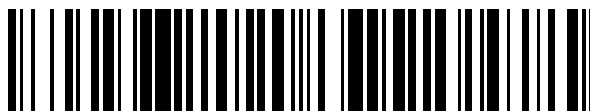


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 618 630**

51 Int. Cl.:

A61K 31/497	(2006.01) A61P 35/00	(2006.01)
C07D 213/30	(2006.01)	
C07D 215/36	(2006.01)	
C07D 263/58	(2006.01)	
C07D 265/36	(2006.01)	
C07D 319/18	(2006.01)	
C07D 339/06	(2006.01)	
C07D 401/12	(2006.01)	
C07D 401/14	(2006.01)	
C07D 295/26	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.06.2010** **PCT/US2010/040485**

87 Fecha y número de publicación internacional: **06.01.2011** **WO2011002816**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.06.2010** **E 10794667 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.12.2016** **EP 2448581**

54 Título: **Composiciones terapéuticas y métodos de uso relacionados**

30 Prioridad:

29.06.2009 US 221406 P

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

21.06.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 618 630 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

Composiciones terapéuticas y métodos de uso relacionados

Reivindicación de prioridad

Esta solicitud reivindica prioridad a partir de U.S.S.N. 61/221,406, presentada el 29 de junio de 2009.

5 Antecedentes de la invención

Las células cancerosas dependen principalmente de la glucólisis para generar energía celular e intermedios bioquímicos para la biosíntesis de lípidos y nucleótidos, mientras que la mayoría de las células "normales" en tejidos adultos utilizan la respiración aeróbica. Esta diferencia fundamental en el metabolismo celular entre células cancerosas y células normales, denominada efecto Warburg, ha sido explotada con fines de diagnóstico, pero aún no ha sido explotada para beneficio terapéutico.

La piruvato quinasa (PK) es una enzima metabólica que convierte fosfoenolpiruvato en piruvato durante la glucólisis. Existen cuatro isoformas de PK en los mamíferos: la isoforma L y R se expresan en hígado y glóbulos rojos, la isoforma M1 se expresa en la mayoría de 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 intermedio glicolítico precedente, fructosa-1,6-bisfosfato (FBP), mientras que M1 es una enzima activa constitutivamente.

Todas las células tumorales expresan exclusivamente la isoforma M2 embrionaria de la piruvato quinasa, lo que sugiere que PKM2 es un blanco potencial para la terapia del cáncer. La PKM2 también se expresa en tejido adiposo y células T activadas. Por lo tanto, la modulación de PKM2 puede ser eficaz en el tratamiento de, por ejemplo, obesidad, diabetes, enfermedades autoinmunes y enfermedades dependientes de la proliferación, por ejemplo, hiperplasia prostática benigna (BPH). Los moduladores actuales de piruvato quinasa no son selectivos, lo que hace difícil tratar la enfermedad relacionada con la función de piruvato quinasa.

Además, la unión del péptido fosfotirosina con PKM2 conduce a una disociación de FBP a partir de PKM2 y cambios conformacionales de PKM2 a partir de una forma activa, tetramérica a una forma inactiva. Los compuestos que se unen a PKM2 y bloquean la enzima en la confirmación activa conducirán a la pérdida del control alostérico de PKM2 necesario para derivar intermedios bioquímicos a partir de la glucólisis a la biosíntesis de nucleótidos y lípidos. Por lo tanto, la activación de PKM2 (esto es, activadores de PKM2) también puede inhibir el crecimiento y la proliferación de células cancerosas, células inmunes activadas y células de grasa.

Los inhibidores de la piruvato quinasa, por ejemplo, se describen en WO 2008/019139 A.

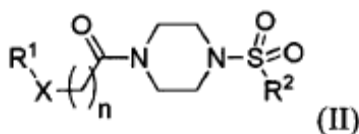
Existe una necesidad continua de nuevos tratamientos de enfermedades tales como cáncer, diabetes, obesidad, enfermedades autoinmunes, enfermedades dependientes de la proliferación (por ejemplo, BPH) y otras enfermedades relacionadas con la función de piruvato quinasa (por ejemplo, PKM2).

Resumen de la invención

Se describen en este documento los compuestos que modulan la piruvato quinasa M2 (PKM2) y las sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos, por ejemplo, los compuestos que activan PKM2. Se proporcionan composiciones que comprenden un compuesto de esta invención y el uso de tales composiciones en métodos de tratamiento de enfermedades y afecciones que están relacionadas con la función de piruvato quinasa (por ejemplo, función PKM2), incluyendo, por ejemplo, cáncer, diabetes, obesidad, trastornos autoinmunes e hiperplasia prostática benigna (HBP).

La presente invención está dirigida a un

compuesto de fórmula (II)



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde:

n es 1 o 2;

X es O, S, o cicloalquilenilo;

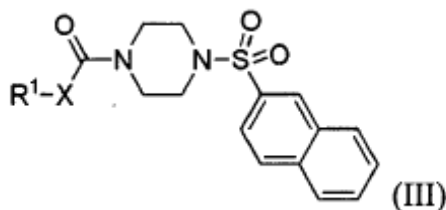
- 5 R^1 se selecciona entre alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, o heteroaralquilo opcionalmente sustituido; y

R^2 es quinolinilo opcionalmente sustituido;

- 10 en donde alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, o heteroaralquilo opcionalmente sustituido es opcionalmente sustituido con uno o más de los siguientes grupos: alquilo; cicloalquilo; haloalquilo; arilo; heteroarilo; aralquilo; heteroaralquilo; heterociclilo; alquenilo; alquinilo; cicloalquenilo; heterocicloalquenilo; alcoxi; haloalcoxi; halo; hidroxilo; carboxi; carboxilato; ciano; nitro; amino; alquilamino; SO_3H ; sulfato; fosfato; metilenodioxo ($-O-CH_2-O-$ en donde los oxígenos están unidos a los átomos vecinales); etilenodioxo; oxo; tioxo; imino (alquilo, arilo, aralquilo); $S(O)_n$ alquilo (donde n es 0-2); $S(O)_n$ arilo (donde n es 0-2); $S(O)_n$ heteroarilo (donde n es 0-2); $S(O)_n$ heterociclilo (donde n es 0-2); amina (mono-, di-, alquilo, cicloalquilo, aralquilo, heteroaralquilo, arilo, heteroarilo, y combinaciones de los mismos); éster (alquilo, aralquilo, heteroaralquilo, arilo, heteroarilo); amida (mono-, di-, alquilo, aralquilo, heteroaralquilo, arilo, heteroarilo, y combinaciones de los mismos); sulfonamida (mono-, di-, alquilo, aralquilo, heteroaralquilo, y combinaciones de los mismos).

- 20 Además, la presente invención se dirige a un

compuesto de fórmula (III):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

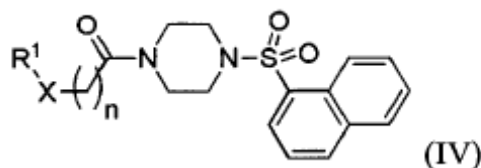
- 25 cuando X es S, o cicloalquilenilo, R^1 se selecciona entre alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, o heteroaralquilo opcionalmente sustituido;

cuando X es O, R^1 se selecciona entre un aralquilo opcionalmente sustituido, o heteroaralquilo opcionalmente sustituido;

- 30 en donde alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, o heteroaralquilo opcionalmente sustituido es opcionalmente sustituido con uno o más de los siguientes grupos: alquilo; cicloalquilo; haloalquilo; arilo; heteroarilo; aralquilo; heteroaralquilo; heterociclilo; alquenilo; alquinilo; cicloalquenilo; heterocicloalquenilo; alcoxi; haloalcoxi; halo; hidroxilo; carboxi; carboxilato; ciano; nitro; amino; alquilamino; SO_3H ; sulfato; fosfato; metilenodioxo ($-O-CH_2-O-$ en donde los oxígenos se unen a los átomos vecinales); etilenodioxo; oxo; tioxo; imino (alquilo, arilo, aralquilo); $S(O)_n$ alquilo (donde n es 0-2); $S(O)_n$ arilo (donde n es 0-2); $S(O)_n$ heteroarilo (donde n es 0-2); $S(O)_n$ heterociclilo (donde n es 0-2); amina (mono-, di-, alquilo, cicloalquilo, aralquilo, heteroaralquilo, arilo, heteroarilo, y combinaciones de los mismos); éster (alquilo, aralquilo, heteroaralquilo, arilo, heteroarilo); amida (mono-, di-, alquilo, aralquilo, heteroaralquilo, arilo, heteroarilo, y combinaciones de los mismos); sulfonamida (mono-, di-, alquilo, aralquilo, heteroaralquilo, y combinaciones de los mismos).

