñas pueden ser activadores. Puede evaluarse un agente para determinar si es un activador midiendo o bien directamente o bien indirectamente la actividad de la piruvato cinasa cuando se somete al agente. La actividad del agente puede medirse, por ejemplo, frente a una sustancia control. En algunos casos, la actividad medida del agente es para la activación de PKM2. La actividad de PKM2 puede medirse, por ejemplo, monitorizando la concentración de un sustrato tal como ATP o NADH.

Las abreviaturas Me, Et, Ph, Tf, Nf, Ts, Ms representan metilo, etilo, fenilo, trifluorometanosulfonilo, nonafluorobutananosulfonilo, *p*-toluenosulfonilo y metanosulfonilo, respectivamente. Una lista más exhaustiva de las abreviaturas utilizadas por químicos orgánicos con experiencia habitual en la técnica aparece en la primera edición de cada volumen del *Journal of Organic Chemistry*; esta lista se presenta normalmente en una tabla titulada Standard List of Abbreviations.

Descripción detallada

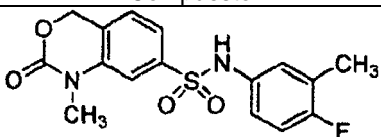
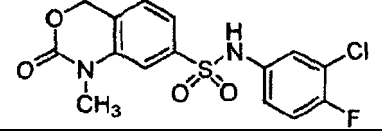
El uso de "que incluye", "que comprende", o "que tiene", "que contiene", "que implica", y variaciones de los mismos en el presente documento, pretende englobar los objetos enumerados después y equivalentes de los mismos así como objetos adicionales.

Compuestos

5 Se describen en el presente documento compuestos y composiciones que modulan PKM2, por ejemplo, activan PKM2. Pueden usarse compuestos que modulan PKM2, por ejemplo, activan PKM2, para tratar trastornos tales como trastornos neoplásicos (por ejemplo, cáncer) o trastornos relacionados con tejido adiposo (por ejemplo, obesidad). Los compuestos incluyen los de fórmula I descritos en el presente documento. En algunas realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento modula PKM2 interaccionando (por ejemplo, uniéndose) con la cavidad de unión a FBP. Por ejemplo, un compuesto descrito en el presente documento puede competir con la unión a FBP en PKM2.

10 Un compuesto descrito en el presente documento puede ser un activador de PKM2. Por simplicidad, la actividad de activación de estos compuestos se representa como una AC_{50} en las tablas a continuación y a lo largo de toda la solicitud. En las tablas 1-4 se muestran compuestos a modo de ejemplo. Tal como se muestra en las tablas 1-4, A se refiere a un activador de PKM2 con una $AC_{50} < 100$ nM. B se refiere a un activador de PKM2 con una AC_{50} de entre 100 nM y 500 nM. C se refiere a un activador de PKM2 con una AC_{50} mayor de 500 nM.

Tabla 1

Compuesto	AC_{50}
	A
	A

15

Tabla 2

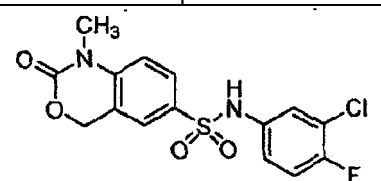
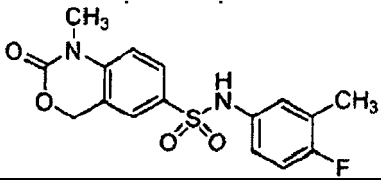
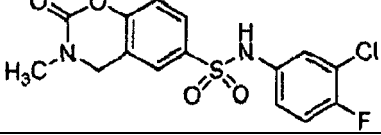
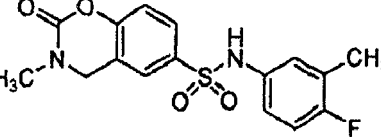
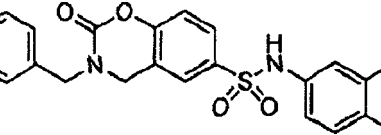
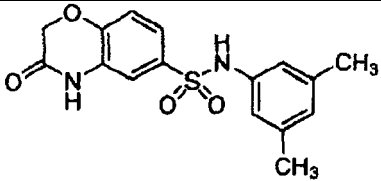
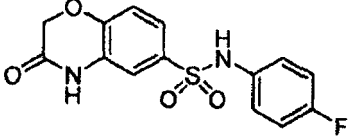
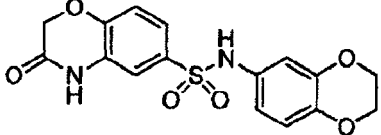
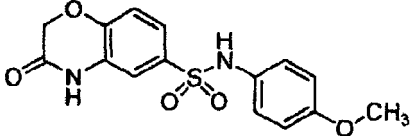
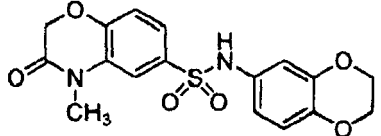
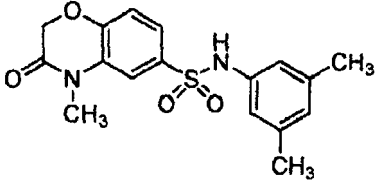
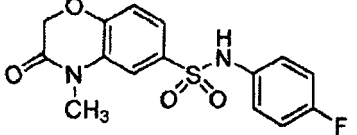
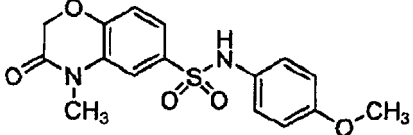
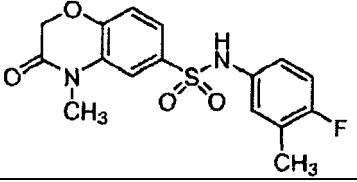
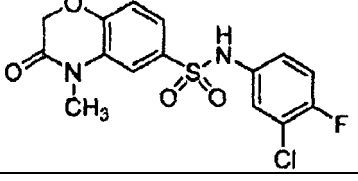
Compuesto	AC_{50}
	B
	B
	B
	B
	C

Tabla 3

Compuesto	AC ₅₀
	C
	C
	C
	C
	C
	A
	C
	C
	A
	A

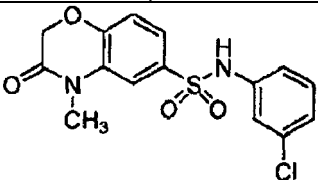
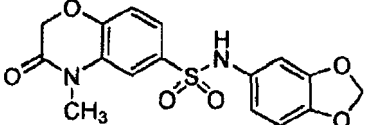
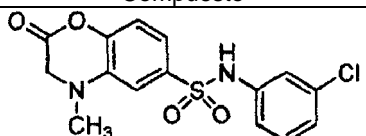
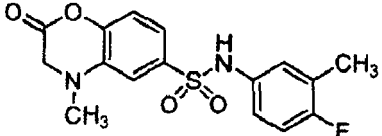
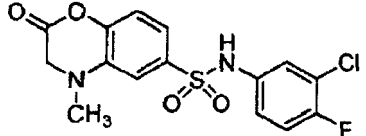
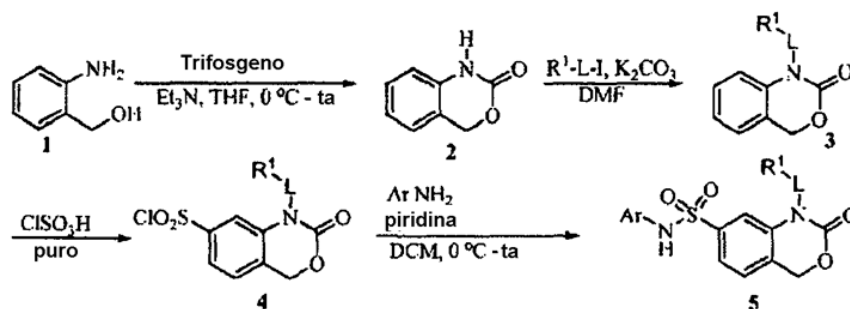
Compuesto	AC ₅₀
	A
	A

Tabla 4

Compuesto	AC ₅₀
	A
	A
	A

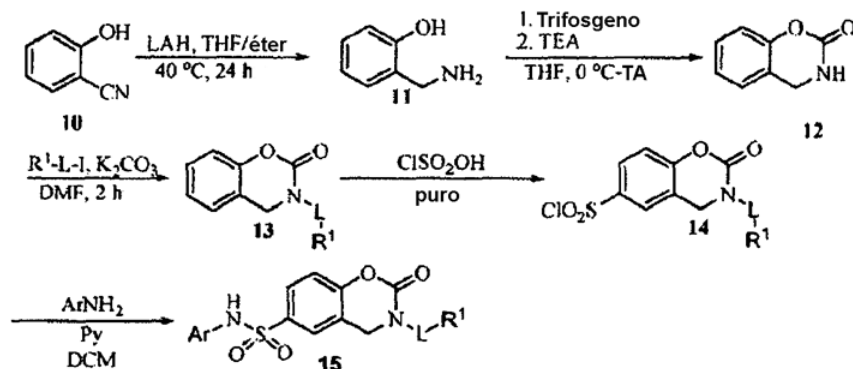
Los compuestos descritos en el presente documento pueden prepararse usando una variedad de técnicas de síntesis.

Esquema 1.



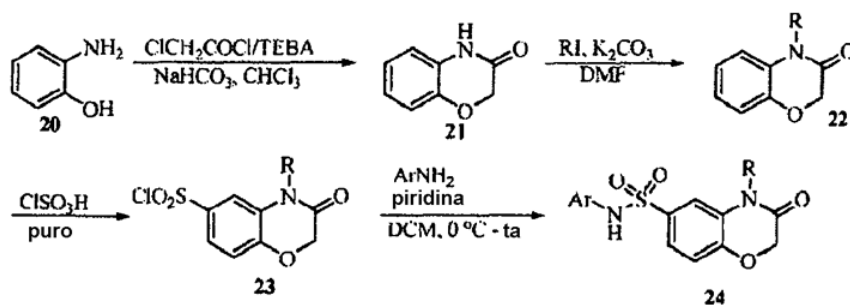
- 5 El esquema 1 anterior es un esquema a modo de ejemplo que representa una síntesis representativa de determinados compuestos descritos en el presente documento. Se hace reaccionar la anilina 1 con trifosgeno y base para producir el biciclo 2. El tratamiento de 2 con la base y el haluro apropiados genera el biciclo (3) alquilado. La reacción de 3 con ácido clorosulfónico proporcionó el cloruro de sulfonilo 4. El tratamiento de 4 con la anilina apropiada proporciona la molécula (5) objetivo.

Esquema 2.



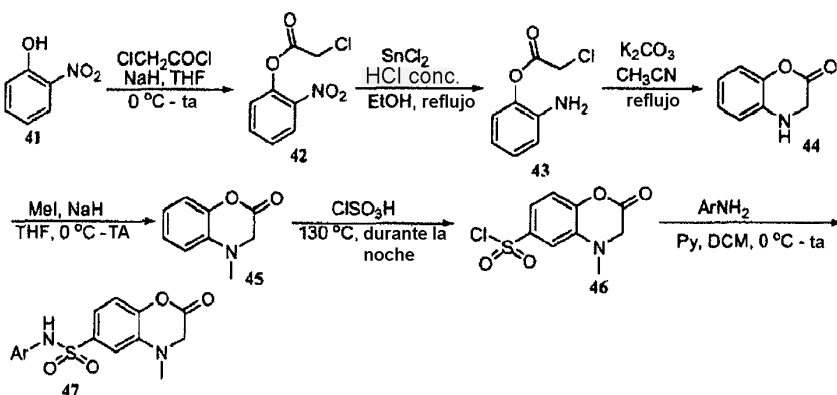
El esquema 2 anterior es un esquema a modo de ejemplo que representa una síntesis representativa de determinados compuestos descritos en el presente documento. Se hace reaccionar el cianofenol (10) con hidruro de aluminio y litio para proporcionar la anilina 11. Se trata la anilina 11 con trifosgeno y base para producir el biciclo 12. El tratamiento de 12 con la base y el haluro apropiados genera el biciclo (13) alquilado. La reacción de 13 con ácido clorosulfónico proporcionó el cloruro de sulfonilo 14. El tratamiento de 14 con la anilina apropiada proporciona la molécula (15) objetivo.

Esquema 3.



El esquema 3 anterior es un esquema a modo de ejemplo que representa una síntesis representativa de determinados compuestos descritos en el presente documento. Se hace reaccionar la anilina 20 con TEBA, cloruro de cloroacetilo y base para producir el biciclo 21. El tratamiento de 21 con la base y el haluro apropiados genera el biciclo (22) alquilado. La reacción de 22 con ácido clorosulfónico proporcionó el cloruro de sulfonilo 23. El tratamiento de 23 con la anilina apropiada proporciona la molécula (24) objetivo.

Esquema 4.



El esquema 4 anterior es un esquema a modo de ejemplo que representa una síntesis representativa de determinados compuestos descritos en el presente documento. Se hace reaccionar el fenol 41 con cloruro de cloroacetilo y base para producir 42. El tratamiento de 43 con cloruro de estaño en ácido produjo la anilina (43) deseada. El tratamiento de la anilina 43 con base produjo el biciclo 44. La reacción de 44 con la base y el haluro apropiados genera el biciclo (45) alquilado. La reacción de 45 con ácido clorosulfónico proporcionó el cloruro de sulfonilo 46. El tratamiento de 46 con la anilina apropiada proporciona la molécula (47) objetivo.

Tal como puede apreciar el experto en la técnica, resultarán evidentes para los expertos habituales en la técnica métodos de síntesis de los compuestos de las fórmulas en el presente documento. Adicionalmente, las diversas etapas de síntesis pueden realizarse en una secuencia u orden alternativo para dar los compuestos deseados. Se conocen en la técnica transformaciones de química de síntesis y metodologías de grupos protectores (protección y desprotección) útiles en la síntesis de los compuestos descritos en el presente documento e incluyen, por ejemplo, tales como las descritas en R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers (1989); T.W. Greene y P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2ª ed., John Wiley y Sons (1991); L. Fieser y M. Fieser, *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley y Sons (1994); y L. Paquette, ed., *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley y Sons (1995), y ediciones posteriores de las mismas.