- 40 Además, la presente invención se dirige a un

compuesto de fórmula (IV):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

cuando n es 0, X es S;

cuando n es 1 o 2, X es O, S, NR^b, o cicloalquilenilo;

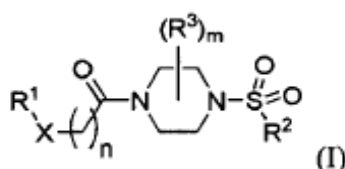
- 5 R¹ se selecciona entre alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, o heteroaralquilo opcionalmente sustituido; y

cada R^b es independientemente hidrógeno o alquilo;

- 10 en donde alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, o heteroaralquilo opcionalmente sustituido es opcionalmente sustituido con uno o más de los siguientes grupos:
- 15 alquilo; cicloalquilo; haloalquilo; arilo; heteroarilo; aralquilo; heteroaralquilo; heterociclilo; alquenilo; alquinilo; cicloalquenilo; heterocicloalquenilo; alcoxi; haloalcoxi; halo; hidroxilo; carboxi; carboxilato; ciano; nitro; amino; alquilamino; SO₃H; sulfato; fosfato; metilenodioxo (-O-CH₂-O- en donde los oxígenos están unidos a los átomos vecinales); etilenodioxo; oxo; tioxo; imino (alquilo, arilo, aralquilo); S(O)_n alquilo (donde n es 0-2); S(O)_n arilo (donde n es 0-2); S(O)_n heteroarilo (donde n es 0-2); S(O)_n heterociclilo (donde n es 0-2); amina (mono-, di-, alquilo, cicloalquilo, aralquilo, heteroaralquilo, arilo, heteroarilo, y combinaciones de los mismos); éster (alquilo, aralquilo, heteroaralquilo, arilo, heteroarilo); amida (mono-, di-, alquilo, aralquilo, heteroaralquilo, arilo, heteroarilo, y combinaciones de los mismos); sulfonamida (mono-, di-, alquilo, aralquilo, heteroaralquilo, y combinaciones de los mismos).
- 20

Además, la presente invención se dirige a una

composición que comprende un compuesto de fórmula (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

- 25 m es 0, 1 o 2;

n es 0, 1 o 2;

X es O, S, NR^b, alquilenilo, cicloalquilenilo, o un enlace;

- 30 R¹ se selecciona entre alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, o heteroaralquilo opcionalmente sustituido;

R² es un arilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido;

cada R³ es independientemente seleccionado de halo, alquilo, haloalquilo y -OR^a;

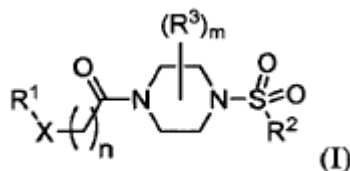
cada R^a es independientemente seleccionado de alquilo, haloalquilo y heteroarilo opcionalmente sustituido; y

cada R^b es independientemente hidrógeno o alquilo;

para uso en un método de modulación de la actividad de PKM2 en un sujeto que lo necesite o tratamiento del cáncer asociado con la actividad de PKM2 en un sujeto que lo necesite;

5 en donde alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, o heteroaralquilo opcionalmente sustituido es opcionalmente sustituido con uno o más de los siguientes grupos:
 10 alquilo; cicloalquilo; haloalquilo; arilo; heteroarilo; aralquilo; heteroaralquilo; heterociclilo; alquenilo; alquinilo; cicloalquenilo; heterocicloalquenilo; alcoxi; haloalcoxi; halo; hidroxi; carboxi; carboxilato; ciano; nitro; amino; alquilamino; SO_3H ; sulfato; fosfato; metilenodioxo ($-O-CH_2-O-$ en donde los oxígenos están unidos a los átomos vecinales); etilenodioxo; oxo; tioxo; imino (alquilo, arilo, aralquilo); $S(O)_n$ alquilo (donde n es 0-2); $S(O)_n$ arilo (donde n es 0-2); $S(O)_n$ heteroarilo (donde n es 0-2); $S(O)_n$ heterociclilo (donde n es 0-2); amina (mono-, di-, alquilo, cicloalquilo, aralquilo, heteroaralquilo, arilo, heteroarilo, y combinaciones de los mismos); éster (alquilo, aralquilo, heteroaralquilo, arilo, heteroarilo); amida (mono-, di-, alquilo, aralquilo, heteroaralquilo, arilo, heteroarilo, y combinaciones de los mismos); sulfonamida (mono-, di-, alquilo, aralquilo, heteroaralquilo, y combinaciones de los mismos).
 15

En un aspecto, se describe una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



en donde:

20 m es 0, 1 o 2;

n es 0, 1 o 2;

X es O, S, NR^b , alquilenilo, cicloalquilenilo, o un enlace;

25 R^1 se selecciona entre alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, o heteroaralquilo opcionalmente sustituido;

R^2 es un arilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido;

cada R^3 es independientemente seleccionado de halo, alquilo, haloalquilo y $-OR^a$;

cada R^a es independientemente seleccionado de alquilo, haloalquilo y heteroarilo opcionalmente sustituido; y

cada R^b es independientemente hidrógeno o alquilo.

30 En otro aspecto, se describe un método para tratar o prevenir un trastorno (por ejemplo, tratamiento) descrito en este documento (por ejemplo, cáncer) que comprende administrar a un sujeto un compuesto de fórmula (I), donde m , n , X , R^1 , R^2 , R^3 , R^a , y R^b son como se definen anteriormente:

35 En otro aspecto, se describe un método de modulación (por ejemplo, aumentando) el nivel de actividad de PKM2 y/o glucólisis (por ejemplo, la modulación de la capacidad endógena de una célula en el paciente para inhibir la expresión de PKM2) en un paciente que lo necesite. El método comprende la etapa de administrar una cantidad eficaz de un compuesto descrito en este documento al paciente que lo necesite, modulando de este modo (por ejemplo, aumentando) el nivel de actividad de PKM2 y/o glucólisis en el paciente. En algunas realizaciones, se utiliza un compuesto o una composición descritos en este documento para mantener PKM2 en su conformación activa o activar la actividad de piruvato quinasa en células de proliferación como un medio para desviar metabolitos de glucosa en procesos catabólicos en lugar de anabólicos en el paciente.
 40

En otro aspecto, se describe un método para inhibir la proliferación celular en un paciente que lo necesite. El método comprende la etapa de administrar una cantidad eficaz de un compuesto descrito en este documento al paciente que lo necesita, inhibiendo de este 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 generalmente el crecimiento en una célula dependiente de PKM2 que sufre glucólisis aeróbica.

En otro aspecto, se describe un método para tratar a un paciente que sufre de o es susceptible a una enfermedad o trastorno asociado con la función de PKM2 en un paciente que lo necesite. El método comprende la etapa de administrar una cantidad eficaz de un compuesto descrito en este documento al paciente que lo necesite, tratando, previniendo o mejorando de este modo la enfermedad o trastorno en el paciente. En otra realización, el modulador se proporciona en una composición farmacéutica.

En otra realización, el método incluye identificar o seleccionar un paciente que se beneficiaría de la modulación (por ejemplo, activación) de PKM2. Por ejemplo, el paciente puede ser identificado en base al nivel de actividad de PKM2 en una célula del paciente para el tratamiento del cáncer asociado con la función de PKM2. En otra realización, el paciente seleccionado es un paciente que sufre de o es susceptible a un trastorno o enfermedad identificado en este documento, por ejemplo, un trastorno caracterizado por crecimiento o proliferación celular no deseado, por ejemplo, cáncer, obesidad, diabetes, aterosclerosis,estenosis y enfermedades autoinmunes.

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

Descripción detallada

Los detalles de construcción y la disposición de los componentes expuestos en la siguiente descripción o ilustrados en los dibujos no pretenden ser limitativos. Las realizaciones se pueden practicar o llevar a cabo de diversas maneras. También, la fraseología y la terminología utilizadas en este documento son con fines de descripción y no deben considerarse limitantes. El uso de "incluyendo", "que comprende", o "teniendo", "conteniendo", "implicando" y variantes de los mismos en este documento pretende abarcar los artículos enumerados a continuación y sus equivalentes, así como los artículos adicionales.

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

El término "alquilo" se refiere a una cadena de hidrocarburo que puede ser una cadena lineal o cadena ramificada, que contiene el número indicado de átomos de carbono. Por ejemplo, alquilo C₁-C₁₂ indica que el grupo puede tener desde 1 a 12 átomos de carbono (incluidos) en la misma. El término "haloalquilo" se refiere a un alquilo en el cual uno o más átomos de hidrógeno están sustituidos por halo e incluye unidades estructurales alquilo en los que todos los hidrógenos han sido sustituidos por halo (por ejemplo, perfluoroalquilo). Los términos "arilalquilo" o "aralquilo" se refieren a una unidad estructural alquilo en la que un átomo de hidrógeno alquilo se reemplaza por un grupo arilo. Aralquilo incluye grupos en los que más de un átomo de hidrógeno ha sido sustituido por un grupo arilo. Ejemplos de "arilalquilo" o "aralquilo" incluyen grupos bencilo, 2-feniletilo, 3-fenilpropilo, 9-fluorenilo, bencidriilo y tritilo. Los términos "heteroarilalquilo" o "heteroaralquilo" se refieren a una unidad estructural alquilo en la cual un átomo de hidrógeno de alquilo se sustituye por un grupo heteroarilo. Heteroaralquilo incluye grupos en los que más de un átomo de hidrógeno está reemplazado por un grupo heteroarilo. Ejemplos de "heteroarilalquilo" o "heteroaralquilo" incluyen metil-3-piridilo y metil-2-piridilo.

El término "alquilenilo" se refiere a un alquilo divalente, por ejemplo, -CH₂-, -CH₂CH₂-, y -CH₂CH₂CH₂-.

El término "alquenilo" se refiere a una cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que contiene de 2-12 átomos de carbono y que tiene uno o más enlaces dobles. Ejemplos de grupos alquenilo incluyen, pero no se limitan a, grupos alilo, propenilo, 2-butenilo, 3-hexenilo y 3-octenilo. Uno de los carbonos de enlace doble puede ser opcionalmente el punto de unión del sustituyente alquenilo. El término "alquinilo" se refiere a una cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que contiene de 2 a 12 átomos de carbono y que se caracteriza por tener uno o más enlaces triples. Ejemplos de grupos alquinilo incluyen, pero no se limitan a, etinilo, propargilo y 3-hexinilo. Uno de los carbonos del enlace triple puede ser opcionalmente el punto de unión del sustituyente alquinilo.