Los compuestos de esta invención pueden contener uno o más centros asimétricos y por tanto se producen como racematos y mezclas racémicas, enantiómeros individuales, diastereómeros individuales y mezclas diastereoméricas. Todas las formas isoméricas de este tipo de estos compuestos se incluyen expresamente en la presente invención. Los compuestos de esta invención pueden contener también uniones (por ejemplo, enlaces carbono-carbono) o sustituyentes que pueden restringir la rotación de los enlaces, por ejemplo restricción que resulta de la presencia de un anillo o doble enlace. Por consiguiente, todos los isómeros *cis/trans* y *EZ* se incluyen expresamente en la presente invención.

Los compuestos de esta invención también pueden representarse en múltiples formas tautoméricas, en tales casos, la invención incluye expresamente todas las formas tautoméricas de los compuestos descritos en el presente documento, aun cuando sólo pueda estar representada una única forma tautomérica (por ejemplo, la alquilación de un sistema de anillos puede dar como resultado alquilación en múltiples sitios, la invención incluye expresamente todos los productos de reacción de este tipo). Todas las formas isoméricas de este tipo de tales compuestos se incluyen expresamente en la presente invención. Todas las formas cristalinas de los compuestos descritos en el presente documento se incluyen expresamente en la presente invención.

Los compuestos de esta invención incluyen los propios compuestos, así como sus sales, si es aplicable. Una sal, por ejemplo, puede formarse entre un anión y un sustituyente cargado positivamente (por ejemplo, amino) sobre un compuesto descrito en el presente documento. Los aniones adecuados incluyen cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, nitrato, fosfato, citrato, metanosulfonato, trifluoroacetato y acetato. Asimismo, también puede formarse una sal entre un catión y un sustituyente cargado negativamente (por ejemplo, carboxilato) sobre un compuesto descrito en el presente documento. Los cationes adecuados incluyen ión de sodio, ión de potasio, ión de magnesio, ión de calcio y un catión amonio tal como catión tetrametilamonio.

Los compuestos de esta invención pueden modificarse ajuntando funcionalidades apropiadas para potenciar propiedades biológicas seleccionadas, por ejemplo, direccionamiento a un tejido particular. Tales modificaciones se conocen en la técnica e incluyen las que aumentan la penetración biológica en un compartimento 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 tasa de excreción.

Métodos de evaluación de compuestos

Los compuestos descritos en el presente documento pueden evaluarse para determinar su capacidad para modular PKM2 (por ejemplo, activar PKM2) mediante métodos conocidos en la técnica. Los métodos a modo de ejemplo incluyen poner en contacto el compuesto con un ensayo basado en células que permite la evaluación de la capacidad para modular PKM2 (por ejemplo, activar PKM2). Por ejemplo, el compuesto candidato puede ponerse en contacto con una célula y medirse el consumo de oxígeno o la producción de lactato. También puede usarse un cambio en el fosfoenolpiruvato celular, un cambio en glicerol-fosfato, un cambio en ribosa o desoxirribosa, un cambio en la síntesis de lípidos o un cambio en la conversión de glucosa en lípidos o ácidos nucleicos o aminoácidos o proteína para evaluar un compuesto para determinar su capacidad para modular PKM2 (por ejemplo, activar PKM2). La evaluación también podría incluir medir un cambio en piruvato o la determinación de una alteración en el potencial de membrana mitocondrial, por ejemplo, tal como se mide mediante colorantes potenciométricos fluorescentes.

PKM1 y PKM2 para su uso en el método de examen pueden producirse mediante cualquier método conocido en la técnica para la expresión de proteínas recombinantes. Por ejemplo, pueden introducirse ácidos nucleicos que codifican para el polipéptido deseado en diversos tipos de células o sistemas libres de 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 entonces se usa para transformar células vivas. Se insertan constructos en los que el ADNc de PKM contiene todo el marco de lectura abierto, o un fragmento biológicamente activo del mismo, en la orientación correcta en un plásmido de expresión y pueden usarse 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 está unida covalentemente a una molécula de etiqueta o bien en el lado amino terminal o bien en el lado carboxilo terminal, lo que facilita la identificación y/o purificación. Los ejemplos de etiquetas que pueden usarse incluyen etiquetas de epitopos de

hexahistidina, HA, FLAG y c-myc. Puede introducirse por ingeniería genética un sitio de escisión enzimática o química entre la proteína PKM y la molécula de etiqueta de modo que la etiqueta puede eliminarse tras la purificación.

5 La actividad de la enzima PKM medida en el ensayo de examen puede medirse, por ejemplo, monitorizando la concentración de un sustrato (por ejemplo, ATP o NADH) presente en la mezcla de reacción. El piruvato, producido mediante la actividad enzimática de piruvato cinasa, se convierte en lactato por la lactato deshidrogenasa, que requiere el consumo de NADH (NADH → NAD+). Por tanto, la actividad de PKM2 puede medirse indirectamente monitorizando el consumo de NADH a través, por ejemplo, de ensayos de fluorescencia. Adicionalmente, la actividad de la enzima PKM2 puede monitorizarse directamente midiendo la producción de ATP, ya que se produce ATP cuando el fosfoenolpiruvato se convierte en piruvato. Los métodos para monitorizar la cantidad de sustrato en una mezcla de reacción incluyen, por ejemplo, absorbancia, fluorescencia, dispersión Raman, fosforescencia, luminiscencia, ensayos de luciferasa y radioactividad.

15 El procedimiento de examen requiere la presencia de componentes específicos en la mezcla de reacción. Los componentes utilizados en el ensayo incluyen, por ejemplo, un difosfato de nucleósido (por ejemplo, ADP), fosfoenolpiruvato, NADH, lactato deshidrogenasa, FBP, un agente reductor (por ejemplo, ditioneitol), un detergente (por ejemplo, Brij 35), glicerol y un disolvente (por ejemplo, DMSO). En la tabla 2 se encuentran unas condiciones de reacción a modo de ejemplo.

Tabla 2

Componente de condición de reacción	Cantidad en el ensayo de activación
ADP	0,1-5,0 mM
Fosfoenolpiruvato	0,1-5,0 mM
NADH	10-1000 μM
Lactato deshidrogenasa	0,1-10 unidades
Fructosa-1,6-bisfosfato	0
DTT	0,1-50 mM
Brij 35	0,01-1%
Glicerol	0,1-10%
Piruvato cinasa M2 (usada para el examen)	1-100 pg
DMSO	1-10%

20 Se eligen compuestos activadores candidatos si demuestran especificidad y activación de la enzima PKM2 en ausencia de FBP hasta un nivel mayor del 10, el 15, el 20, el 25, el 30, el 35, el 40, el 45, el 50, el 55, el 60, el 65, el 70, el 75, el 80, el 85, el 90, el 95, el 99 o el 100% en presencia de FBP. Además, pueden evaluarse activadores candidatos específicos de PKM2 en presencia o ausencia de un péptido de fosfotirosina. La unión del péptido de fosfotirosina a PKM2 conduce a una disociación de FBP de PKM2 y a cambios conformacionales de PKM2 desde una forma tetramérica, activa hasta una forma inactiva. Los compuestos que se unen a PKM2 y bloquean la enzima en la conformación activa incluso en presencia de un péptido de fosfotirosina conducirán a la pérdida del control alostérico de PKM2 necesario para derivar productos intermedios bioquímicos desde la glicólisis a la biosíntesis de otros productos intermedios. Esto, a su vez, conducirá a la inhibición del crecimiento de células cancerosas, células inmunitarias activadas y adipocitos.

Métodos de tratamiento

30 Los compuestos y las composiciones descritos en el presente documento pueden administrarse a células en cultivo, por ejemplo *in vitro* o *ex vivo*, o a un sujeto, por ejemplo, *in vivo*, para tratar, prevenir y/o diagnosticar una variedad de trastornos, incluyendo los descritos a continuación en el presente documento.

35 Tal como se usa en el presente documento, el término "tratar" o "tratamiento" se define como la aplicación o administración de un compuesto, solo o en combinación con uno o más compuestos adicionales a un sujeto, por ejemplo, un paciente, o la aplicación o administración del compuesto a una célula o un tejido aislado, por ejemplo, línea celular, de un sujeto, por ejemplo, un paciente, que tiene un trastorno (por ejemplo, un trastorno tal como se describe en el presente documento), o un síntoma de un trastorno, con el fin de curar, sanar, aliviar, mitigar, alterar, remediar, mejorar, corregir o afectar al trastorno o uno o más síntomas del trastorno.

40 Tal como se usa en el presente documento, el término "prevenir" se define como la aplicación o administración de un compuesto, solo o en combinación con uno o más compuestos adicionales a un sujeto, por ejemplo, un paciente, con una predisposición hacia un trastorno, con el fin de prevenir o retrasar la aparición del trastorno o un síntoma del trastorno.

Tal como se usa en el presente documento, una cantidad de un compuesto eficaz para tratar un trastorno, o una

“cantidad terapéuticamente eficaz” se refiere a una cantidad del compuesto que es eficaz, tras la administración de una única o múltiples dosis a un sujeto, en el tratamiento de una célula, o el curado, el alivio, la mitigación o la mejora de un sujeto con un trastorno más allá de lo esperado en ausencia de tal tratamiento.

5 Tal como se usa en el presente documento, el término “sujeto” pretende incluir animales humanos y no humanos. Los sujetos humanos a modo de ejemplo incluyen un paciente humano que tiene un trastorno, por ejemplo, un trastorno descrito en el presente documento o un sujeto normal. El término “animales no humanos” de la invención incluye todos los vertebrados, por ejemplo, animales vertebrados no mamíferos (tales como pollos, anfibios, reptiles) y mamíferos, tales como primates no humanos, animales domesticados y/o útiles en la agricultura, por ejemplo, ovejas, perros, gatos, vacas, cerdos, etc.

10 Trastornos neoplásicos

15 Un compuesto o una composición descrito en el presente documento puede usarse para tratar un trastorno neoplásico, en particular un trastorno neoplásico caracterizado por un nivel alterado (por ejemplo, disminuido) de actividad de PKM2 en un paciente en comparación con el nivel de PKM2 en un paciente que no está padeciendo un trastorno neoplásico (por ejemplo, el mismo paciente en un momento anterior a padecer el trastorno neoplásico, o un paciente diferente que no está padeciendo un trastorno neoplásico). Un “trastorno neoplásico” es una enfermedad o trastorno caracterizado por células que tienen la capacidad de replicación o crecimiento autónomo, por ejemplo, una enfermedad o estado anómalo caracterizado por crecimiento celular proliferativo. Los trastornos neoplásicos a modo de ejemplo incluyen: carcinoma, sarcoma, trastornos metastásicos (por ejemplo, tumores que surgen de la próstata, el colon, el pulmón, el tejido mamario y de origen hepático), trastornos neoplásicos hematopoyéticos, por ejemplo, leucemias, tumores metastásicos. Los cánceres prevalentes incluyen: cánceres de mama, de próstata, de colon, de pulmón, de hígado y de páncreas. El tratamiento con el compuesto puede ser en una cantidad eficaz para mejorar al menos un síntoma del trastorno neoplásico, por ejemplo, proliferación celular reducida, masa tumoral reducida, etc.

25 Los métodos dados a conocer son útiles en la prevención y el tratamiento de cáncer, incluyendo por ejemplo, tumores sólidos, tumores de tejidos blandos y metástasis de los mismos. Los métodos dados a conocer también son útiles en el tratamiento de cánceres no sólidos. Los tumores sólidos a modo de ejemplo incluyen tumores malignos (por ejemplo, sarcomas, adenocarcinomas y carcinomas) de los diversos sistemas de órganos, tales como los del pulmón, el tejido mamario, el tejido linfoide, los tractos gastrointestinal (por ejemplo, colon) y genitourinario (por ejemplo, tumores renales, uroteliales o testiculares), la faringe, la próstata y los ovarios. Los adenocarcinomas a modo de ejemplo incluyen cánceres colorrectales, carcinoma de células renales, cáncer de hígado, carcinoma de células no pequeñas del pulmón y cáncer del intestino delgado.

30 Sin querer restringirse a ninguna teoría, los solicitantes creen que niveles de PKM2 alterados caracterizan a un subconjunto de todos los tipos de cánceres, independientemente de su naturaleza u origen. Por tanto, los compuestos y métodos de esta invención son útiles para tratar cualquier tipo de cáncer que se caracteriza por niveles de PKM2 alterados.