Los términos "alquilamino" y "dialquilamino" se refieren a radicales -NH(alquilo) y NH(alquilo)₂, respectivamente. El término "aralquilamino" se refiere a un radical -NH(aralquilo). El término alquilaminoalquilo se refiere a un radical (alquilo)NH-alquilo; el término dialquilaminoalquilo se refiere a un radical (alquilo)₂N-alquilo-. El término "alcoxi" se refiere a un radical -O-alquilo. El término "mercapto" se refiere a un radical SH. El término "tioalcoxi" se refiere a un radical -S-alquilo. El término tioariloxi se refiere a un radical -S-arilo.

El término "arilo" se refiere a un sistema de anillo de hidrocarburo monocíclico, bicíclico o tricíclico aromático, en donde cualquier átomo de anillo capaz de sustitución puede estar sustituido (por ejemplo, por uno o más sustituyentes). Ejemplos de unidades estructurales arilo incluyen, pero no se limitan a, fenilo, naftilo y antraceno.

El término "cicloalquilo" como se emplea en este documento incluye grupos hidrocarburo saturados cíclicos, bicíclicos, tricíclicos o policíclicos que tienen de 3 a 12 carbonos. Cualquier átomo sustituible del anillo puede estar sustituido (por ejemplo, por uno o más sustituyentes). Los grupos cicloalquilo pueden contener anillos fusionados. Los anillos fusionados son anillos que comparten un átomo de carbono común. Ejemplos de unidades estructurales cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclohexilo, metilciclohexilo, adamantilo y norbornilo. El término "cicloalquilenilo" se refiere a un cicloalquilo divalente.

Los términos "heterociclilo" o "grupo heterocíclico" se refieren a estructuras de anillo no aromáticas de 3 a 14 miembros (por ejemplo, anillos de 3 a 10 miembros, más preferiblemente anillos de 3 a 7 miembros), cuya estructura de anillo incluyen de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente entre O, N y S. Los grupos heterociclilo o heterocíclico pueden contener anillos fusionados o espiro. Los heterociclos también pueden ser policíclicos, teniendo cada grupo, por ejemplo, de 5-7 miembros de anillo. El término "heterociclilo" o "grupo heterocíclico" incluye estructuras heterocíclicas saturadas y parcialmente saturadas. El término "heteroarilo" se refiere a un sistema de anillo aromático de 5-14 miembros (esto es, un monocíclico de 5-8 miembros, bicíclico de 8-12 miembros o tricíclico de 11-14 miembros) que tiene 1-3 heteroátomos en el anillo si es monocíclico, 1-6 heteroátomos en el anillo si son bicíclicos, o 1-9 heteroátomos en el anillo si son tricíclicos, dichos heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente a partir de O, N y S (por ejemplo, 1-3, 1-6 o 1-9 heteroátomos en el anillo de N, O o S si son monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos, respectivamente). Cualquier átomo sustituible del anillo puede estar sustituido (por ejemplo, por uno o más sustituyentes). Los grupos heterociclilo y heteroarilo incluyen, por ejemplo, tiofeno, tiantreno, furano, pirano, isobenzofurano, cromeno, xanteno, fenoxatiina, pirrol, imidazol, pirazol, isotiazol, isoxazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, indolizina, isoindol, indol, indazol, purina, quinolizina, isoquinolina, quinolina, ftalazina, naftiridina, quinoxalina, quinazolina, quinolina, pteridina, carbazol, carbolina, fenantridina, acridina, pirimidina, fenantrolina, fenazina, fenarsazina, fenotiazina, furazán, fenoxazina, pirrolidina, oxolano, tiolano, oxazol, piperidina, piperazina, morfolina, lactonas, lactamas tales como azetidionas y pirrolidinonas, sultamas, sultononas y similares. El anillo heterocíclico o heteroarilo puede estar sustituido en una o más posiciones con tales sustituyentes como se describen en este documento, como por ejemplo halógeno, alquilo, aralquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, hidroxilo, amino, nitro, sulfhidrilo, imino, amido, fosfato, fosfonato, fosfinato, carbonilo, carboxilo, sililo, éter, alquiltio, sulfonilo, cetona, aldehído, éster, un heterociclilo, una unidad estructural aromática o heteroaromática, -CF₃, -CN o similares.

El término "cicloalqueno" se refiere a grupos hidrocarburo 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 cicloalqueno. Cualquier átomo del anillo sustituible puede estar sustituido (por ejemplo, por uno o más sustituyentes). Los grupos cicloalqueno pueden contener anillos fusionados o espiro. Los anillos fusionados son anillos que comparten un átomo de carbono común. Ejemplos de unidades estructurales cicloalqueno incluyen, pero no se limitan a, ciclohexeno, ciclohexadieno, o norborneno.

El término "heterocicloalqueno" se refiere a un sistema de anillo monocíclico, no aromático de 5 a 10 miembros, bicíclico de 8-12 miembros, tricíclico de 11-14 miembros, parcialmente saturado, que tiene 1-3 heteroátomos si son monocíclicos, 1-6 heteroátomos si son bicíclicos, o 1-9 heteroátomos si son tricíclicos, dichos heteroátomos se seleccionan independientemente de O, N o S (por ejemplo, 1-3, 1-6 o 1-9 heteroátomos en el anillo de N, O o S si son monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos, respectivamente). El carbono insaturado o el heteroátomo puede ser opcionalmente el punto de unión del sustituyente heterocicloalqueno. Cualquier átomo sustituible del anillo puede estar sustituido (por ejemplo, por uno o más sustituyentes). Los grupos heterocicloalqueno pueden contener anillos fusionados. Los anillos fusionados son anillos que comparten un átomo de carbono común. Ejemplos de heterocicloalqueno incluyen, pero no se limitan a, tetrahidropiridilo y dihidropiranilo.

Los términos "hetaralquilo" y "heteroaralquilo", como se utilizan en este documento, se refieren a un grupo alquilo sustituido con un grupo heteroarilo. Los heteroátomos en el anillo de los compuestos proporcionados en este documento pueden estar en forma de N-O, S(O) o S(O)₂.

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

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

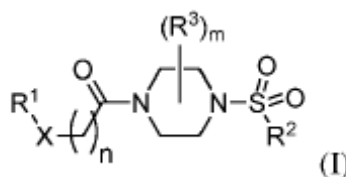
El término "sustituyentes" se refiere a un grupo "sustituido" en un grupo alquilo, cicloalquilo, alqueno, alquino, heterocíclico, heterocicloalqueno, cicloalqueno, arilo, o heteroarilo en cualquier átomo sustituible de ese grupo. Cualquier átomo sustituible puede ser sustituido. A menos que se especifique de otra manera, tales sustituyentes 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, heterocíclico, alqueno, alquino, cicloalqueno, heterocicloalqueno, alcoxi, haloalcoxi (por ejemplo, perfluoroalcoxi tal como OCF₃), halo, hidroxilo, carboxi, carboxilato, ciano, nitro, amino, alquilamino, SO₃H, sulfato, fosfato, metilendioxo (-O-CH₂-O- en donde los oxígenos están unidos a los átomos vecinales), etilendioxo, oxo, tioxi (por ejemplo, C=S), imino (alquilo, arilo, aralquilo), S(O)_n alquilo (donde n es 0-2), S(O)_n arilo (donde n es 0-2), S(O)_n heteroarilo (donde n es 0-2), S(O)_n heterocíclico (donde n es 0-2), amina (mono-, di-, alquilo, cicloalquilo, aralquilo, heteroaralquilo, arilo, heteroarilo, y combinaciones de los mismos), éster (alquilo, aralquilo, heteroaralquilo, arilo, heteroarilo), 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, o cualquier subconjunto de los sustituyentes mencionados anteriormente. En otro aspecto, un sustituyente puede ser por sí mismo sustituido con uno cualquiera de los sustituyentes anteriores.

El término "selectivo" significa al menos 2 veces, 3 veces, 4 veces, 5 veces, 6 veces o 10 veces mayor la modulación (por ejemplo, la activación) de PKM2 que PKM1.

El término activador, tal como se utiliza en este documento, significa un agente que aumenta (sensiblemente) la actividad de una piruvato quinasa (por ejemplo, PKM2) o provoca que la actividad de piruvato quinasa (por ejemplo, PKM2) aumente a un nivel que sea mayor que los niveles basales de actividad de PKM2. Por ejemplo, el activador puede imitar el efecto causado por un ligando natural (por ejemplo, FBP). El efecto activador causado por un compuesto proporcionado en este documento puede ser el mismo, o en mayor o menor grado que el efecto de activación causado por un ligando natural, pero se produce el mismo tipo de efecto. Un compuesto proporcionado en este documento se puede evaluar para determinar si es un activador midiendo ya sea directa o indirectamente la actividad de la piruvato quinasa cuando se somete a dicho compuesto. La actividad de un compuesto proporcionado en este documento se puede medir, por ejemplo, contra una sustancia de control. En algunos casos, la actividad medida del compuesto de ensayo es para la activación de PKM2. La actividad de PKM2 se puede medir, por ejemplo, controlando la concentración de un sustrato tal como ATP o NADH.

Compuestos

Se describen en este documento compuestos y composiciones que modulan PKM2, por ejemplo, activan PKM2. Los compuestos que modulan PKM2, por ejemplo, activan PKM2, se pueden utilizar para tratar trastornos tales como trastornos neoplásicos (por ejemplo, cáncer) o trastornos relacionados con la grasa (por ejemplo, obesidad). Los compuestos de ejemplo incluyen los compuestos de fórmula I



descritos en este documento.

En algunas realizaciones, R¹ es un alquilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, metilo o *t*-butilo). En algunas realizaciones, R¹ es cicloalquilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, ciclopentilo o ciclohexilo).

En algunas realizaciones, R¹ es arilo (por ejemplo, arilo monocíclico o arilo bicíclico). En algunas realizaciones, R¹ es un aralquilo monocíclico opcionalmente sustituido (por ejemplo, bencilo o metilpiridilo). En algunas realizaciones, R¹ es un fenilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R¹ es un naftilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R¹ es fenilo. En algunas realizaciones, R¹ es naftilo.

En algunas realizaciones, R¹ es heteroarilo (por ejemplo, heteroarilo monocíclico que contiene N o heteroarilo bicíclico que contiene N). En algunas realizaciones, R¹ es un heteroarilo monocíclico de 5-8 miembros opcionalmente sustituido (por ejemplo, piridilo, pirimidilo, pirazilo, oxazolilo, tiazolilo, triazolilo o imidazolilo). En algunas realizaciones, R¹ es un heteroarilo bicíclico de 6-12 miembros opcionalmente sustituido (por ejemplo, quinolilo). En algunas realizaciones, R¹ es piridilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, 2-piridilo, 3-piridilo o 4-piridilo). En algunas realizaciones, R¹ es pirimidilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, 2-piridimilo). En algunas

realizaciones, R¹ es pirazilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, 2-pirazilo). En algunas realizaciones, R¹ es oxazolilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, 4-oxazolilo). En algunas realizaciones, R¹ es tiazolilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, 4-tiazolilo). En algunas realizaciones, R¹ es imidazolilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, 4-imidazolilo). En algunas realizaciones, R¹ es triazolilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, 4-triazolilo).

5 En algunas realizaciones, m es 0.

En algunas realizaciones, n es 0. En algunas realizaciones, X es oxígeno (O). En algunas realizaciones, R¹ es alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado opcionalmente sustituido (por ejemplo, metilo, etilo, *iso*-propilo o *t*-butilo). En algunas realizaciones, R¹ es bencilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R¹ es metil-3-piridilo opcionalmente sustituido). En algunas realizaciones, X es un enlace. En algunas realizaciones, R¹ es ciclohexilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R¹ es fenilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, X es cicloalquilenilo (por ejemplo, ciclopropilenilo). En algunas realizaciones, R¹ es fenilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, fenilo o 4-trifluorofenilo).

En algunas realizaciones, n es 1. En algunas realizaciones, X es oxígeno (O). En algunas realizaciones, R¹ es fenilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, fenilo, 4-metilfenilo, 4-metoxycarbonilfenilo, 4-fluorofenilo o 2,4-diclorofenilo). En algunas realizaciones, R¹ es piridilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, 3-piridilo). En algunas realizaciones, R¹ es fenilo opcionalmente sustituido con heteroarilo (por ejemplo, 4-tetrazolilfenilo). En algunas realizaciones, R¹ es bencilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, X es NR^b. En algunas realizaciones, R^b es hidrógeno (H). En algunas realizaciones, R¹ es alquilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, metilo). En algunas realizaciones, R¹ es fenilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, X es un enlace. En algunas realizaciones, R¹ es fenilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, 2,5-bis(trifluorometil)fenilo o 4-trifluorometilfenilo). En algunas realizaciones, R¹ es opcionalmente sustituido ciclopropilo. En algunas realizaciones, X es azufre (S). En algunas realizaciones, R¹ es fenilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, fenilo o 4-metilfenilo).

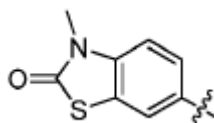
En algunas realizaciones, n es 2. En algunas realizaciones, X es un enlace. En algunas realizaciones, R¹ es fenilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, fenilo o 4-trifluorometilfenilo).

25 En algunas realizaciones, R² es arilo (por ejemplo, arilo monocíclico o arilo bicíclico). En algunas realizaciones, R² es fenilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R² es naftilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R² es naftilo (1-naftilo o 2-naftilo).

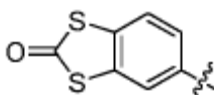
En algunas realizaciones, R² es heteroarilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, heteroarilo monocíclico que contiene N o heteroarilo bicíclico que contiene N). En algunas realizaciones, R² es un heteroarilo monocíclico de 5-8 miembros opcionalmente sustituido (por ejemplo, piridilo, pirimidilo, o pirrolilo). En algunas realizaciones, R² es un heteroarilo bicíclico de 6-12 miembros opcionalmente sustituido (por ejemplo, quinolilo, isoquinolilo, quinazolinilo, quinaxolinilo, cinnolinilo, indolilo, benzoxazolilo, pirrolopiridilo, benzimidazolilo, o benzotiazolilo). En algunas realizaciones, R² es piridilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, 2-piridilo, 3-piridilo o 4-piridilo). En algunas realizaciones, R² es pirimidilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, 2-pirimidilo). En algunas realizaciones, R² es quinolilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, 8-quinolilo). En algunas realizaciones, R² es isoquinolilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R² es opcionalmente sustituido quinazolinilo (por ejemplo, 2-quinazolinilo o 7-quinazolinilo). En algunas realizaciones, R² es opcionalmente sustituido quinoxalinilo (por ejemplo, 2-quinoxalinilo, 6-quinoxalinilo). En algunas realizaciones, R² es opcionalmente sustituido cinnolinilo (por ejemplo, 7-cinnolilo). En algunas realizaciones, R² es indolilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, 6-indolilo). En algunas realizaciones, R² es benzoxazolilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, 5-benzoxazolilo, 6-benzoxazolilo). En algunas realizaciones, R² es pirrolopiridilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, 5-pirrolopiridilo). En algunas realizaciones, R² es opcionalmente sustituido benzimidazolilo (por ejemplo, 6-benzimidazolilo). En algunas realizaciones, R² es opcionalmente sustituido benzotiazolilo (por ejemplo, 5-benzotiazolilo, 6-benzotiazolilo).

En algunas realizaciones, R² es un naftilo no sustituido. En algunas realizaciones, R² es un fenilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R² es fenilo sustituido con halo (por ejemplo, 3,5-diclorofenilo, 2,6-difluorofenilo o 4-fluorofenilo). En algunas realizaciones, R² es fenilo sustituido con halo alquilo (por ejemplo, 3-trifluorometilfenilo). En algunas realizaciones, R² es fenilo disustituido con halo alquilo (por ejemplo, 3,5-bis(trifluorometil)fenilo). En algunas realizaciones, R² es fenilo sustituido con un halo y un alcoxi (por ejemplo, 2-metoxi-5-clorofenilo). En algunas realizaciones, R² es fenilo sustituido con un haloalquilo y un halo (por ejemplo, 3-bromo-5-trifluorometilfenilo). En algunas realizaciones, R² es fenilo sustituido con un haloalquilo y un cicloalquilo (por ejemplo, 3-ciclopropilo-5-trifluorometilfenilo). En algunas realizaciones, R² es fenilo sustituido con un haloalquilo y un grupo acilo (por ejemplo, 3-trifluorometil-5-metoxycarbonilfenilo). En algunas realizaciones, R² es fenilo disustituido, en donde los dos sustituyentes, cuando se toman junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R² es fenilo disustituido, en donde los dos sustituyentes, tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 5-6

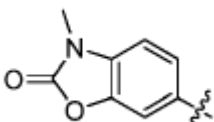
miembros. En algunas realizaciones, R^2 es fenilo disustituido, en donde los dos sustituyentes, tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman la siguiente estructura:



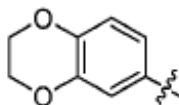
- 5 En algunas realizaciones, R^2 es fenilo disustituido, en donde los dos sustituyentes, tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman la siguiente estructura:



En algunas realizaciones, R^2 es fenilo disustituido, en donde los dos sustituyentes, tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman la siguiente estructura:



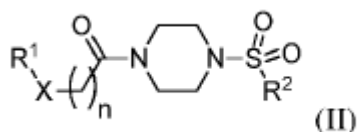
- 10 En algunas realizaciones, R^2 es fenilo disustituido, en donde los dos sustituyentes, tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman la siguiente estructura:



En algunas realizaciones, R^2 es un pirrolilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R^2 es pirrolilo sustituido con un pirimidilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, 3-trifluorometil-6-cloro-2-piridimidilo).

- 15 En algunas realizaciones, R^2 es un heteroarilo monocíclico que contiene N, m es 0, n es 1, X es O y R^1 es arilo opcionalmente sustituido.

En algunas realizaciones, se proporciona un compuesto de fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



- 20 en donde:

n es 0, 1 o 2;

X es O, S, NR^b , o cicloalquilenilo;

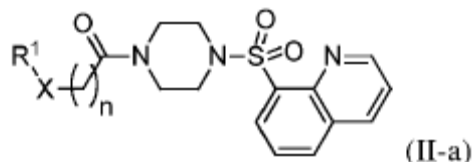
- 25 R^1 se selecciona entre alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, o heteroaralquilo opcionalmente sustituido; con la afección de que cuando n es 0 y X es O, entonces R^1 se selecciona entre arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, o heteroaralquilo opcionalmente sustituido;

R² es un heteroarilo bicíclico; y

cada R^b es independientemente hidrógeno o alquilo.

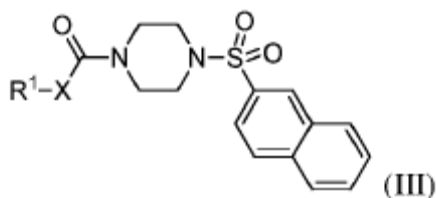
En algunas realizaciones (por ejemplo, de fórmula I, II, II-a, III o IV), R^b es H, CH₃ o CH₂CH₃. En algunas realizaciones (por ejemplo, de fórmula I, II, II-a, III o IV), cicloalquilenilo es ciclopropilenilo.

- 5 En algunas realizaciones, se proporciona un compuesto de fórmula (II-a) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



donde n, X, R¹ y R^b son como se definen en la fórmula (II).