35 Los cánceres a modo de ejemplo incluyen: leucemia linfoblástica aguda, adultos; leucemia linfoblástica aguda, infantil; leucemia mieloide aguda, adultos; carcinoma adrenocortical; carcinoma adrenocortical, infantil; linfoma relacionado con SIDA; tumores malignos relacionados con SIDA; cáncer anal; astrocitoma, cerebeloso infantil; astrocitoma, cerebral infantil; cáncer del conducto biliar, extrahepático; cáncer de vejiga; cáncer de vejiga, infantil; cáncer de huesos, osteosarcoma/histiocitoma fibroso maligno; glioma de tronco encefálico, infantil; tumor cerebral, adultos; tumor cerebral, glioma de tronco encefálico, infantil; tumor cerebral, astrocitoma cerebeloso, infantil; tumor cerebral, astrocitoma cerebral/glioma maligno, infantil; tumor cerebral, ependimoma, infantil; tumor cerebral, meduloblastoma, infantil; tumor cerebral, tumores neuroectodérmicos primitivos supratentoriales, infantiles; tumor cerebral, glioma hipotalámico y de la vía óptica, infantil; tumor cerebral, infantil (otro); cáncer de mama; cáncer de mama y embarazo; cáncer de mama, infantil; cáncer de mama, masculino; adenomas/carcinoides bronquiales, infantil; tumor carcinoide, infantil; tumor carcinoide, gastrointestinal; carcinoma, adrenocortical; carcinoma, de células de los islotes; carcinoma de sitio primario desconocido; linfoma del sistema nervioso central, primario; astrocitoma cerebeloso, infantil; astrocitoma cerebral/glioma maligno, infantil; cáncer de cuello uterino; cánceres infantiles; leucemia linfocítica crónica; leucemia mielógena crónica; trastornos mieloproliferativos crónicos; sarcoma de células claras de vainas de tendones; cáncer de colon; cáncer colorrectal, infantil; linfoma de células T cutáneo; cáncer endometrial; ependimoma, infantil; cáncer epitelial, de ovarios; cáncer de esófago; cáncer de esófago, infantil; familia de tumores de Ewing; tumor de células germinales extracraneal, infantil; tumor de células germinales extragonadal; cáncer del conducto biliar extrahepático; cáncer ocular, melanoma intraocular; cáncer ocular, retinoblastoma; cáncer de vesícula biliar; cáncer gástrico (de estómago); cáncer gástrico (de estómago), infantil; tumor carcinoide gastrointestinal; tumor de células germinales, extracraneal, infantil; tumor de células germinales, extragonadal; tumor de células germinales, de ovarios; tumor trofoblástico gestacional; glioma, de tronco encefálico infantil; glioma, de vía óptica e hipotalámico infantil; leucemia de células pilosas; cáncer de cabeza y cuello; cáncer hepatocelular (de hígado), adultos (primario); cáncer hepatocelular (de hígado), infantil (primario); linfoma de Hodgkin, adultos; linfoma de Hodgkin, infantil; linfoma de Hodgkin durante el embarazo; cáncer de hipofaringe; glioma hipotalámico y de la vía óptica, infantil; melanoma intraocular; carcinoma de células de los islotes (páncreas endocrino); sarcoma de Kaposi;

cáncer de riñón; cáncer de laringe, cáncer de laringe, infantil; leucemia, linfoblástica aguda, adultos; leucemia, linfoblástica aguda, infantil; leucemia, mielóide aguda, adultos; leucemia, mielóide aguda, infantil; leucemia, linfocítica crónica; leucemia, mielógena crónica; leucemia, de células pilosas; cáncer de labios y la cavidad oral; cáncer de hígado, adultos (primario); cáncer de hígado, infantil (primario); cáncer de pulmón, de células no pequeñas; cáncer de pulmón, de células pequeñas; leucemia linfoblástica, adultos aguda; leucemia linfoblástica, infantil aguda; leucemia linfocítica, crónica; linfoma, relacionado con SIDA; linfoma, del sistema nervioso central (primario); linfoma, de células T cutáneo; linfoma, de Hodgkin, adultos; linfoma, de Hodgkin, infantil; linfoma, de Hodgkin durante el embarazo; linfoma, no Hodgkin, adultos; linfoma, no Hodgkin, infantil; linfoma, no Hodgkin durante el embarazo; linfoma, del sistema nervioso central primario; macroglobulinemia, de Waldenstrom; cáncer de mama masculino; mesotelioma maligno, adultos; mesotelioma maligno, infantil; timoma maligno; meduloblastoma, infantil; melanoma; melanoma, intraocular; carcinoma de células de Merkel; mesotelioma, maligno; cáncer de cuello escamoso metastásico con sitio primario oculto; síndrome de neoplasia endocrina múltiple, infantil; mieloma múltiple/neoplasia de células plasmáticas; micosis fungoide; síndromes mielodisplásicos; leucemia mielógena, crónica; leucemia mielóide, infantil aguda; mieloma, múltiple; trastornos mieloproliferativos, crónicos; cáncer de la cavidad nasal y el seno paranasal; cáncer nasofaríngeo; cáncer nasofaríngeo, infantil; neuroblastoma; linfoma no Hodgkin, adultos; linfoma no Hodgkin, infantil; linfoma no Hodgkin durante el embarazo; cáncer de pulmón de células no pequeñas; cáncer oral, infantil; cáncer de labios y la cavidad bucal; cáncer orofaríngeo; osteosarcoma/histiocitoma fibroso maligno de huesos; cáncer de ovarios, infantil; cáncer epitelial de ovarios; tumor de células germinales de ovarios; tumor de ovarios de potencial maligno bajo; cáncer de páncreas; cáncer de páncreas, infantil; cáncer de páncreas, de células de los islotes; cáncer de la cavidad nasal y el seno paranasal; cáncer de paratiroides; cáncer de pene; feocromocitoma; tumores neuroectodérmicos primitivos supratentoriales y pineales, infantil; tumor de hipófisis; neoplasia de células plasmáticas/mieloma múltiple; blastoma pleuropulmonar; embarazo y cáncer de mama; embarazo y linfoma de Hodgkin; embarazo y linfoma no Hodgkin; linfoma del sistema nervioso central primario; cáncer de hígado primario, adultos; cáncer de hígado primario, infantil; cáncer de próstata; cáncer rectal; cáncer de células renales (riñón); cáncer de células renales, infantil; cáncer de células de transición de pelvis renal y de uréter; retinoblastoma; rhabdomyosarcoma, infantil; cáncer de glándulas salivares; cáncer de glándulas salivares, infantil; sarcoma, familia de tumores de Ewing; sarcoma, de Kaposi; sarcoma (osteosarcoma)/histiocitoma fibroso maligno de huesos; sarcoma, rhabdomyosarcoma, infantil; sarcoma, de tejidos blandos, adultos; sarcoma, de tejidos blandos, infantil; síndrome de Sezary; cáncer de piel; cáncer de piel, infantil; cáncer de piel (melanoma); carcinoma cutáneo, de células de Merkel; cáncer de pulmón de células pequeñas; cáncer del intestino delgado; sarcoma de tejidos blandos, adultos; sarcoma de tejidos blandos, infantil; cáncer de cuello escamoso con sitio primario oculto, metastásico; cáncer de estómago (gástrico); cáncer de estómago (gástrico), infantil; tumores neuroectodérmicos primitivos supratentoriales, infantiles; linfoma de células T, cutáneo; cáncer testicular; timoma, infantil; timoma, maligno; cáncer de tiroides; cáncer de tiroides, infantil; cáncer de células de transición de pelvis renal y de uréter; tumor trofoblástico, gestacional; cáncer de sitio primario desconocido, infantil; cánceres infantiles poco comunes; cáncer de células de transición de pelvis renal y de uréter; cáncer de uretra; sarcoma uterino; cáncer de vagina; glioma hipotalámico y de la vía óptica, infantil; cáncer de vulva; macroglobulinemia de Waldenstrom; y tumor de Wilms. También pueden tratarse o prevenirse metástasis de los cánceres mencionados anteriormente según los métodos descritos en el presente documento.

40 Terapias de combinación contra el cáncer

En algunas realizaciones, se administra un compuesto descrito en el presente documento junto con un tratamiento contra el cáncer adicional. Los tratamientos contra el cáncer a modo de ejemplo incluyen, por ejemplo: quimioterapia, terapias dirigidas tales como terapias con anticuerpos, inmunoterapia y terapia hormonal. Se proporcionan a continuación ejemplos de cada uno de estos tratamientos.

45 Quimioterapia

En algunas realizaciones, se administra un compuesto descrito en el presente documento con una quimioterapia. Quimioterapia es el tratamiento del cáncer con fármacos que pueden destruir células cancerosas. "Quimioterapia" se refiere habitualmente a fármacos citotóxicos que afectan a células en división rápida en general, en contraposición con la terapia dirigida. Los fármacos de quimioterapia interfieren con la división celular de diversos modos posibles, por ejemplo, con la duplicación del ADN o la separación de cromosomas recién formados. La mayoría de las formas de quimioterapia seleccionan como diana todas las células en división rápida y no son específicas para células cancerosas, aunque algún grado de especificidad puede proceder de la incapacidad de muchas células cancerosas para reparar el daño en el ADN, mientras que las células normales generalmente sí pueden hacerlo.

Los ejemplos de agentes quimioterápicos usados en la terapia contra el cáncer incluyen, por ejemplo, antimetabolitos (por ejemplo, derivados de ácido fólico, purina y pirimidina) y agentes alquilantes (por ejemplo, mostazas de nitrógeno, nitrosoureas, platino, sulfonatos de alquilo, hidrazinas, triazenos, aziridinas, venenos del huso, agentes citotóxicos, inhibidores de topoisomerasa y otros). Los agentes a modo de ejemplo incluyen aclarubicina, actinomicina, alitretinoína, altretamina, aminopterina, ácido aminolevulínico, amrubicina, amsacrina, anagrelida, trióxido de arsénico, asparaginasa, atrasentán, belotecán, bexaroteno, bendamustina, bleomicina, bortezomib, busulfano, camptotecina, capecitabina, carboplatino, carbociclovina, carmofur, carmustina, celecoxib,

- clorambucilo, clormetina, cisplatino, cladribina, clofarabina, crisantaspasa, ciclofosfamida, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, daunorubicina, decitabina, demecolcina, docetaxel, doxorubicina, efaproxiral, elesclomol, elsamitrucina, enocitabina, epirubicina, estramustina, etoglúcido, etopósido, floxuridina, fludarabina, fluorouracilo (5FU), fotemustina, gemcitabina, implantes de gliadel, hidroxycarbamida, hidroxurea, idarubicina, ifosfamida, irinotecán, irofulven, ixabepilona, larotaxel, leucovorina, doxorubicina liposomal, daunorubicina liposomal, lonidamina, lomustina, lucantona, manosulfano, masoprocol, melfalán, mercaptopurina, mesna, metotrexato, aminolevulinato de metilo, mitobronitol, mitoguazona, mitotano, mitomicina, mitoxantrona, nedaplatino, nimustina, oblimersen, omacetaxina, ortataxel, oxaliplatino, paclitaxel, pegaspargasa, pemetrexed, pentostatina, pirarubicina, pixantrona, plicamicina, porfímero sódico, prednimustina, procarbazona, raltitrexed, ranimustina, rubitecán, sapacitabina, semustina, sitimagene ceradenovec, satraplatino, estreptozocina, talaporfina, tegafur-uracilo, temoporfina, temozolomida, tenipósido, tesetaxel, testolactona, tetranitrato, tiotepa, tiazofurina, tioguanina, tipifarnib, topotecán, trabectedina, triazicuona, trietilenmelamina, triplatino, tretinoína, treosulfano, trofosfamida, uramustina, valubicina, verteporfina, vinblastina, vincristina, vindesina, vinflunina, vinorelbina, vorinostat, zorubicina, y otros agentes citostáticos o citotóxicos descritos en el presente documento.
- 15 Debido a que algunos fármacos funcionan mejor juntos que solos, a menudo se administran dos o más fármacos al mismo tiempo. A menudo, se usan dos o más agentes quimioterápicos como quimioterapia de combinación. En algunas realizaciones, los agentes quimioterápicos (incluyendo quimioterapia de combinación) pueden usarse en combinación con un compuesto descrito en el presente documento.

Terapia dirigida

- 20 En algunas realizaciones, se administra un compuesto descrito en el presente documento con una terapia dirigida. La terapia dirigida constituye el uso de agentes específicos para las proteínas desreguladas de células cancerosas. Fármacos de terapia dirigida de molécula pequeña son generalmente inhibidores de dominios enzimáticos en proteínas mutadas, sobreexpresadas o críticas de otra forma dentro de la célula cancerosa. Ejemplos relevantes son los inhibidores de tirosina cinasa tales como axitinib, bosutinib, cediranib, dasatinib, erlotinib, imatinib, gefitinib, lapatinib, lestaurinib, nilotinib, semaxanib, sorafenib, sunitinib y vandetanib, y también inhibidores de cinasas dependientes de ciclinas tales como alvociclib 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 sobre la superficie de las células cancerosas. Los ejemplos incluyen el anticuerpo anti-HER2/neu trastuzumab (HERCEPTIN®) normalmente usado en cáncer de mama, y el anticuerpo anti-CD20 rituximab y tositumomab normalmente usados en una variedad de tumores malignos de células B. Otros anticuerpos a modo de ejemplo incluyen cetuximab, panitumumab, trastuzumab, alemtuzumab, bevacizumab, edrecolomab y gemtuzumab. Las proteínas de fusión a modo de ejemplo incluyen aflibercept y denileukin difitox. En algunas realizaciones, la terapia dirigida puede usarse en combinación con un compuesto descrito en el presente documento.
- 35 La terapia dirigida puede implicar también péptidos pequeños como “dispositivos de migración dirigida” que pueden unirse a receptores de la superficie celular o a la matriz extracelular afectada que rodea al tumor. Radionúclidos que se unen a estos péptidos (por ejemplo, RGD) destruyen finalmente la célula cancerosa si el núclido se desintegra en las proximidades de la célula. Un ejemplo de tal terapia incluye BEXXAR®.

Inmunoterapia

- 40 En algunas realizaciones, se administra un compuesto descrito en el presente documento con una inmunoterapia. Inmunoterapia contra el cáncer se refiere a un conjunto diverso de estrategias terapéuticas diseñadas para inducir al sistema inmunitario del paciente a luchar contra el tumor. Los métodos contemporáneos para generar una respuesta inmunitaria contra los tumores incluyen inmunoterapia con BCG intravesicular para cáncer de vejiga superficial, y el uso de interferones y otras citocinas para inducir una respuesta inmunitaria en pacientes con carcinoma de células renales y melanoma.
- 45 El trasplante de células madre hematopoyéticas alogénicas puede considerarse una forma de inmunoterapia, puesto que las células inmunitarias del donante atacan a menudo al tumor en un efecto de injerto contra tumor. En algunas realizaciones, los agentes de inmunoterapia pueden usarse en combinación con un compuesto descrito en el presente documento.

Terapia hormonal

- 50 En algunas realizaciones, se administra un compuesto descrito en el presente documento con una terapia hormonal. El crecimiento de algunos cánceres puede inhibirse proporcionando o bloqueando determinadas hormonas. Los ejemplos comunes de tumores sensibles a hormonas incluyen determinados tipos de cánceres de mama y de próstata. La retirada o bloqueo de estrógeno o testosterona es a menudo un tratamiento adicional importante. En determinados cánceres, la administración de agonistas de hormona, tales como progestágenos puede ser beneficiosa terapéuticamente. En algunas realizaciones, los agentes de terapia hormonal pueden usarse en

combinación con un compuesto descrito en el presente documento.