- 10 En algunas realizaciones, se proporciona un compuesto de fórmula (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

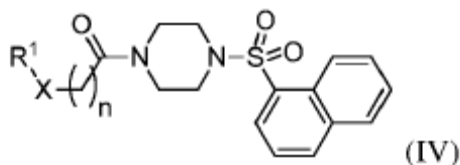


en donde:

- 15 cuando X es S, NR^b, o cicloalquilenilo, R¹ se selecciona entre alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, o heteroaralquilo opcionalmente sustituido;

cuando X es O, R¹ se selecciona entre un aralquilo opcionalmente sustituido, o heteroaralquilo opcionalmente sustituido; y cada R^b es independientemente hidrógeno o alquilo.

En algunas realizaciones, se proporciona un compuesto de fórmula (IV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



- 20 en donde:

cuando n es 0, X es S, NR^b, o cicloalquilenilo;

cuando n es 1 o 2, X es O, X es S, NR^b, o cicloalquilenilo;

- 25 R¹ se selecciona entre alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, o heteroaralquilo opcionalmente sustituido; y

cada R^b es independientemente hidrógeno o alquilo.

En algunas realizaciones, un compuesto descrito en este documento modula PKM2 interaccionando (por ejemplo, unión) con la bolsa de unión de FBP. Por ejemplo, un compuesto descrito en este documento puede competir con la unión de FBP en PKM2.

- 5 En algunas realizaciones, un compuesto descrito en este documento tiene una o más propiedades descritas en este documento, por ejemplo, una o más de las siguientes propiedades: es un modulador alostérico (por ejemplo, activador); modula la liberación de FBP (por ejemplo, promueve); es un modulador (por ejemplo, agonista) de FBP, por ejemplo, un agonista que se une con una afinidad inferior, aproximadamente igual o superior que la FBP; modula (por ejemplo, promueve) la disolución de la PKM2 tetramérica; modula (por ejemplo, promueve) el conjunto de PKM2 tetramérico; modula selectivamente (por ejemplo, activa) PKM2 sobre al menos una otra isoforma de PK, por ejemplo, es selectiva para PKM2 sobre PKR, PKM1 o PKL; tiene una afinidad para PKM2 que es mayor que su afinidad para al menos una otra isoforma de PK, por ejemplo, PKR, PKM1 o PKL.
- 10

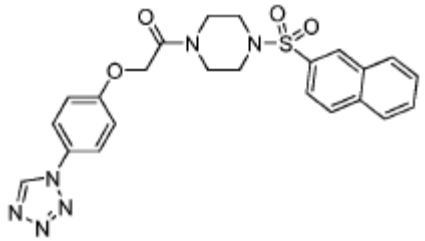
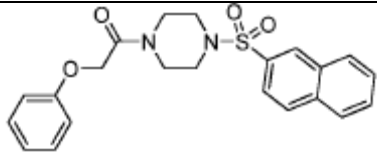
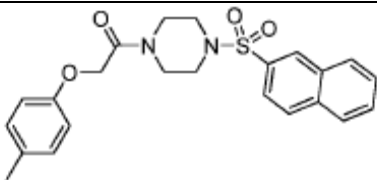
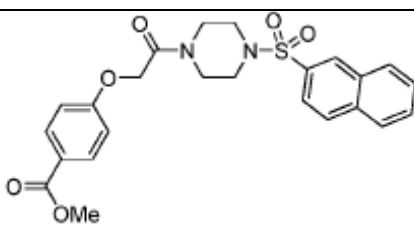
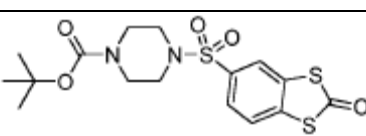
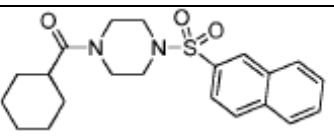
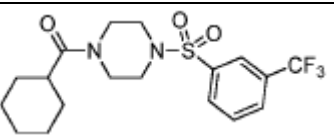
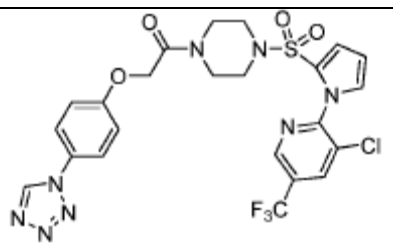
En otra realización, el activador de PKM2 utilizado en los métodos y composiciones de esta invención funciona mediante o tiene uno o más de los siguientes mecanismos o propiedades:

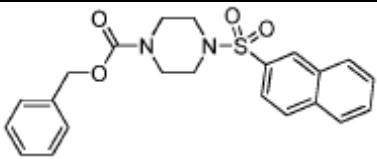
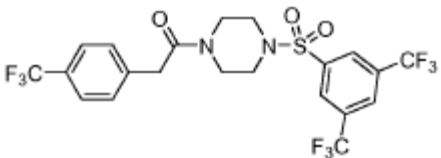
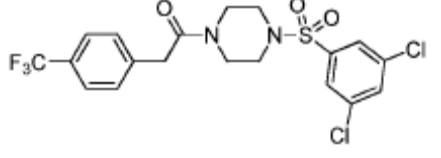
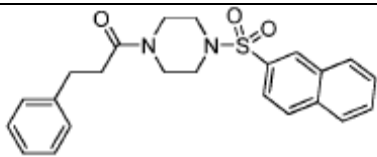
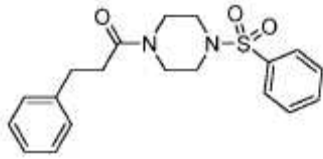
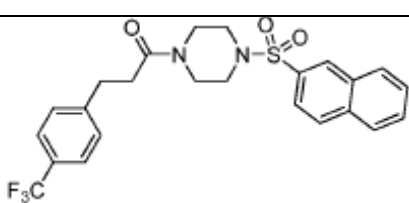
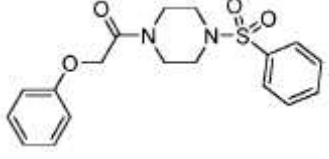
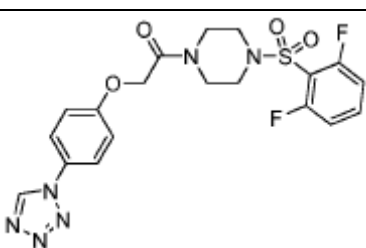
- 15 a. es un activador alostérico de PKM2;
- b. modula (por ejemplo, estabiliza) la unión de FBP en una bolsa de unión de PKM2;
- c. modula (por ejemplo, promueve) la liberación de FBP a partir de una bolsa de unión de PKM2;
- d. es un modulador (por ejemplo, un agonista), por ejemplo, un análogo, de FBP, por ejemplo, un agonista que se une a PKM2 con una afinidad inferior, aproximadamente igual o superior que la FBP;
- 20 e. modula (por ejemplo, promueve) la disolución de la PKM2 tetramérica;
- f. modula (por ejemplo, promueve) el conjunto de PKM2 tetramérico;
- g. modula (por ejemplo, estabiliza) la conformación tetramérica de PKM2;
- h. modula (por ejemplo, promueve) la unión de un polipéptido que contiene fosfotirosina con PKM2;
- i. modula (por ejemplo, promueve) la capacidad de un polipéptido que contiene fosfotirosina para inducir la liberación de FBP a partir de PKM2, por ejemplo, induciendo un cambio en la conformación de PKM2, por ejemplo, en la posición de Lys 433, obstaculizando de este modo la liberación de FBP;
- 25 k. se une o cambia la posición de Lys 433 con relación a la bolsa de unión con FBP;
- l. modula selectivamente (por ejemplo, activa) PKM2 sobre al menos una otra isoforma de PK, por ejemplo, es selectiva para PKM2 sobre uno o más de PKR, PKM1 o PKL;
- 30 m. tiene una afinidad por PKM2 que es mayor que su afinidad por al menos una otra isoforma de PK, por ejemplo, PKR, PKM1 o PKL.

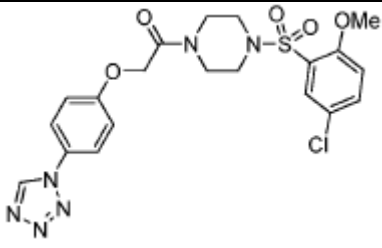
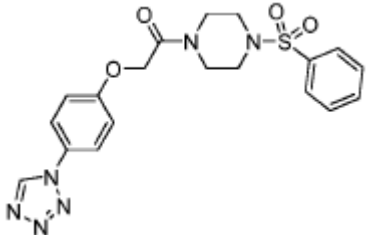
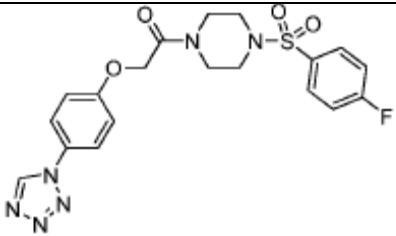
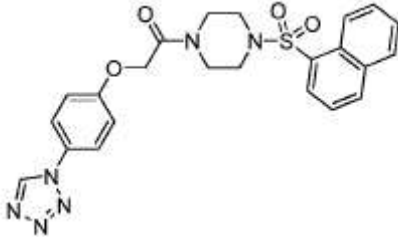
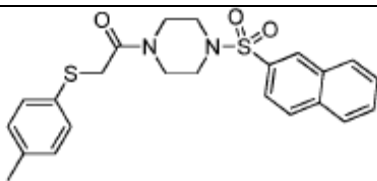
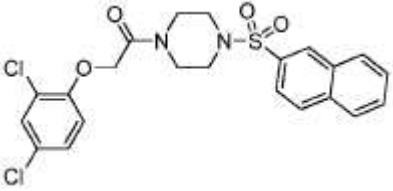
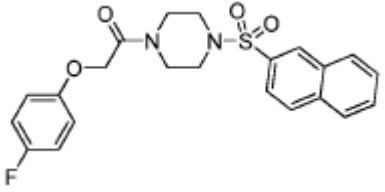
Un compuesto descrito en este documento puede ser un activador de PKM2. Los compuestos de ejemplo se muestran en la Tabla 1. Como se muestra en la Tabla 1, A se refiere a un activador de PKM2 con una EC₅₀ <10 μM. B se refiere a un activador de PKM2 con una EC₅₀ entre 10 μM y 100 μM. C se refiere a un activador de PKM2 con una EC₅₀ mayor que 100 μM.