Obesidad y trastornos lipídicos

5 Un compuesto o una composición descrito en el presente documento puede usarse para tratar o prevenir la obesidad, por ejemplo, en un sujeto humano, por ejemplo un sujeto infantil o adulto. "Obesidad" se refiere a un estado en el que un sujeto tiene un índice de masa corporal mayor de o igual a 30. Pueden usarse muchos compuestos descritos en el presente documento para tratar o prevenir un estado de sobrepeso. "Sobrepeso" se refiere a un estado en el que un sujeto tiene un índice de masa corporal mayor de o igual a 25,0. El índice de masa corporal (IMC) y otras definiciones son según las "NIH Clinical Guidelines on the Identification and Evaluation, and Tratamiento of Overweight and Obesity in Adults" (1998). El tratamiento con el compuesto puede ser en una cantidad eficaz para alterar el peso del sujeto, por ejemplo, en al menos el 2, el 5, el 7, el 10, el 12, el 15, el 20, el 10 25, el 30, el 35, el 40, el 45, el 50 o el 55%. El tratamiento con un compuesto puede ser en una cantidad eficaz para reducir el índice de masa corporal del sujeto, por ejemplo, hasta menos de 30, 28, 27, 25, 22, 20 ó 18. Los compuestos pueden usarse para tratar o prevenir un aumento de peso aberrante o inapropiado, la tasa metabólica o la deposición de grasa, por ejemplo, anorexia, bulimia, obesidad, diabetes o hiperlipidemia (por ejemplo, triglicéridos elevados y/o colesterol elevado), así como trastornos del metabolismo de grasas o lípidos.

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

20 Un compuesto o una composición descrito en el presente documento puede usarse para reducir la grasa corporal, prevenir el aumento de la grasa corporal, reducir el colesterol (por ejemplo, colesterol total y/o razones de colesterol total con respecto a colesterol de HDL), y/o reducir el apetito en individuos que tienen obesidad asociada con PWS, y/o reducir comorbidades tales como diabetes, enfermedad cardiovascular y accidente cerebrovascular.

Composiciones y vías de administración

25 Las composiciones definidas en el presente documento incluyen los compuestos definidos en el presente documento (por ejemplo, un compuesto descrito en el presente documento), así como agentes terapéuticos adicionales si están presentes, en cantidades eficaces para lograr una modulación de la enfermedad o los síntomas de la enfermedad, incluyendo los descritos en el presente documento.

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

35 Los portadores, adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables que pueden usarse en las composiciones farmacéuticas de esta invención incluyen, pero no se limitan a, intercambiadores iónicos, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, sistemas de administración de fármacos autoemulsionantes (SEDDS) tales como succinato de d- α -tocoferol-polietilenglicol 1000, tensioactivos usados en formas de dosificación farmacéuticas tales como Tween u otras matrices de administración poliméricas similares, proteínas séricas, tales como albúmina sérica humana, sustancias tamponantes tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato de potasio, mezclas de glicéridos parciales de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, tales como sulfato de protamina, hidrogenofosfato de disodio, hidrogenofosfato de potasio, cloruro de sodio, sales de zinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, sustancias a base de celulosa, polietilenglicol, carboximetilcelulosa de sodio, poliacrilatos, ceras, polímeros de bloque de polietileno-polioxipropileno, polietilenglicol y grasa de lana. También pueden usarse ventajosamente ciclodextrinas tales como α -, β - y γ -ciclodextrina, o derivados químicamente modificados tales como hidroxialquilciclodextrinas, incluyendo 2- y 3-hidroxipropil- β -ciclodextrinas, u otros derivados solubilizados para potenciar la administración de compuestos de las fórmulas descritas en el presente documento.

45 Las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden administrarse por vía oral, por vía parenteral, mediante pulverización de inhalación, por vía tópica, por vía rectal, por vía nasal, por vía bucal, por vía vaginal o por medio de un depósito implantado, preferiblemente mediante administración oral o administración mediante inyección. Las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden contener cualquier portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable no tóxico convencional. En algunos casos, el pH de la formulación puede ajustarse con ácidos, bases o tampones farmacéuticamente aceptables para potenciar la estabilidad del compuesto formulado o su forma de administración. El término parenteral tal como se usa en el presente documento incluye técnicas de infusión o inyección subcutánea, intracutánea, intravenosa, intramuscular, intraarticular, intraarterial, intrasinovial, intraesternal, intratecal, intralesional e intracraneal.

Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de una preparación inyectable estéril, por ejemplo, como

una suspensión oleaginosa o acuosa inyectable estéril. Esta suspensión puede formularse según técnicas conocidas en la técnica usando agentes humectantes o de dispersión (tales como, por ejemplo, Tween 80) y agentes de suspensión adecuados. La preparación inyectable estéril puede ser también una disolución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico aceptable por vía parenteral, por ejemplo, como una disolución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están manitol, agua, solución de Ringer y disolución de cloruro de sodio isotónica. Además, se emplean convencionalmente aceites fijos, estériles como disolvente o medio de suspensión. Para este fin, puede emplearse cualquier aceite fijo insípido incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos. Ácidos grasos, tales como ácido oleico y sus derivados de glicéridos son útiles en la preparación de inyectables, como también aceites naturales farmacéuticamente aceptables, tales como aceite de oliva o aceite de ricino, especialmente en sus versiones polioxietiladas. Estas suspensiones o disoluciones de aceite también pueden contener un dispersante o diluyente de alcohol de cadena larga, o carboximetilcelulosa o agentes dispersantes similares que se usan comúnmente en la formulación de formas de dosificación farmacéuticamente aceptables tales como emulsiones y/o suspensiones. Otros tensioactivos usados comúnmente tales como Tween o Span y/u otros potenciadores de la biodisponibilidad o agentes emulsionantes similares que se usan comúnmente en la fabricación de formas de dosificación sólidas, líquidas u otras farmacéuticamente aceptables también pueden usarse para los fines de formulación.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden administrarse por vía oral en cualquier forma de dosificación aceptable incluyendo, pero sin limitarse a, cápsulas, comprimidos, emulsiones y suspensiones, dispersiones y disoluciones acuosas. En el caso de comprimidos para uso oral, los portadores que se usan comúnmente incluyen lactosa y almidón de maíz. También se añaden normalmente agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio. Para administración oral en una forma de cápsula, los diluyentes útiles incluyen lactosa y almidón de maíz secado. Cuando se administran por vía oral suspensiones y/o emulsiones acuosas, el principio activo puede suspenderse o disolverse en una fase oleosa y combinarse con agentes emulsionantes y/o de suspensión. Si se desea, pueden añadirse determinados agentes edulcorantes y/o aromatizantes y/o colorantes.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención también pueden administrarse en forma de supositorios para administración rectal. Estas composiciones pueden prepararse mezclando un compuesto de esta invención con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a temperatura ambiente pero líquido a la temperatura rectal y por tanto se fundirá en el recto liberando los componentes activos. Tales materiales incluyen, pero no se limitan a, manteca de cacao, cera de abejas y polietilenglicoles.

La administración tópica de las composiciones farmacéuticas de esta invención es útil cuando el tratamiento deseado implica zonas u órganos fácilmente accesibles mediante aplicación tópica. Para la aplicación por vía tópica a la piel, la composición farmacéutica debe formularse con una pomada adecuada que contiene los componentes activos suspendidos o disueltos en un portador. Los portadores para administración tópica de los compuestos de esta invención incluyen, pero no se limitan a, aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, propilenglicol, compuesto de polioxietileno-polioxipropileno, cera emulsionante y agua. Alternativamente, la composición farmacéutica puede formularse con una crema o loción adecuada que contiene el compuesto activo suspendido o disuelto en un portador con agentes emulsionantes adecuados. Los portadores adecuados incluyen, pero no se limitan a, aceite mineral, monoestearato de sorbitano, polisorbato 60, cera de ésteres cetílicos, alcohol cetearílico, 2-octildodecanol, alcohol bencílico y agua. Las composiciones farmacéuticas de esta invención también pueden aplicarse por vía tópica al tracto intestinal inferior mediante formulación de supositorio rectal o en una formulación de enema adecuada. También se incluyen en esta invención parches transdérmicos por vía tópica.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden administrarse mediante aerosol o inhalación nasal. Tales composiciones se preparan según técnicas bien conocidas en la técnica de formulación farmacéutica y pueden prepararse como disoluciones en solución salina, empleando alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, promotores de la absorción para potenciar la biodisponibilidad, fluorocarbonos y/u otros agentes solubilizantes o de dispersión conocidos en la técnica.

Cuando las composiciones de esta invención comprenden una combinación de un compuesto de las fórmulas descritas en el presente documento y uno o más agentes terapéuticos o profilácticos adicionales, tanto el compuesto como el agente adicional deben estar presentes a niveles de dosificación de entre aproximadamente el 1 hasta el 100%, y más preferiblemente entre aproximadamente el 5 y el 95% de la dosificación administrada normalmente en un régimen de monoterapia. Los agentes adicionales pueden administrarse por separado, como parte de un régimen de dosis múltiple, con respecto a los compuestos de esta invención. Alternativamente, los agentes pueden ser parte de una forma de dosificación individual, mezclados junto con los compuestos de esta invención en una única composición.

Los compuestos descritos en el presente documento, por ejemplo, pueden administrarse mediante inyección, por vía intravenosa, por vía intraarterial, por vía subdérmica, por vía intraperitoneal, por vía intramuscular o por vía subcutánea; o por vía oral, por vía bucal, por vía nasal, por vía transmucosa, por vía tópica, en una preparación oftálmica, o mediante inhalación, con una dosificación que oscila entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal, alternativamente dosificaciones de entre 1 mg y 1000 mg/dosis, cada de 4 a 120 horas,

o según los requisitos del fármaco particular. Los métodos en el presente documento contemplan la administración de una cantidad eficaz de compuesto o composición de compuestos para lograr el efecto deseado o establecido. Normalmente, las composiciones farmacéuticas de esta invención se administrarán desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 6 veces al día o, alternativamente, como una infusión continua. Tal administración puede usarse como una terapia crónica o aguda. La cantidad de principio activo que puede combinarse con los materiales portadores para producir una única forma de dosificación variará dependiendo del huésped tratado y el modo particular de administración. Una preparación típica contendrá desde aproximadamente el 5% hasta aproximadamente el 95% de compuesto activo (p/p). Alternativamente, tales preparaciones contienen desde aproximadamente el 20% hasta aproximadamente el 80% de compuesto activo.

5

10 Pueden requerirse dosis superiores o inferiores a las mencionadas anteriormente. Los regímenes de tratamiento y la dosificación específicos para cualquier paciente particular dependerán de una variedad de factores, incluyendo la actividad del compuesto específico empleado, la edad, el peso corporal, el estado de salud general, el sexo, la dieta, el momento de administración, la tasa de excreción, la combinación de fármacos, la gravedad y el transcurso de la enfermedad, el estado o los síntomas, la disposición del paciente a la enfermedad, el estado o los síntomas, y el juicio del médico encargado.

15

Tras la mejora del estado de un paciente, puede administrarse una dosis de mantenimiento de un compuesto, una composición o una combinación de esta invención, si es necesario. Posteriormente, la dosificación o frecuencia de administración, o ambas, pueden reducirse, en función de los síntomas, hasta un nivel al que se mantiene el estado mejorado cuando los síntomas se han aliviado hasta el nivel deseado. Sin embargo, los pacientes pueden requerir el tratamiento intermitente en una base a largo plazo tras cualquier reaparición de los síntomas de la enfermedad.

20

Selección y monitorización de pacientes

Los compuestos descritos en el presente documento pueden modular PKM2 (por ejemplo, activar PKM2). Por consiguiente, puede seleccionarse un paciente y/o sujeto para el tratamiento usando un compuesto descrito en el presente documento evaluando en primer lugar al paciente y/o sujeto para determinar si el sujeto necesita la modulación de PKM2 (por ejemplo, activación de PKM2), y si se determina que el sujeto necesita modulación de PKM2, administrando luego opcionalmente al sujeto un compuesto descrito en el presente documento.

25

Puede evaluarse que un sujeto necesita modulación de PKM2 usando métodos conocidos en la técnica, por ejemplo, midiendo la presencia y/o actividad de PKM2 en el paciente. En algunas realizaciones, la actividad y/o el nivel de PKM2 se evalúa en el cáncer.

Un paciente que recibe un compuesto descrito en el presente documento puede monitorizarse, por ejemplo, para determinar la mejora en el estado y/o los efectos adversos. La mejora del estado de un paciente puede evaluarse, por ejemplo, monitorizando un aumento en PKM2 en un paciente, monitorizando el crecimiento, la ausencia de crecimiento o la regresión del cáncer (por ejemplo, un tumor). En algunas realizaciones, el paciente se evalúa usando un ensayo radiológico o la evaluación de parámetros hemolíticos.

30

Ejemplos

Ejemplo 1. Ensayo de PKM2.

Procedimiento:

- Se diluyó disolución madre de enzima PKM2 en *tampón de reacción*.
 - Se añadieron 2 μ l de compuesto a cada pocillo en primer lugar, y luego se añadieron 180 μ l de la *mezcla de reacción*.
 - Se incubó la mezcla de reacción con compuesto (sin ADP) durante 30 minutos a 4°C.
 - Se reequilibraron las placas hasta temperatura ambiente antes de añadir 20 μ l de ADP para iniciar la reacción.
 - Se midió el progreso de la reacción como cambios en la absorbancia a 340 nm de longitud de onda a temperatura ambiente (25°C).
- 40

Mezcla de reacción: PKM2 (50 ng/pocillo), ADP (0,7 mM), PEP (0,15 mM), NADH (180 μ M), LDH (2 unidades) en tampón de reacción.

45

Tampón de reacción: KCl 100 mM, Tris 50 mM pH 7,5, MgCl₂ mM, DTT 1 mM, BSA al 0,03%.

Ejemplo 2: Compuestos y su preparación

Esquema 5:

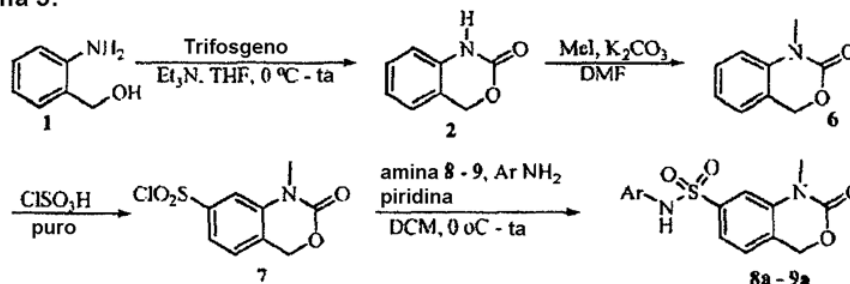


Tabla 5

Amina	Ar=	Producto
8		8a
9		9a

Procedimiento general para el compuesto 2:

- 5 A una disolución del material de partida 1 (1,5 g, 12,10 mmoles) en THF seco, se le añadió lentamente a 0°C trifosgeno (4,3 g, 14,6 mmoles) en THF. Se permitió que la mezcla resultante se agitase a la misma temperatura durante 10 min. Entonces se añadió gota a gota trietilamina (6,1 ml, 42,6 mmoles) a 0°C y se permitió que la mezcla de reacción se agitase a temperatura ambiente durante otros 30 min. Tras la finalización de la reacción, se añadió la mezcla de reacción a hielo picado y se extrajo con acetato de etilo y agua. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto sólido 2 en un rendimiento del 66,66% (1,81 g).

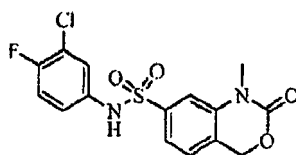
Procedimiento general para el compuesto 6:

- 15 A una disolución del compuesto 2 (3,0 g, 20,1 mmol) en DMF, se le añadió carbonato de potasio (8,3 g, 60,4 moles) seguido por yoduro de metilo (2 ml, 30,1 mmol) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla resultante durante 2 h a la misma temperatura. Tras la finalización de la reacción, se lavó la mezcla con acetato de etilo y agua y se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para obtener un residuo que se convirtió en el compuesto sólido 6 (2,5 g, rendimiento del 78,12%) al disolver con disolvente pentano. Se usó el producto obtenido para la siguiente etapa directamente sin purificación.

Procedimiento general para el compuesto 7:

- 20 Se añadió el compuesto 6 (3,0 g, 20,13 mmol) a una disolución con agitación de ácido clorosulfónico (6 ml/g de material de partida) a 0°C y se permitió que la disolución resultante se agitase durante 2 h a temperatura ambiente. Tras la finalización de la reacción, se vertió la mezcla en agua enfriada con hielo y se añadió EtOAc y se extrajo. Se lavó la fase acuosa con EtOAc (2 x 50 ml) y se lavó la fase orgánica combinada con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para obtener un residuo en bruto. Se lavó el residuo con *n*-hexano para conseguir el compuesto sólido 7 (3,2 g, rendimiento del 65,30%) que era suficientemente puro para la siguiente reacción.

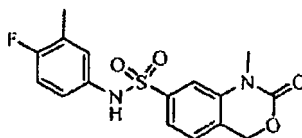
Síntesis del compuesto 8a:



- 30 A una disolución de la amina 8 (0,13 g, 0,92 mmol) en DCM, se le añadió el cloruro de sulfonilo 7 (0,2 g, 0,76 mmoles) seguido por adición de piridina (10 m/g material de partida) a 0°C. Se permitió que la mezcla de reacción se agitase a temperatura ambiente durante 2 h. Tras la finalización, se diluyó la mezcla de reacción con

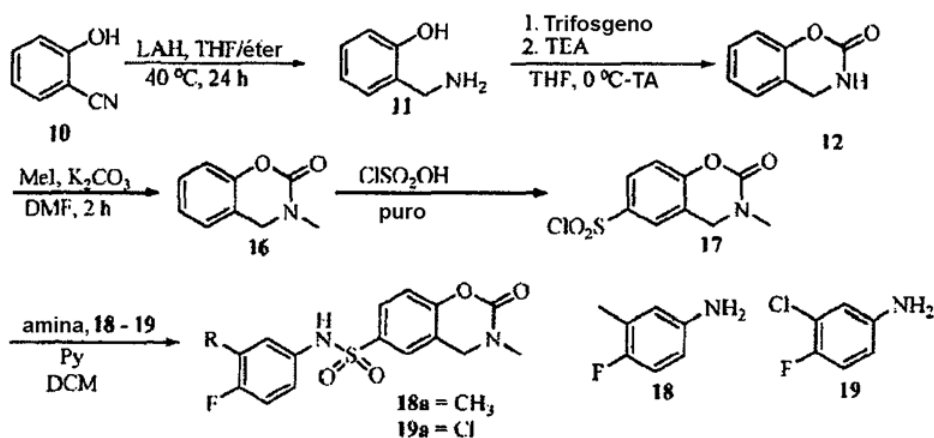
agua y se extrajo con DCM. Se lavó la fase orgánica con HCl 6 N, sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto 8a con un rendimiento del 70% (0,28 g). $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,21 (s, 3H), 5,31 (s, 1H), 7,04 (sa, 1H), 7,20-7,35 (3H), 7,75-7,68 (m, 2H), 10,45 (s, 1H); EM: 369 (pico de M-1).

Síntesis del compuesto 9a:



Se realizó la síntesis del compuesto 9a a partir del compuesto 7 (0,2 g, 0,76 mmol) siguiendo el procedimiento similar llevado a cabo para sintetizar el compuesto 8a mencionado anteriormente usando la amina 9 con un rendimiento del 74% (0,27 g). $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 2,18 (s, 3H), 3,22 (s, 3H), 5,30 (s, 2H), 6,89 (s a, 1H), 6,99 (d, 2H), 7,21 (d, 1H), 7,72-7,65 (m, 2H), 10,18 (s, 1H); EM: 349 (pico de M-1).

10 Esquema 6:



Procedimiento general para el compuesto 11:

A una disolución de 2-cianofenol 10 (0,2 g, 0,075 mmoles) en una mezcla de disolventes seca de THF y éter, se le añadió LiAlH_4 (0,13 g, 0,018 mmoles) a 0°C en porciones. Se permitió que la mezcla resultante se agitate a temperatura ambiente durante 30 min seguido por agitación a 40°C durante 24 h. Tras la finalización de la reacción, se extinguió la mezcla con disolución de NH_4Cl saturada y se extrajo con acetato de etilo y agua. Se secó la fase orgánica sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida para obtener el producto 11 como un sólido con un rendimiento del 75%. (0,2 g).

Procedimiento general para el compuesto 12:

A una disolución del material de partida 11 (0,1 g, 0,081 mmoles) en THF seco, se le añadió trifosgeno (0,29 g, 0,098 mmoles) a 0°C lentamente. Se permitió que la mezcla resultante se agitate a la misma temperatura durante 10 min seguido por adición de trietilamina gota a gota. Se permitió que la mezcla de reacción se calentase hasta temperatura ambiente y se agitó durante 30 min. Tras la finalización de la reacción, se añadió la mezcla de reacción a hielo y se extrajo con acetato de etilo y agua. Se secó la fase orgánica sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida para obtener el producto 12 como un sólido (0,1 g, rendimiento del 81,96%).

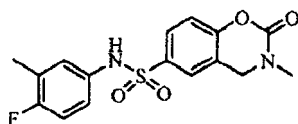
Procedimiento general para el compuesto 16:

A una disolución del compuesto 12 (3,0 g, 20,1 mmol) en DMF, se le añadió carbonato de potasio (8,3 g, 60,4 moles) seguido por yoduro de metilo (2 ml, 30,1 mmol) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla resultante durante 2 h a la misma temperatura. Tras la finalización de la reacción, se lavó la mezcla con acetato de etilo y agua y se secó la fase orgánica sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida para obtener un residuo que se convirtió en el compuesto sólido 16 (2,5 g, rendimiento del 78,12%) al lavar con disolvente pentano. Se usó el producto obtenido para la siguiente etapa directamente sin purificación.

Procedimiento general para el compuesto 17:

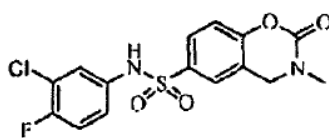
- 5 Se añadió el compuesto 16 (3,0 g, 20,13 mmol) a una disolución con agitación de ácido clorosulfónico (6 ml/g de material de partida) a 0°C y se permitió que la disolución resultante se agitase durante 2 h a temperatura ambiente. Tras la finalización de la reacción, se vertió la mezcla en agua enfriada con hielo y se añadió EtOAc y se extrajo. Se lavó la fase acuosa con EtOAc (2 x 50 ml) y se lavó la fase orgánica combinada con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para obtener un residuo en bruto. Se lavó el residuo con *n*-hexano para conseguir el compuesto sólido 17 (3,2 g, rendimiento del 65,30%) que era suficientemente puro para la siguiente reacción.

Síntesis del compuesto 18a:



- 10 A una disolución de la amina 18 (0,13 g, 0,92 mmol) en DCM, se le añadió el cloruro de sulfonilo 17 (0,2 g, 0,76 mmoles) seguido por adición de piridina (10 ml/g de material de partida) a 0°C. Se permitió que la mezcla de reacción se agitase a temperatura ambiente durante 2 h. Tras la finalización, se diluyó la mezcla de reacción con agua y se extrajo con DCM. Se lavó la fase orgánica con HCl 6 N, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto 18a con un rendimiento del 74% (0,2 g). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2,16 (s, 3H), 2,98 (s, 3H), 4,53 (s, 2H), 6,88 (s a, 1H), 7,02-6,98 (m, 3H), 7,19 (d, 1H), 7,61 (s, 2H), 10,19 (s, 1H); EM: 349 (pico de M-1).

Síntesis del compuesto 19a



- 20 Se realizó la síntesis del compuesto 19a a partir del compuesto 17 (0,2 g, 0,76 mmol) siguiendo el procedimiento similar mencionado para el compuesto 19a en el esquema 1 con un rendimiento del 71% (0,2 g). ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 2,98 (s, 3H), 4,55 (s, 2H), 7,06 (s a, 1H), 7,29-7,20 (m, 2H), 7,35 (t, 1H), 7,65 (t, 2H), 10,52 (s, 1H); EM: 369 (pico de M-1).

Esquema 7:

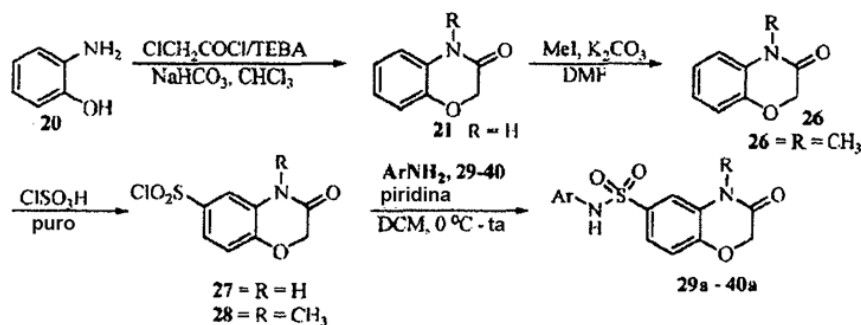
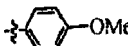







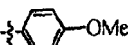


TABLA 6

Amina	Ar =	R =	Producto
29		CH ₃	29a
30		CH ₃	30a
31		CH ₃	31a

Amina	Ar =	R =	Producto
32		CH ₃	32a
33		CH ₃	33a
34		CH ₃	34a
35		CH ₃	35a
36		CH ₃	36a
37		H	37a
38		H	38a
39		H	39a
40		H	40a

Procedimiento general para el compuesto 21:

- A una disolución de 2-aminofenol 20 (3,0 g, 27,5 mmoles) en cloroformo, se le añadieron TEBA (3,1 g, 13,7 mmol) y NaHCO₃ a 0°C. Entonces se añadió una disolución de cloruro de cloroacetilo (4,6 g, 41,2 mmoles) en cloroformo a lo largo de 20 minutos a la misma temperatura y se permitió que la mezcla resultante se agitase a 60°C durante 16 h. Tras la finalización de la reacción, se evaporó el disolvente y se lavó con DCM y agua. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. Se lavó la disolución resultante con pentano y éter como codisolvente para conseguir el compuesto 21 (3,2 g, rendimiento del 78,04%) como un sólido que era suficientemente puro para usarse directamente para la siguiente reacción.

Procedimiento general para el compuesto 26:

- A una disolución del compuesto 21 (3,0 g, 20,1 mmol) en DMF, se le añadió carbonato de potasio (8,3 g, 60,4 moles) seguido por yoduro de metilo (2 ml, 30,1 mmol) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla resultante durante 2 h a la misma temperatura. Tras la finalización de la reacción, se lavó la mezcla con acetato de etilo y agua y se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para obtener un residuo que se convirtió en el compuesto sólido 26 (2,5 g, rendimiento del 78,12%) al lavar con disolvente pentano. Se usó el producto obtenido para la siguiente etapa directamente sin purificación.

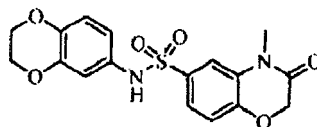
Procedimiento general para el compuesto 27:

- Se añadió el compuesto 26 (3,0 g, 20,13 mmol) a una disolución con agitación de ácido clorosulfónico (6 ml/g de materiales de partida) a 0°C y se permitió que la disolución resultante se agitase durante 2 h a temperatura ambiente. Tras la finalización de la reacción, se vertió la mezcla en agua enfriada con hielo y se añadió EtOAc y se extrajo. Se lavó la fase acuosa con EtOAc (2 x 50 ml) y se lavó la fase orgánica combinada con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para obtener un residuo en bruto. Se lavó el residuo con *n*-hexano para conseguir un compuesto sólido 27 (3,2 g, rendimiento del 65,30%) que era suficientemente puro para la siguiente reacción.