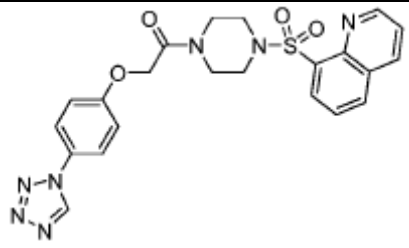
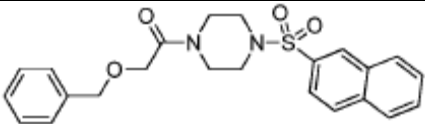
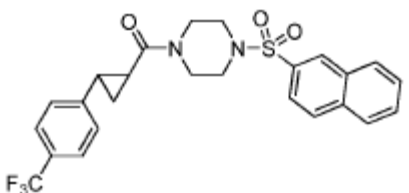
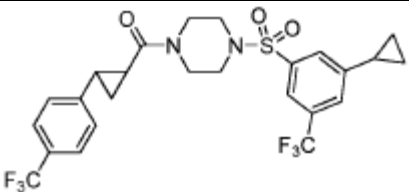
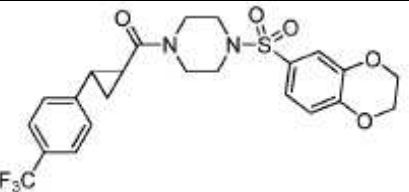
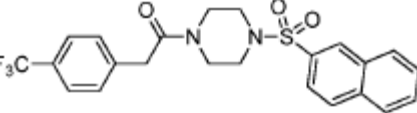
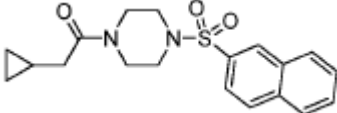
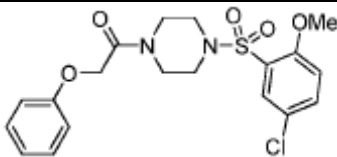
35

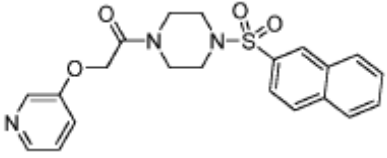
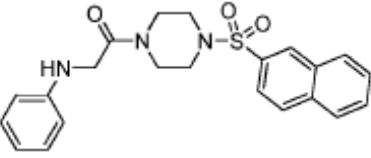
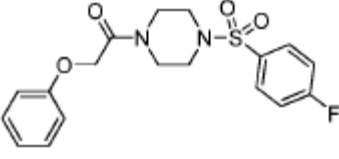
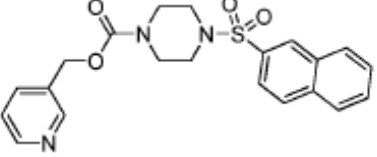
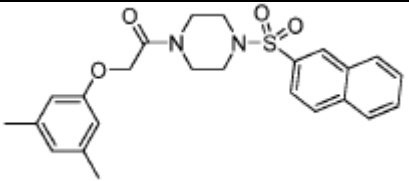
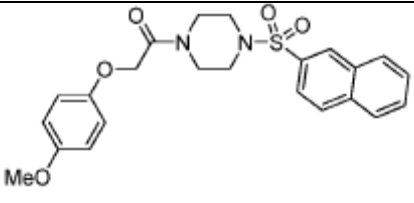
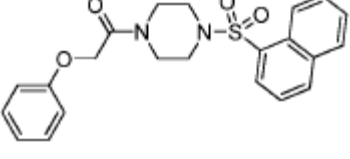
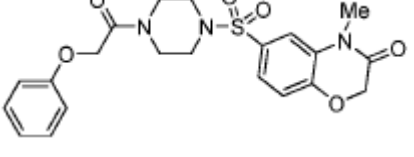
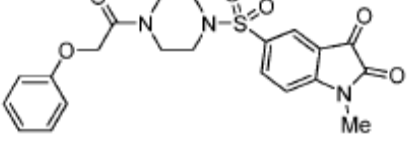
Tabla 1

Compuesto	EC ₅₀
	A
	A
	A
	A
	B
	A
	A
	B

	A
	C
	B
	A
	A
	A
	A
	A

 <chem>COc1cc(Cl)ccc1S(=O)(=O)N2CCN(C(=O)COc3ccc(N4C=NN=N4)cc3)CC2</chem>	B
 <chem>c1ccccc1S(=O)(=O)N2CCN(C(=O)COc3ccc(N4C=NN=N4)cc3)CC2</chem>	A
 <chem>Fc1ccc(S(=O)(=O)N2CCN(C(=O)COc3ccc(N4C=NN=N4)cc3)CC2)cc1</chem>	A
 <chem>c1ccc2cc(S(=O)(=O)N3CCN(C(=O)COc4ccc(N5C=NN=N5)cc4)CC3)ccc2c1</chem>	A
 <chem>Cc1ccc(SCC(=O)N2CCN(S(=O)(=O)c3cc4ccccc4cc3)CC2)cc1</chem>	A
 <chem>Clc1cc(Cl)ccc1OC(=O)N2CCN(S(=O)(=O)c3cc4ccccc4cc3)CC2</chem>	A
 <chem>Fc1ccc(OC(=O)N2CCN(S(=O)(=O)c3cc4ccccc4cc3)CC2)cc1</chem>	A

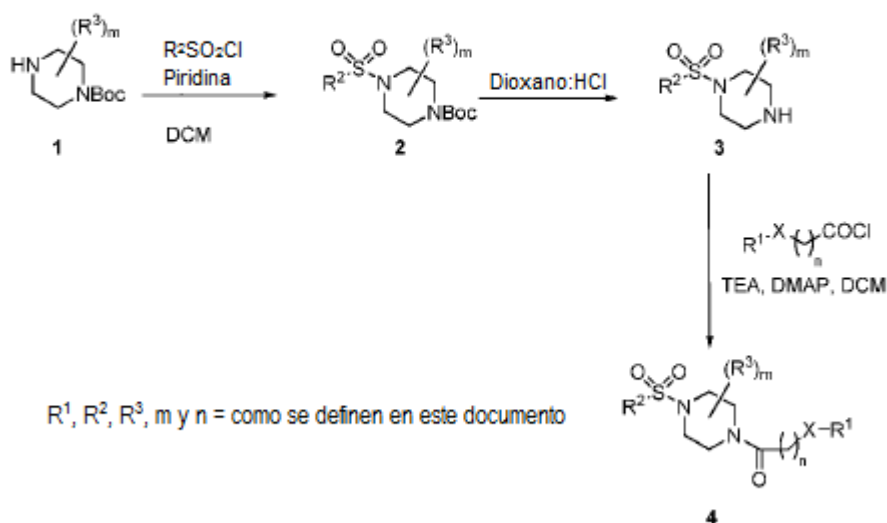
	B
	A
	A
	A
	A
	A
	A
	C

	A
	A
	A
	A
	A
	A
	A
	B
	B

	C
	A
	A

Los compuestos descritos en este documento se pueden preparar utilizando una variedad de técnicas de síntesis.

Esquema 1.



5 El esquema 1 anterior es una secuencia de síntesis de ejemplo que representa una síntesis representativa de ciertos compuestos descritos en este documento. La piperazina 1 protegida con Boc se hace reaccionar con el cloruro de sulfonilo apropiado en condiciones de acoplamiento estándar para proporcionar la unidad estructural 2. La desprotección del grupo Boc en 2 se realiza por reacción en condiciones ácidas para proporcionar la piperazina 3. El acoplamiento de 3 con el cloruro de ácido apropiado bajo condiciones de acoplamiento estándar, proporcionaron posteriormente la molécula 4 diana.

10 Como se puede apreciar por el experto en la técnica, los métodos de síntesis de los compuestos de las fórmulas en este documento serán evidentes para los expertos en la técnica. Además, las diversas etapas de síntesis se pueden realizar en una secuencia u orden alternativo para dar los compuestos deseados. Las transformaciones químicas de síntesis y las metodologías de los grupos protectores (protección y desprotección) útiles en la síntesis de los compuestos descritos en este documento son conocidas en la técnica e incluyen, por ejemplo, las descritas en R.

Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers (1989); T.W. Greene and P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2d. Ed., John Wiley and Sons (1991); L. Fieser and M. Fieser, *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1994); y L. Paquette, ed., *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1995), y las ediciones posteriores de los mismos.

5 Los compuestos de esta invención pueden contener uno o más centros asimétricos y por lo tanto se presentan como racematos y mezclas racémicas, enantiómeros individuales, diastereómeros individuales y mezclas diastereoméricas. Todas estas formas isómeras de estos compuestos se incluyen expresamente dentro del alcance. A menos que se indique otra cosa cuando un compuesto se denomina o se representa mediante una estructura sin especificar la estereoquímica y tiene uno o más centros quirales, se entiende que representa todos los
10 estereoisómeros posibles del compuesto. Los compuestos de esta invención también pueden contener enlaces (por ejemplo, enlaces carbono-carbono) o sustituyentes que pueden restringir la rotación de enlaces, por ejemplo, restricción resultante de la presencia de un anillo o enlace doble. De acuerdo con lo anterior, todos los isómeros *cis/trans* y *E/Z* se incluyen expresamente en la presente invención.