Procedimiento general para el compuesto 28:

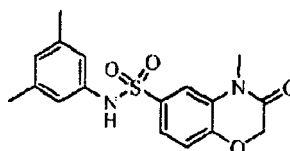
- Se añadió el material de partida 26 (2,0 g, 12,2 mmol) a una disolución con agitación de ácido clorosulfónico (6 ml/g de material de partida) a 0°C y se permitió que la disolución resultante se agitase durante 2 h a temperatura ambiente. Tras la finalización de la reacción, se vertió la mezcla en agua enfriada con hielo y se añadió acetato de etilo y se extrajo. Se lavó la fase acuosa con EtOAc (2 x 50 ml) y se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida para obtener un residuo. Se lavó el residuo con *n*-hexano para conseguir el compuesto sólido 28 (2,5 g, rendimiento del 78,1%). Se usó el producto así obtenido para la siguiente etapa directamente.

Síntesis del compuesto 29a:



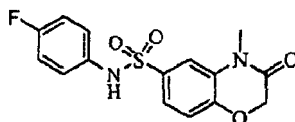
5 A una disolución de la amina 29 (0,07 g, 0,463 mmol) en DCM, se le añadió cloruro de sulfonilo 28 (0,14 g, 0,35 mmoles) seguido por piridina (10 ml/g de material de partida) a 0°C y se permitió que la mezcla de reacción se agitase a temperatura ambiente durante 2 h. Tras la finalización, se diluyó la mezcla de reacción con agua y se extrajo con DCM. Se lavó la fase orgánica con HCl 6 N y se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para obtener el producto 29a (0,10 g, rendimiento del 58,8%). ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 3,21 (s, 3H), 4,19 (s, 4H), 4,78 (s, 2H), 6,58 (d, 1H), 6,6 (s, 1H), 6,71 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,29 (s, 1H), 9,83 (s, 1H). EM: 375 (pico de M-1).

10 Síntesis del compuesto 30a:



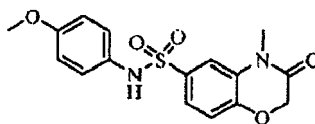
15 Se realizó la síntesis del compuesto 30a siguiendo el procedimiento similar mencionado para el compuesto 29a usando la amina 30 para proporcionar el producto 30a con un rendimiento del 60% (0,12 g) a partir del compuesto 28 (0,18 g, 0,69 mmoles). ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 2,18 (s, 6H), 3,21 (s, 3H), 4,78 (s, 2H), 6,65 (s, 1H), 6,78 (s, 2H), 7,15 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,41 (s, 1H), 10,08 (s, 1H); EM: 345 (pico de M-1).

Síntesis del compuesto 31a:



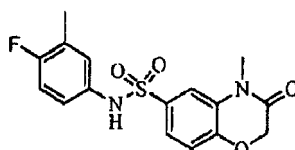
20 Se realizó la síntesis del compuesto 31a siguiendo el procedimiento similar mencionado para el compuesto 29a usando la amina 31 para proporcionar el producto 31a con un rendimiento del 61,1% (0,13 g) a partir del compuesto 28 (0,2 g, 0,76 mmol). ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 3,21 (s, 3H), 4,78 (s, 2H), 7,15-7,04 (m, 5H), 7,35 (d, 1H), 7,39 (s, 1H), 10,10 (s, 1H); EM: 335 (pico de M-1).

Síntesis del compuesto 32a:



25 Se realizó la síntesis del compuesto 32a siguiendo el procedimiento similar mencionado para el compuesto 29a usando la amina 32 para proporcionar el producto 32a con un rendimiento del 63,15% (0,12 g) a partir del compuesto 28 (0,18 g, 0,68 mmol). ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 3,20 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 4,78 (s, 2H), 6,81 (d, 2H), 7,01 (d, 2H), 7,09 (d, 1H), 7,29 (dd, 1H), 7,35 (d, 1H), 9,81 (s, 1H); EM: 349 (pico de M+1).

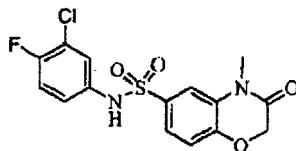
Síntesis del compuesto 33a:



30 Se realizó la síntesis del compuesto 33a siguiendo el procedimiento similar mencionado para el compuesto 29a

usando la amina 33 para proporcionar el producto 33a con un rendimiento del 53% (0,15 g) a partir del compuesto 28 (0,25 g, 0,96 mmol). $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2,16 (s, 3H), 3,21 (s, 3H), 4,75 (s, 3H), 6,91 (s, 1H), 7,14-6,90 (m, 4H), 7,40-7,32 (m, 2H), 10,15 (s, 1H).

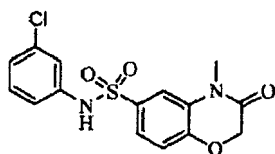
Síntesis del compuesto 34a:



5

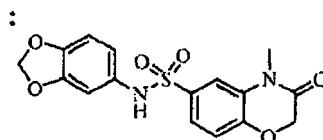
Se realizó la síntesis del compuesto 34a siguiendo el procedimiento similar mencionado para el compuesto 29a usando la amina 34 para proporcionar el producto 34a con un rendimiento del 48% (0,12 g) a partir del compuesto 28 (0,21 g, 0,82 mmol). $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,21 (s, 3H), 4,78 (s, 2H), 7,18-7,03 (m, 2H), 7,27-7,22 (m, 4H), 10,42 (s, 1H).

10 Síntesis del compuesto 35a:



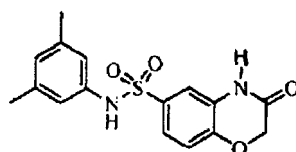
15 Se realizó la síntesis del compuesto 35a siguiendo el procedimiento similar mencionado para el compuesto 29a usando la amina 35 para proporcionar el producto 35a con un rendimiento del 48,14% (0,13 g) a partir del compuesto 28 (0,24 g, 0,94 mmol). $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,22 (s, 3H), 4,78 (s, 2H), 7,21-7,02 (m, 4H), 7,29 (t, 1H), 7,41 (d, 2H), 10,55 (s, 1H).

Síntesis del compuesto 36a:



20 Se realizó la síntesis del compuesto 36a siguiendo el procedimiento similar mencionado para el compuesto 29a usando la amina 36 para proporcionar el producto 36a con un rendimiento del 63% (0,10 g) a partir del compuesto 28 (0,15 g, 0,56 mmol). $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,21 (s, 3H), 4,76 (s, 2H), 5,98 (s, 2H), 6,51 (d, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,79 (d, 1H), 7,11 (d, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,39 (s, 1H), 9,93 (s, 1H); EM: 361 (pico de M-1).

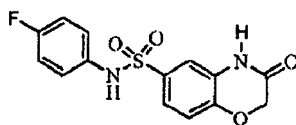
Síntesis del compuesto 37a:



25 A una disolución de la amina 37 (0,07 g, 0,57 mmoles) en DCM, se le añadió cloruro de sulfonilo 27 (0,17 g, 0,69 mmoles) seguido por piridina (10 ml/g de material de partida) a 0°C y se permitió que la mezcla de reacción se agitase a temperatura ambiente durante 2 h. Tras la finalización, se diluyó la mezcla de reacción con agua y se extrajo con DCM. Se lavó la fase orgánica con HCl 6 N y se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto 37a (0,12 g, rendimiento del 63,15%). $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 2,18 (s, 6H), 4,63 (s, 2H), 6,64 (s, 1H), 6,74 (s, 2H), 7,04 (d, 1H), 7,31 (d, 2H), 10,05 (s, 1H), 10,97 (s, 1H); EM: 333 (pico de M+1).

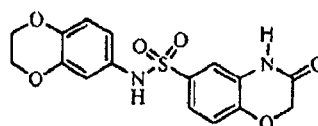
30

Síntesis del compuesto 38a:



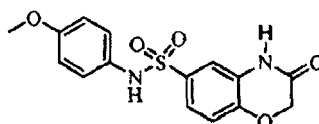
5 Se realizó la síntesis del compuesto 38a siguiendo el procedimiento similar mencionado para el compuesto 37a usando la amina 38 para proporcionar el producto 38a con un rendimiento del 65% (0,13 g) a partir del compuesto 27 (0,19 g, 0,756 mmol). $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 4,65 (s, 2H), 7,13-7,03 (m, 5H), 7,25 (s, 2H), 10,09 (s, 1H), 10,97 (s, 1H); EM: 320 (pico de M-2).

Síntesis del compuesto 39a:



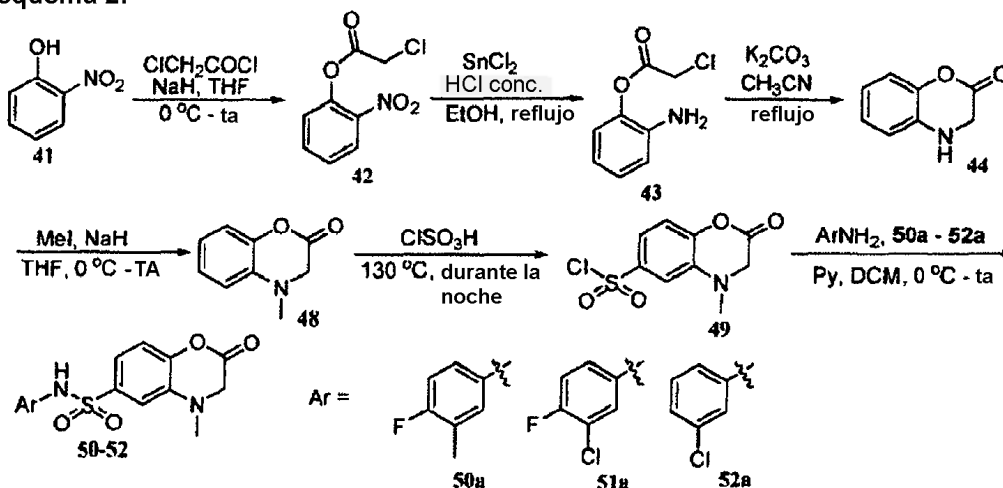
10 Se realizó la síntesis del compuesto 39a siguiendo el procedimiento similar mencionado para el compuesto 37a usando la amina 39 para proporcionar el producto 39a con un rendimiento del 62% (0,10 g) a partir del compuesto 27 (0,14 g, 0,56 mmol). $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 4,18 (s, 4H), 4,66 (s, 2H), 6,53 (d, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 7,06 (d, 1H), 7,2 (d, 2H), 9,92 (s, 1H), 10,93 (s, 1H); EM: 361 (pico de M-1).

Síntesis del compuesto 40a:

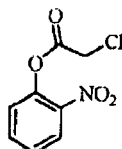


15 Se realizó la síntesis del compuesto 40a siguiendo el procedimiento similar mencionado para el compuesto 37a usando la amina 40 para proporcionar el producto 40a con un rendimiento del 63,15% (0,12 g) a partir del compuesto 27 (0,17 g, 0,68 mmol). $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 3,65 (s, 3H), 4,64 (s, 2H), 6,8 (d, 2H), 6,97 (d, 2H), 7,03 (d, 1H), 7,25-7,20 (m, 2H), 9,93 (s, 1H), 10,93 (s, 1H); EM: 332 (pico de M-2).

Esquema 2:

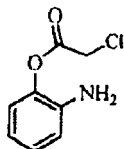


Procedimiento general para el compuesto 42:



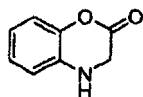
- 5 A una suspensión con agitación de NaH activado (0,24 g, 10,00 mmol) en THF, se le añadió 2-nitrofenol (41) (1,0 g, 7,1 mmol) a 0°C bajo atmósfera de N₂ y se agitó durante 15 min seguido por adición de cloruro de cloroacetilo (1,2 g, 10,0 mmoles) a la misma temperatura y se permitió que se agitase a temperatura ambiente durante 1 h. Tras la finalización de la reacción, se vertió la mezcla en hielo y se extrajo con acetato de etilo. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para obtener el producto 42 con un rendimiento del 71% (1,1 g).

Procedimiento general para el compuesto 43:



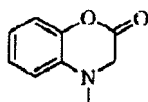
- 10 A una disolución con agitación del compuesto nitro 42 (6,3 g, 29,3 mmol) en etanol se le añadió HCl conc. (5 ml) seguido por adición de SnCl₂ (33,0 g, 146,5 mmol) y se sometió a reflujo durante 2 h bajo atmósfera de nitrógeno. Tras la finalización de la reacción, se eliminó el etanol a presión reducida y se disolvió la masa obtenida en agua y se neutralizó con disolución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y se concentró para obtener el producto 43 (1,3 g; rendimiento del 24,07%).

Procedimiento general para el compuesto 44:



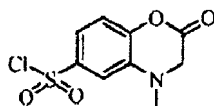
- 15 A la disolución con agitación de la anilina 43 (1,0 g, 5,4 mmoles) en acrilonitrilo se le añadió K₂CO₃ (3,7 g, 27,0 mmol) a temperatura ambiente bajo atmósfera de N₂ y se permitió que la mezcla resultante experimentara reflujo durante la noche. Tras la finalización de la reacción, se diluyó la mezcla con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para obtener el producto (0,80 g, rendimiento del 100%).

- 20 Procedimiento general para el compuesto 48:



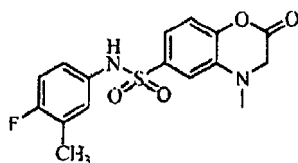
- 25 A una disolución de NaH (0,072 g, 3,0 mmol) en THF, se le añadió la aminolactona 44 (0,31 g, 2,0 mmol) a 0°C lentamente y se agitó durante 30 min seguido por la adición de MeI (0,21 ml, 3,0 moles) a la misma temperatura y se agitó la mezcla resultante durante 1 h. Tras la finalización de la reacción, se vertió la mezcla en agua con hielo y se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para obtener el producto (0,9 g, rendimiento del 90,0%).