15 Los compuestos proporcionados en este documento (por ejemplo, de Fórmula I) también pueden comprender una o más sustituciones isotópicas. Por ejemplo, H puede estar en cualquier forma isotópica, incluyendo ^1H , ^2H (D o deuterio) y ^3H (T o tritio); C puede estar en cualquier forma isotópica, incluyendo ^{12}C , ^{13}C y ^{14}C ; O puede estar en cualquier forma isotópica, incluyendo ^{16}O y ^{18}O ; y similares.

20 Los compuestos de esta invención también se pueden representar en múltiples formas tautómeras, en tales casos, la invención incluye expresamente todas las formas tautómeras de los compuestos descritos en este documento, aunque sólo se puede representar una única forma tautomérica (por ejemplo, alquilación de un sistema de anillo puede resultar en alquilación en múltiples sitios, la invención incluye expresamente todos estos productos de reacción). Todas estas formas isómeras de tales compuestos se incluyen expresamente en la presente invención. Todas las formas cristalinas de los compuestos descritos en este documento se incluyen expresamente en la presente invención.

25 Los compuestos de esta invención incluyen los propios compuestos, así como sus sales y sus profármacos, si es aplicable. Se puede formar una sal, por ejemplo, entre un anión y un sustituyente cargado positivamente (por ejemplo, amino) sobre un compuesto descrito en este documento. Los aniones apropiados incluyen cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, nitrato, fosfato, citrato, metanosulfonato, trifluoroacetato y acetato. De manera similar, también se puede formar una sal entre un catión y un sustituyente cargado negativamente (por ejemplo, carboxilato)
30 sobre un compuesto descrito en este documento. Los cationes apropiados incluyen ion sodio, ion potasio, ion magnesio, ion calcio y un catión amonio tal como ion tetrametilamonio. Ejemplos de profármacos incluyen ésteres y otros derivados farmacéuticamente aceptables, que, tras la administración a un sujeto, son capaces de proporcionar compuestos activos.

35 Los compuestos de esta invención se pueden modificar añadiendo funcionalidades apropiadas para mejorar las propiedades biológicas seleccionadas, por ejemplo, dirigiéndose a un tejido particular. Tales modificaciones son conocidas en la técnica e incluyen aquellas 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 por inyección, alteran el metabolismo y alteran la tasa de excreción.

40 En una realización alternativa, se pueden utilizar los compuestos descritos en este documento como plataformas o andamios que se pueden utilizar en técnicas de química combinatoria para la preparación de derivados y/o bibliotecas químicas de los compuestos. Tales derivados y bibliotecas de los compuestos tienen actividad biológica y son útiles para identificar y diseñar compuestos que poseen una actividad particular. Se conocen en la técnica técnicas combinatorias apropiadas para utilizar los compuestos descritos en este documento, como se ejemplifica por Obrecht, D. and Villalgrado, J.M., *Solid-Supported Combinatorial and Parallel Synthesis of Small-Molecular-Weight Compound Libraries*, Pergamon-Elsevier Science Limited (1998), e incluyen aquellas tales como las técnicas de síntesis "split and pool" o "en paralelo", técnicas en fase sólida y en fase de solución, y técnicas de codificación (véase, por ejemplo, Czarnik, A.W., *Curr. Opin. Chem. Biol.*, (1997) 1, 60. Por lo tanto, una realización se refiere a un método de utilización de los compuestos descritos en este documento para generar derivados o bibliotecas químicas que comprende: 1) proporcionar un cuerpo que comprende una pluralidad de pozos; 2) proporcionar uno o
45 más compuestos identificados mediante métodos descritos en la presente en cada pozo; 3) proporcionar uno o más productos químicos adicionales en cada pozo; 4) aislar el producto resultante de uno o más productos de cada pozo. Una realización alternativa se refiere a un método de utilización de los compuestos descritos en este documento para generar derivados o bibliotecas químicas que comprende: 1) proporcionar uno o más compuestos descritos en este documento unidos a un soporte sólido; 2) tratar el uno o más compuestos identificados por los métodos descritos en este documento unidos a un soporte sólido con uno o más productos químicos adicionales; 3) aislar el
50 producto resultante de uno o más productos del soporte sólido. En los métodos descritos anteriormente, las "etiquetas" o las unidades estructurales identificadoras o marcadoras pueden estar unidas y/o desprendidas de los

- 5 compuestos descritos en este documento o sus derivados, para facilitar el seguimiento, la identificación o el aislamiento de los productos deseados o sus intermedios. Tales unidades estructurales son conocidas en la técnica. Los productos químicos utilizados en los métodos anteriormente mencionados pueden incluir, por ejemplo, solventes, reactivos, catalizadores, grupos protectores y reactivos del grupo desprotector y similares. Ejemplos de tales productos químicos son los que aparecen en los diversos textos y tratados de química de los grupos de síntesis y protectores a los que se hace referencia en este documento.

Métodos de evaluación de los compuestos

- 10 Los compuestos descritos en este documento se pueden evaluar en cuanto a su capacidad para modular PKM2 (por ejemplo, activar PKM2) por métodos conocidos en la técnica. En algunas realizaciones, los compuestos descritos en este documento se evalúan para la capacidad de modular PKM2 (por ejemplo, activar PKM2) en condiciones deficientes de serina. En algunas realizaciones, los métodos de ejemplo incluyen poner en contacto el compuesto con un ensayo basado en células que permite evaluar la capacidad de modular (por ejemplo, activar) PKM2. Por ejemplo, el compuesto candidato puede ponerse en contacto con una célula y medir el consumo de oxígeno o producción de lactato. También se puede utilizar un cambio en el fosfoenolpiruvato celular, un cambio en el fosfato de glicerol, un cambio en la ribosa o desoxirribosa, un cambio en la síntesis de lípidos o un cambio en la conversión de glucosa a lípidos o ácidos nucleicos o aminoácidos o proteínas para evaluar un compuesto por su capacidad para modular PKM2 (por ejemplo, activar PKM2). La evaluación también podría incluir la medición de un cambio en el piruvato o una determinación de una alteración en el potencial de membrana mitocondrial, por ejemplo, según se mide por tintes potenciométricos fluorescentes.
- 15
- 20 La actividad de la enzima PKM medida en el ensayo de cribado se puede medir, por ejemplo, controlando la concentración de un sustrato (por ejemplo, ATP o NADH) presente en la mezcla de reacción. El piruvato, producido por la actividad enzimática de la piruvato quinasa, se convierte en lactato por lactato deshidrogenasa, lo que requiere el consumo de NADH ($\text{NADH} \rightarrow \text{NAD}^+$). Por lo tanto, la actividad de PKM2 se puede medir indirectamente mediante el control del consumo de NADH a través, por ejemplo, de ensayos de fluorescencia. Adicionalmente, la actividad de la enzima PKM2 se puede controlar directamente midiendo la producción de ATP, ya que se produce ATP cuando el fosfoenolpiruvato se convierte en piruvato. Los métodos para controlar la cantidad de sustrato en una mezcla de reacción incluyen, por ejemplo, absorbancia, fluorescencia, dispersión de Raman, fosforescencia, luminiscencia, ensayos de luciferasa y radiactividad.
- 25
- 30 El procedimiento de cribado requiere la presencia de componentes específicos en la mezcla de reacción. Los componentes utilizados en el ensayo incluyen, por ejemplo, un nucleósido difosfato (por ejemplo, ADP), fosfoenolpiruvato, NADH, lactato deshidrogenasa, FBP, un agente reductor (por ejemplo, ditiotreitól), un detergente (por ejemplo, Brij 35), glicerol y un solvente (por ejemplo, DMSO).

Las condiciones de reacción de ejemplo se encuentran en la Tabla 2.

Tabla 2

Componente de la afección 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 quinasa M2 (utilizado para tamiz)	1-100 pg
DMSO	1-10%

En algunas realizaciones, un compuesto tal como un compuesto descrito en este documento, se puede evaluar en un ensayo celular/ex vivo. Por ejemplo, se trata una célula con un compuesto descrito en este documento (esto es, un activador de PKM2), y se evalúa el compuesto, por ejemplo, por su capacidad para entrar en la célula y unirse a PKM2, induciendo una conformación activada de PKM2. A continuación, el exceso del compuesto no unido se puede lavar con PBS, y las células se lisan, por ejemplo, mediante congelación rápida en hielo seco, seguido por la adición de una solución reguladora de lisis que contiene detergente. El lisado, en el cual PKM2 activado permanece intacto, entonces se puede eliminar y adicionar a un cóctel químico que incluye los productos químicos necesarios para medir la actividad de la piruvato quinasa. El ensayo se puede acoplar a otro ensayo tal como un ensayo que se acopla a la enzima LDHa. La cantidad de actividad de piruvato quinasa que se mide puede entonces normalizarse al contenido de proteína total en el lisado, y está relacionada con la concentración de activador de PKM2 que se adicionó a la célula. Esto puede permitir que se obtenga un valor de AC₅₀ (concentración en la que se activa PKM2 50%). También se puede calcular el incremento total de la actividad en comparación con las células tratadas simuladamente, y el "nivel máximo de activación" se puede utilizar para distinguir entre compuestos que activan completamente PKM2 y compuestos que sólo pueden activar parcialmente PKM2. En el caso de medir la actividad de PKM2 a partir de tejido (por ejemplo, en un tumor celular), los animales que albergan el tejido/tumor de interés se pueden dosificar con un compuesto. Después de un período de tiempo establecido en el cual se ha alcanzado la exposición en el tejido/tumor diana de interés, el tejido/tumor puede ser recogido del animal, congelado instantáneamente y luego lisado y homogeneizado. La cantidad de actividad de piruvato quinasa en este lisado puede entonces cuantificarse como se ha descrito anteriormente.