Procedimiento general para el compuesto 49:



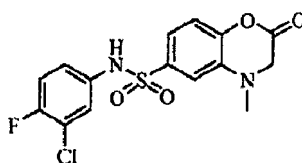
- 30 Se añadió lentamente ácido clorosulfónico (10 ml/g de material de partida) a la aminolactona 48 (1,1 g, 6,0 moles) en un matraz RB sin aire a 0°C y se calentó la mezcla resultante hasta 160°C durante la noche. Tras la finalización de la reacción, se añadió la mezcla a hielo y se extrajo con acetato de etilo y se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, y se concentró a presión reducida para obtener el producto (1,0 g, rendimiento del 58,8%).

Síntesis del compuesto 50:



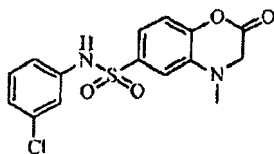
- 5 A una disolución del cloruro de sulfonilo 49 (0,2 g, 0,76 moles) y piridina (0,15 g, 1,91 mmol) en DCM, se le añadió la amina 50a (0,14 g, 1,07 mmoles) a 0°C y se permitió que la mezcla resultante se agitase a temperatura ambiente durante 3 h. Tras la finalización de la reacción, se eliminó DCM a presión reducida y se extrajo el residuo con acetato de etilo y agua. Se lavó la fase orgánica con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. Se concentró la fase orgánica para proporcionar el producto 50 con un rendimiento del 74% (0,1 g). ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 2,21 (s, 3H), 3,24 (s, 3H), 4,70 (s, 2H), 6,37 (s, 1H), 6,96-6,80 (m, 3H), 7,00 (d, 1H), 7,39 (d, 1H); EM: 349 (pico de M-1).

Síntesis del compuesto 51:



- 10 Se realizó la síntesis del compuesto 51 siguiendo el mismo procedimiento similar al compuesto 50 usando el compuesto 51a en lugar de 50a para conseguir el compuesto 51 (0,13 g, rendimiento del 92,19%) a partir del compuesto 49 (0,1 g, 0,38 mmoles). ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 3,30 (s, 3H), 4,70 (s, 2H), 6,55 (s, 1H), 6,99-6,92 (m, 1H), 7,08-7,01 (m, 3H), 7,20 (s a, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,40 (d, 1H); EM: 369 (pico de M-1).

Síntesis del compuesto 52:

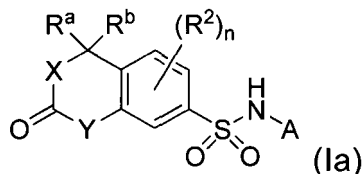


- 15 Se realizó la síntesis del compuesto 52 a partir del compuesto 49 (0,2 g, 0,76 mmol) siguiendo el mismo procedimiento similar al compuesto 50 usando la amina 52a en lugar de 50a para conseguir el compuesto 52 (0,2 g, rendimiento del 74,34%). ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 3,21 (s, 3H), 4,75 (s, 2H), 7,18-7,02 (m, 3H), 7,28 (t, 1H), 7,41 (d, 2H); EM: 351 (pico de M+1).

20

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (Ia) o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:



X e Y se seleccionan cada uno independientemente de O y N(-L-R¹);

5 cada L se selecciona independientemente de un enlace, -C(O)-, -(CR^aR^b)_m-, -C(O)N(R^c)- o -C(O)O-;

A es arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales está sustituido con 0-3 apariciones de R^d; cada R¹ se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alquil-O-alquileo, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo; en los que cada alquil-O-alquileo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo está sustituido con 0-3 apariciones de R^f y cada alquilo y haloalquilo está sustituido con 0-3 apariciones de R^g;

10

cada R^a y cada R^b se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₄, o R^a y R^b unidos al mismo átomo de carbono se toman junto con el átomo de carbono para formar un cicloalquilo;

cada R^c se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo C₁₋₄;

cada R^d se selecciona independientemente de halo, haloalquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, nitro, ciano, -OH y -O(alquil C₁₋₄), o dos R^d, unidos a los mismos átomos de carbono o átomos de carbono adyacentes, tomados junto con el/los átomo(s) a los que están unidos forman un heterociclilo opcionalmente sustituido;

15

cada R^e se selecciona independientemente de halo, haloalquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, nitro, ciano, -OH y -O(alquil C₁₋₄), o dos R^e, unidos a los mismos átomos de carbono o átomos de carbono adyacentes, tomados junto con los átomos a los que están unidos forman un heterociclilo opcionalmente sustituido;

cada R^f se selecciona independientemente de halo, haloalquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, nitro, ciano, -OH y -O(alquil C₁₋₄), o dos R^f, unidos a los mismos átomos de carbono o átomos de carbono adyacentes, tomados junto con los átomos a los que están unidos forman un heterociclilo opcionalmente sustituido;

20

cada R^g se selecciona independientemente de halo, haloalquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, alcoxilo C₁₋₄ e hidroxilo;

h es 1, 2 ó 3;

25 cada m es independientemente 1, 2 ó 3; y

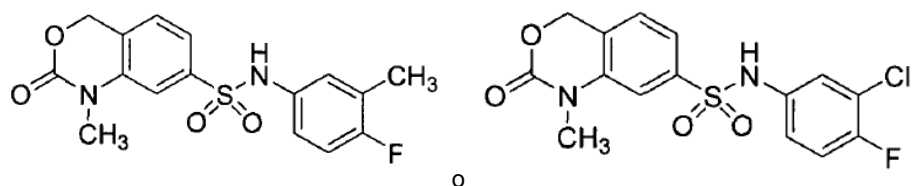
cada n es independientemente 0, 1, 2 ó 3; siempre que el compuesto no sea 2-cloro-N-(1,4-dihidro-2-oxo-2H-3,1-benzoxazin-7-il)-5-[[1-(metiletil)amino]sulfonil]-benzamida; éster metílico del ácido 4-[2-oxo-7-(fenilmetoxi)-2H-1,3-benzoxazin-3(4H)-il]-benzoico; 2-cloro-5-[[1-(metiletil)amino]sulfonil]-N-(1,2,3,4-tetrahidro-2-oxo-7-quinazolinil)-benzamida; o 2-cloro-5-[[1-(metiletil)amino]sulfonil]-N-(1,2,3,4-tetrahidro-3-metil-2-oxo-7-quinazolinil)-benzamida;

30 en los que

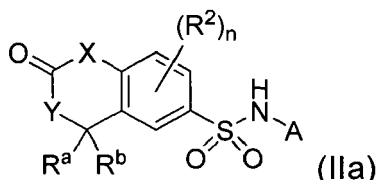
“heteroarilo” se refiere a un sistema de anillos monocíclico de 5-8 miembros, bicíclico de 8-12 miembros o tricíclico de 11-14 miembros completamente aromático que tiene 1-3 heteroátomos si es monocíclico, 1-6 heteroátomos si es bicíclico o 1-9 heteroátomos si es tricíclico, seleccionándose dichos heteroátomos de O, N o S; y

35 “heterociclilo” se refiere a un sistema de anillos monocíclico de 3-10 miembros, bicíclico de 8-12 miembros o tricíclico de 11-14 miembros no aromático que tiene 1-3 heteroátomos si es monocíclico, 1-6 heteroátomos si es bicíclico o 1-9 heteroátomos si es tricíclico, seleccionándose dichos heteroátomos de O, N o S.

2. Compuesto según la reivindicación 1, seleccionado de uno cualquiera de los compuestos a continuación:



3. Compuesto de fórmula (IIa) o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:



X e Y se seleccionan cada uno independientemente de O y N-L-R¹;

5 cada L se selecciona independientemente de un enlace, -C(O)-, -(CR^aR^b)_m-, -C(O)NR^c- y -C(O)O-;

A es arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales está sustituido con 0-3 apariciones de R^d; cada R¹ se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alquil-O-alquilenos, cicloalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo; en los que cada alquil-O-alquilenos, cicloalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo está sustituido con 0-3 apariciones de R^f y cada alquilo y haloalquilo está sustituido con 0-3 apariciones de R^g;

10 cada R^a y cada R^b se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo C₁₋₄, o R^a y R^b unidos al mismo átomo de carbono se toman junto con el átomo de carbono para formar un cicloalquilo;

cada R^c se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo C₁₋₄;

15 cada R^d se selecciona independientemente de halo, haloalquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, nitro, ciano, -OH y -O(alquilo C₁₋₄), o dos R^d, unidos a los mismos átomos de carbono o átomos de carbono adyacentes, tomados junto con los átomos a los que están unidos forman un heterociclilo opcionalmente sustituido;

cada R^e se selecciona independientemente de halo, haloalquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, nitro, ciano, -OH y -O(alquilo C₁₋₄), o dos R^e, unidos a los mismos átomos de carbono o átomos de carbono adyacentes, tomados junto con los átomos a los que están unidos forman un heterociclilo opcionalmente sustituido;

20 cada R^f se selecciona independientemente de nitro, ciano, -OH y -O(alquilo C₁₋₄) o dos R^f, unidos a los mismos átomos de carbono o átomos de carbono adyacentes, tomados junto con los átomos a los que están unidos forman un heterociclilo opcionalmente sustituido;

cada R^g se selecciona independientemente de halo, haloalquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, alcoxilo C₁₋₄ e hidroxilo;

h es 1, 2 ó 3;

25 cada m es independientemente 1, 2 ó 3; y

cada n es independientemente 0, 1, 2 ó 3; siempre que

el compuesto no sea:

i) N-(2,6-dimetilfenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1,3-dimetil-2-oxo-6-quinazolin-sulfonamida;

ii) N-[2-[[[(1S)-2-ciclohexil-1-metiletil]amino]metil]fenil]-1,4-dihidro-2-oxo-2H-3,1-benzoxazin-6-sulfonamida; o

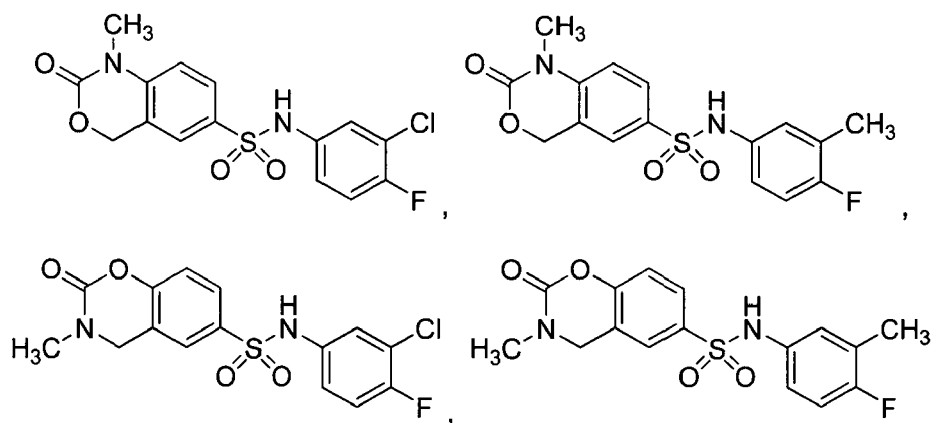
30 iii) N-[2-[[[(1S)-2-ciclopentil-1-metiletil]amino]metil]fenil]-1,4-dihidro-2-oxo-2H-3,1-benzoxazin-6-sulfonamida; en los que

“heteroarilo” se refiere a un sistema de anillos monocíclico de 5-8 miembros, bicíclico de 8-12 miembros o tricíclico

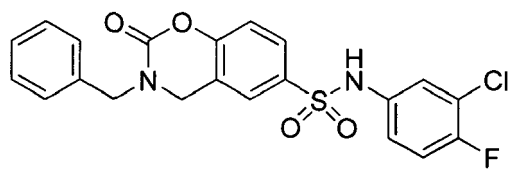
de 11-14 miembros completamente aromático que tiene 1-3 heteroátomos si es monocíclico, 1-6 heteroátomos si es bicíclico o 1-9 heteroátomos si es tricíclico, seleccionándose dichos heteroátomos de O, N o S; y

5 “heterociclilo” se refiere a un sistema de anillos monocíclico de 3-10 miembros, bicíclico de 8-12 miembros o tricíclico de 11-14 miembros no aromático que tiene 1-3 heteroátomos si es monocíclico, 1-6 heteroátomos si es bicíclico o 1-9 heteroátomos si es tricíclico, seleccionándose dichos heteroátomos de O, N o S.

4. Compuesto según la reivindicación 3, seleccionado de uno cualquiera de los compuestos a continuación:

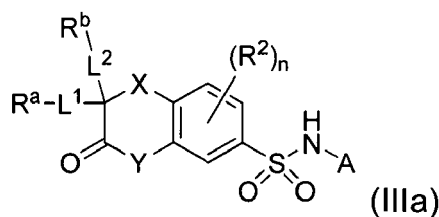


y



10

5. Compuesto de fórmula (IIIa) o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:



X e Y se seleccionan cada uno independientemente de O y N-R¹;

15 L¹ y L² se seleccionan cada uno independientemente de un enlace, -O-, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)NR^c-, -NR^cC(O)-, -S-, -SO- y -SO₂-;

A es arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales está sustituido con 0-3 apariciones de R¹; cada R¹ se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo C₁₋₄, en el que cada alquilo C₁₋₄ está sustituido con 0-3 apariciones de R¹;

20 R^a y R^b se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alquil-O-alquileno, cicloalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo; en los que cada alquil-O-alquileno, cicloalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo está sustituido con 0-3 apariciones de R¹ y cada alquilo y haloalquilo está sustituido con 0-3 apariciones de R⁹; o

uno de R^a o R^b se toma junto con R¹ y los átomos a los que están unidos respectivamente para formar un heterociclilo de cinco miembros opcionalmente sustituido;

cada R^c se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo C₁₋₄;

25 cada R^d se selecciona independientemente de halo, haloalquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, nitro, -NR^cR^c,

-NHCH(NR^cR^c)NR^cR^c, -NHC(=NR^cR^c)NR^cR^c, -C(O)NR^cR^c, ciano, -SR^c y -OR^c, o dos R^d, unidos a los mismos átomos de carbono o átomos de carbono adyacentes, tomados junto con los átomos a los que están unidos forman un heterociclilo opcionalmente sustituido;

5 cada R^f se selecciona independientemente de halo, haloalquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, nitro, ciano, -OH y -O(alquilo C₁₋₄), o dos R^f, unidos a los mismos átomos de carbono o átomos de carbono adyacentes, tomados junto con los átomos a los que están unidos forman un heterociclilo opcionalmente sustituido;

cada R^g se selecciona independientemente de nitro, ciano, -OH y -O(alquilo C₁₋₄) o dos R^g, unidos a los mismos átomos de carbono o átomos de carbono adyacentes, tomados junto con los átomos a los que están unidos forman un heterociclilo opcionalmente sustituido;

10 cada R² se selecciona independientemente de halo, haloalquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, alcoxilo C₁₋₄ e hidroxilo;

h es 1, 2 ó 3; y

n es 0, 1, 2 ó 3; siempre que

el compuesto no sea:

i) N-(3-fluoro-2-metilfenil)-3,4-dihidro-4-metil-3-oxo-2H-1,4-benzoxazin-6-sulfonamida;

15 ii) 4,5-dimetoxi-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-sulfonamido)-fenetilcarbamato de metilo;

iii) 1-(difluorometil)-N-(3,4-dihidro-4-metil-3-oxo-2H-1,4-benzoxazin-6-il)-5-metil-1H-pirazol-4-sulfonamida;

iv) N-(3,4-dihidro-4-metil-3-oxo-2H-1,4-benzoxazin-6-il)-4-fluoro-3-metil-bencenosulfonamida;

v) 7-cloro-N-(3,4-dihidro-4-metil-3-oxo-2H-1,4-benzoxazin-6-il)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-sulfonamida;

vi) N-(3,4-dihidro-4-metil-3-oxo-2H-1,4-benzoxazin-6-il)-1,5-dimetil-1H-pirazol-4-sulfonamida;

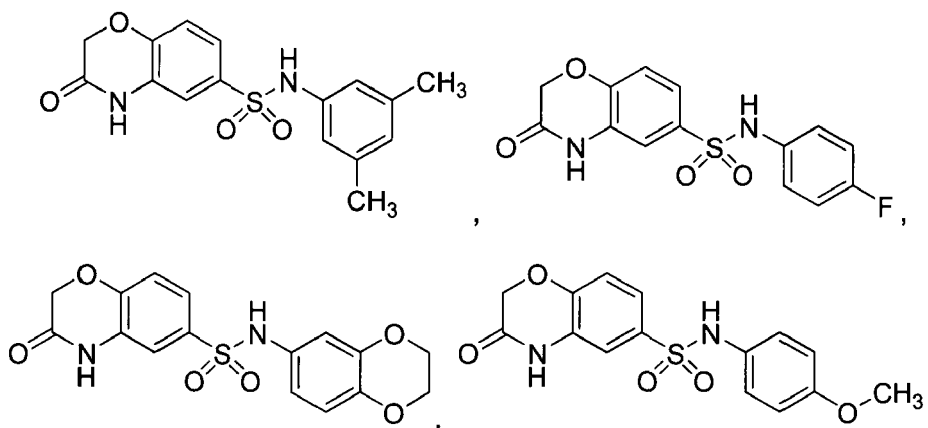
20 vii) N-(3,4-dihidro-4-metil-3-oxo-2H-1,4-benzoxazin-6-il)-2-fluoro-5-metil-bencenosulfonamida; o

viii) 5-cloro-N-(3,4-dihidro-4-metil-3-oxo-2H-1,4-benzoxazin-6-il)-2,4-dimetoxi-bencenosulfonamida; en los que

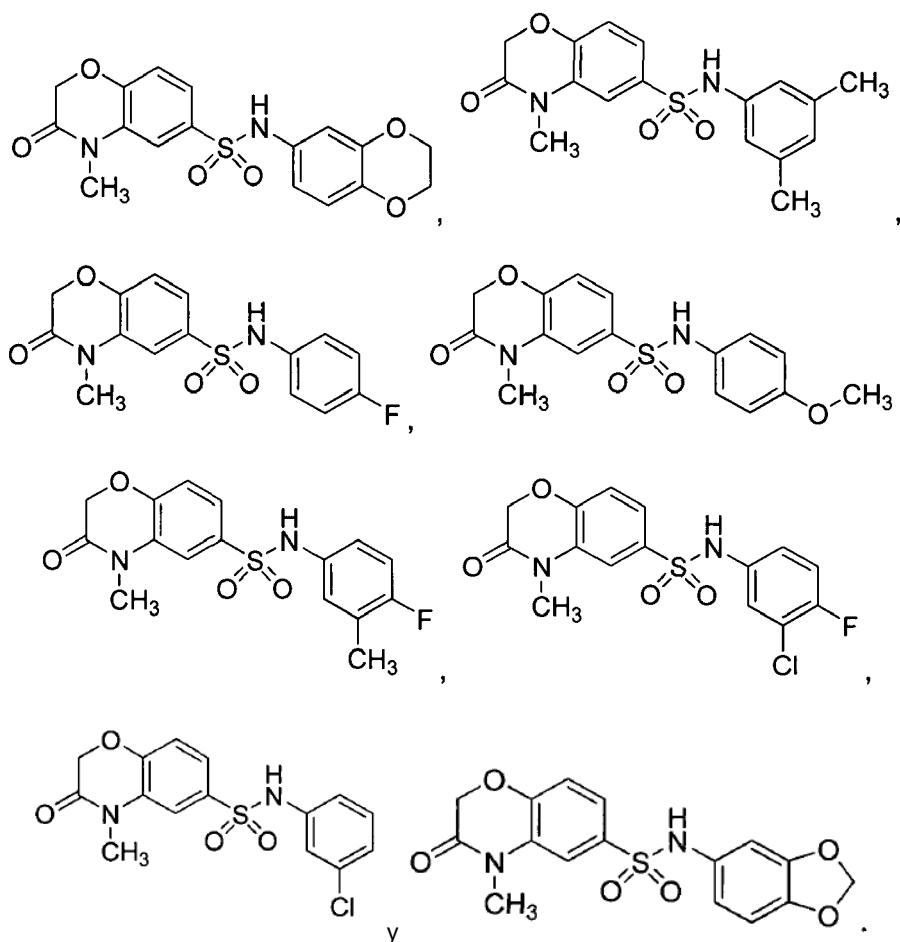
“heteroarilo” se refiere a un sistema de anillos monocíclico de 5-8 miembros, bicíclico de 8-12 miembros o tricíclico de 11-14 miembros completamente aromático que tiene 1-3 heteroátomos si es monocíclico, 1-6 heteroátomos si es bicíclico o 1-9 heteroátomos si es tricíclico, seleccionándose dichos heteroátomos de O, N o S; y

25 “heterociclilo” se refiere a un sistema de anillos monocíclico de 3-10 miembros, bicíclico de 8-12 miembros o tricíclico de 11-14 miembros no aromático que tiene 1-3 heteroátomos si es monocíclico, 1-6 heteroátomos si es bicíclico o 1-9 heteroátomos si es tricíclico, seleccionándose dichos heteroátomos de O, N o S.

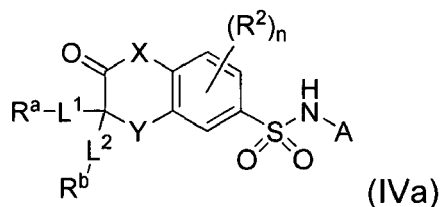
6. Compuesto según la reivindicación 5, seleccionado de uno cualquiera de los compuestos a continuación:



30



5 7. Compuesto de fórmula (IVa) o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:



X e Y se seleccionan cada uno independientemente de O y N-R¹;

L¹ y L² se seleccionan cada uno independientemente de un enlace, -O-, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)NR^c-, -NR^cC(O)-, -S-, -SO- y -SO₂-;

10 A es arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales está sustituido con 0-3 apariciones de R^d; cada R¹ se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo C₁₋₄; en el que cada alquilo C₁₋₄ está sustituido con 0-3 apariciones de R^f;

R^a y R^b se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alquil-O-alquilenos, cicloalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heterociclilo y heterocicloalquilo; en los que cada alquil-O-alquilenos, cicloalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heterociclilo y heterocicloalquilo está sustituido con 0-3 apariciones de R^f y cada alquilo y haloalquilo está sustituido con 0-3 apariciones de R^g; o

15 uno de R^a o R^b se toma junto con un Y-R¹ o X-R¹ y los átomos a los que están unidos respectivamente para formar un heterociclilo de cinco miembros opcionalmente sustituido;

cada R^c se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo C₁₋₄;

cada R^d se selecciona independientemente de halo, haloalquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, nitro, -NR^cR^c,

-NHCH(NR^cR^c)NR^cR^c, -NHC(=NR^cR^c)NR^cR^c, -C(O)NR^cR^c, ciano, -SR^c y -OR^c, o dos R^d, unidos a los mismos átomos de carbono o átomos de carbono adyacentes, tomados junto con los átomos a los que están unidos forman un heterociclilo opcionalmente sustituido;

5 cada R^f se selecciona independientemente de halo, haloalquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, nitro, ciano, -OH y -O(alquilo C₁₋₄), o dos R^f, unidos a los mismos átomos de carbono o átomos de carbono adyacentes, tomados junto con los átomos a los que están unidos forman un heterociclilo opcionalmente sustituido;

cada R^g se selecciona independientemente de nitro, ciano, -OH y -O(alquilo C₁₋₄) o dos R^g, unidos a los mismos átomos de carbono o átomos de carbono adyacentes, tomados junto con los átomos a los que están unidos forman un heterociclilo opcionalmente sustituido;

10 cada R² se selecciona independientemente de halo, haloalquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, alcoxilo C₁₋₄ e hidroxilo;

h es 1, 2 ó 3; y

n es 0, 1, 2 ó 3; siempre que:

1) cuando Y es O, X no sea N-R¹; y

2) el compuesto de fórmula (IVa) no sea:

15 (E)-N-(3,3-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)-4-(3,3,3-trifluoroprop-1-en-1-il)benzamida;

(E)-N-(3,3-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)-N-metil-4-(3,3,3-trifluoroprop-1-en-1-il)benzamida;

3-[2-(4-bromofenil)-2-oxoetil]-3,4-dihidro-6-metil-2H-1,4-benzoxazin-2-ona; o

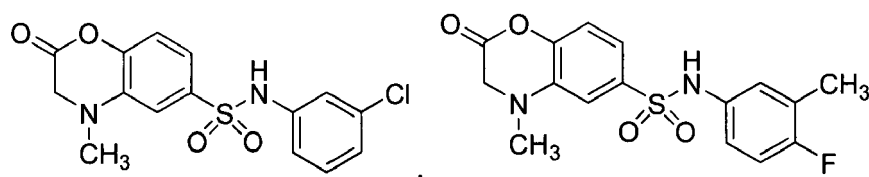
éster etílico del ácido 4-[[[3,4-dihidro-2-oxo-2H-1,4-benzoxazin-6-il)amino]sulfonil]-5-metil-2-furancarboxílico; en los que

20 "heteroarilo" se refiere a un sistema de anillos monocíclico de 5-8 miembros, bicíclico de 8-12 miembros o tricíclico de 11-14 miembros completamente aromático que tiene 1-3 heteroátomos si es monocíclico, 1-6 heteroátomos si es bicíclico o 1-9 heteroátomos si es tricíclico, seleccionándose dichos heteroátomos de O, N, o S; y

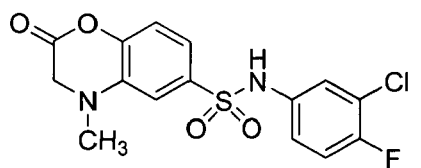
"heterociclilo" se refiere a un sistema de anillos monocíclico de 3-10 miembros, bicíclico de 8-12 miembros o tricíclico de 11-14 miembros no aromático que tiene 1-3 heteroátomos si es monocíclico, 1-6 heteroátomos si es bicíclico o 1-

25 9 heteroátomos si es tricíclico, seleccionándose dichos heteroátomos de O, N o S.

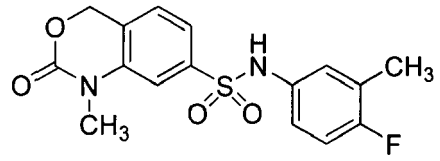
8. Compuesto según la reivindicación 7, seleccionado de uno cualquiera de los compuestos a continuación:



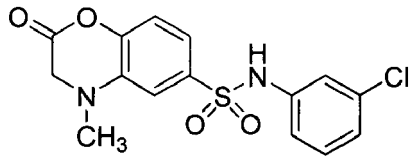
y



30 9. Compuesto según la reivindicación 8, que tiene la estructura:



10. Compuesto según la reivindicación 8, que tiene la estructura:



- 5 11. Composición farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un portador farmacéuticamente aceptable.
12. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 o composición farmacéutica según la reivindicación 11, para su uso en un método de modulación de la actividad de PKM2 en un sujeto que lo necesita, comprendiendo el método administrar a dicho sujeto dicho compuesto o dicha composición farmacéutica.
- 10 13. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 o composición farmacéutica según la reivindicación 11, para su uso en un método de tratamiento de un cáncer asociado con actividad de PKM2 en un sujeto que lo necesita, comprendiendo el método administrar al sujeto dicho compuesto o dicha composición farmacéutica.
14. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 o composición farmacéutica según la reivindicación 11, para su uso en un método de tratamiento de un cáncer asociado con PKM2.
- 15 15. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 o la composición farmacéutica según la reivindicación 11 en la fabricación de un medicamento para tratar un cáncer asociado con PKM2.