PKM1 y PKM2 para uso en los métodos de cribado/ensayo, descritos en este documento se pueden producir mediante cualquier método conocido en la técnica para la expresión de proteínas recombinantes. Por ejemplo, los ácidos nucleicos que codifican el polipéptido deseado se pueden introducir en diversos tipos de células o sistemas libres de células para la expresión. Se pueden generar 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 se utiliza luego para transformar las células vivas. Las construcciones en las que el ADNc de PKM contiene todo el marco de lectura abierto, o su fragmento biológicamente activo, se insertan en la orientación correcta en un plásmido de expresión y se pueden utilizar para la expresión de proteínas. Los sistemas de expresión procariota y eucariótica permiten la expresión y recuperación de proteínas de fusión en las que la proteína de PKM está unida covalentemente a una molécula marcadora en ya sea el lado amino terminal o carboxi terminal, lo que facilita la identificación y/o purificación. Ejemplos de etiquetas que se pueden utilizar incluyen las etiquetas de epítipo de hexahistidina, HA, FLAG y c-myc. Un sitio de escisión enzimática o química puede ser modificado genéticamente entre la proteína de PKM y la molécula marcadora de manera que la etiqueta pueda ser eliminada después de la purificación.

Los compuestos activadores útiles como activadores de PKM2 son aquellos que demuestran especificidad y activación de la enzima PKM2 en ausencia de FBP a un nivel mayor que el de 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 99 o 100% en presencia de FBP. Además, se pueden evaluar compuestos específicos en presencia o ausencia de un péptido fosfotirosina. El péptido de fosfotirosina que se une a PKM2 conduce a una disociación de FBP a partir de PKM2 y cambios conformacionales de PKM2 a partir de una forma activa, tetramérica a una forma inactiva. Los compuestos que se unen a PKM2 y bloquean la enzima en la confirmación activa incluso en presencia de un péptido de fosfotirosina, conducirán a la pérdida del control alostérico de PKM2 necesario para derivar los intermediarios bioquímicos de la glucólisis en la biosíntesis de otros intermediarios. Esto, a su vez, conducirá a la inhibición del crecimiento de células cancerosas, células inmunes activadas y células de grasa.

Métodos de tratamiento

Los compuestos y composiciones descritos en este documento se pueden administrar 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 en este documento más adelante.

Como se utiliza en este documento, el término "tratar" o "tratamiento" se define como la aplicación o administración de un compuesto, solo o en combinación con, un segundo compuesto a un sujeto, por ejemplo, un paciente, o aplicación o administración de El compuesto a un tejido o célula aislado, por ejemplo, una línea celular, de un sujeto, por ejemplo, un paciente, que tiene un trastorno (por ejemplo, un trastorno como se describe en este documento), un síntoma de un trastorno o una predisposición hacia un trastorno, con el fin de curar, sanar, aliviar, mitigar, alterar, remediar, mejorar, ameliorar o afectar el trastorno, uno o más síntomas del trastorno o la predisposición al trastorno (por ejemplo, prevenir al menos un síntoma del trastorno o para retrasar el inicio de al menos un síntoma del trastorno).

Como se utiliza en este 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 dosis única

o múltiple a un sujeto, al tratar una célula, o en curar, aliviar, mitigar o mejorar un sujeto con un trastorno más allá de lo esperado en ausencia de tal tratamiento.

Como se utiliza en este documento, una cantidad de un compuesto eficaz para prevenir un trastorno, o una "cantidad profilácticamente eficaz" del compuesto se refiere a una cantidad eficaz, tras la administración de dosis única o múltiple al sujeto, en la prevención o retraso de la aparición del inicio o recurrencia de un trastorno o un síntoma del trastorno.

Como se utiliza en este documento, el término "sujeto" pretende incluir humanos y animales no humanos. Ejemplos de sujetos humanos incluyen un paciente humano que tiene un trastorno, por ejemplo, un trastorno descrito en este documento o un sujeto normal. El término "animales no humanos" incluye todos los vertebrados, por ejemplo, no mamíferos (tales como pollos, anfibios, reptiles) y mamíferos, tales como primates no humanos, animales domesticados y/o útiles en agricultura, por ejemplo, oveja, perro, gato, vaca, cerdo, etc.

Trastornos neoplásicos

Un compuesto o composición descrito en este documento se puede utilizar para tratar un trastorno neoplásico. Un "trastorno neoplásico" es una enfermedad o trastorno caracterizado por células que tienen la capacidad de crecimiento o replicación autónoma, por ejemplo, un estado o afección anormal caracterizada por crecimiento celular proliferativo. Los trastornos neoplásicos de ejemplo incluyen: carcinoma, sarcoma, trastornos metastásicos (por ejemplo, tumores derivados de próstata, colon, pulmón, mama y origen hepático), trastornos neoplásicos hematopoyéticos, por ejemplo, leucemias, tumores metastásicos. Los cánceres prevalentes incluyen: cánceres de mama, próstata, colon, pulmón, hígado y páncreas. El tratamiento con el compuesto puede estar en una cantidad eficaz para mejorar al menos un síntoma del trastorno neoplásico, por ejemplo, proliferación celular reducida, masa tumoral reducida, etc.

Los métodos descritos son útiles en la prevención y tratamiento del cáncer, incluyendo, por ejemplo, tumores sólidos, tumores de tejidos blandos y metástasis de los mismos. Los métodos descritos también son útiles en el tratamiento de cánceres no sólidos. Los tumores sólidos de ejemplo incluyen malignidades (por ejemplo, sarcomas, adenocarcinomas y carcinomas) de los diversos sistemas orgánicos, tales como los de pulmón, mama, linfode, gastrointestinal (por ejemplo, colon) y tractos genitourinarios (por ejemplo, tumores renales, uroteliales o testiculares), faringe, próstata y ovario. Los adenocarcinomas de ejemplo incluyen cánceres colorrectales, carcinoma de células renales, cáncer de hígado, carcinoma del pulmón de células no pequeñas y cáncer de intestino delgado.

Otros cánceres de ejemplo incluyen: leucemia linfoblástica aguda en adultos; leucemia linfoblástica aguda infantil; leucemia mieloide aguda en adultos; carcinoma adrenocortical; carcinoma adrenocortical infantil; linfoma relacionado con el SIDA; enfermedades relacionadas con el SIDA; cáncer anal; astrocitoma, cerebelosa infantil; astrocitoma, cerebral infantil; cáncer de conducto biliar, extrahepático; cáncer de vejiga; cáncer de vejiga infantil; cáncer óseo, osteosarcoma/histiocitoma fibroso maligno; glioma del tronco encefálico infantil; tumor cerebral en adultos; tumor cerebral, glioma del 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, vía óptica y glioma hipotalámico infantil; tumor cerebral infantil (otros); cáncer de mama; cáncer de mama y embarazo; cáncer de mama infantil; cáncer de mama, masculino; adenomas bronquiales/carcinoides infantil; tumor carcinoide infantil; tumor carcinoide, gastrointestinal; carcinoma adrenocortical; carcinoma, célula de islote; carcinoma de origen 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 las vainas del tendón; cáncer de colon; cáncer colorrectal infantil; linfoma cutáneo de células T; cáncer endometrial; ependimoma infantil; cáncer epitelial, ovarios; cáncer de esófago; cáncer esofágico infantil; familia de tumores de Ewing; tumor extracraneal de células germinales infantil; tumor extragonadal de células germinales; cáncer de conducto biliar extrahepático; cáncer de ojos, melanoma intraocular; cáncer del ojo, retinoblastoma; cáncer de la vesícula biliar; cáncer gástrico (estómago); cáncer gástrico (estómago) infantil; tumor carcinoide gastrointestinal; tumor de las células germinales, extracraneal infantil; tumor extragonadal de células germinales; tumor de células germinales, ovárico; tumor trofoblástico gestacional; glioma, tronco encefálico infantil; glioma, vía óptica e hipotalámico infantil; leucemia de células pilosas; cáncer de cabeza y cuello; cáncer hepatocelular (hígado) en adultos (primario); cáncer hepatocelular (hígado) infantil (primario); linfoma de Hodgkin en adultos; linfoma de Hodgkin infantil; linfoma de Hodgkin durante el embarazo; cáncer hipofaríngeo; 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 laríngeo; cáncer de laringe infantil; leucemia aguda linfoblástica en adultos; leucemia aguda linfoblástica infantil; leucemia mieloide aguda en adultos; leucemia mieloide aguda infantil; leucemia linfocítica crónica; leucemia mieloide crónica; leucemia, células pilosas; cáncer de labio y cavidad oral; cáncer de hígado en adultos (primario); cáncer de hígado infantil (primario); cáncer de pulmón, células no pequeñas; cáncer de pulmón, célula pequeña; leucemia

linfoblástica, aguda en adultos; leucemia linfoblástica, aguda infantil; leucemia linfocítica, crónica; linfoma relacionado con el SIDA; linfoma, sistema nervioso central (primario); linfoma cutáneo células T; linfoma, Hodgkin en adultos; linfoma, Hodgkin infantil; linfoma, de Hodgkin durante el embarazo; linfoma no Hodgkin en adultos; linfoma, no Hodgkin infantil; linfoma no Hodgkin durante el embarazo; linfoma, sistema nervioso central primario; macroglobulinemia, Waldenstrom; cáncer de mama masculino; mesotelioma maligno en adultos; mesotelioma maligno infantil; timoma maligno; meduloblastoma infantil; melanoma; melanoma intraocular; carcinoma de células de Merkel; mesotelioma, maligno; cáncer de cuello escamoso metastásico con tumor primario oculto; síndrome de neoplasia endocrina múltiple infantil; mieloma múltiple/neoplasia de células plasmáticas; micosis fungoides; síndromes mielodisplásicos; leucemia mielógena crónica; leucemia mieloide infantil aguda; mieloma múltiple; trastornos mieloproliferativos crónicos; cavidad nasal y cáncer de seno paranasal; cáncer nasofaríngeo; cáncer nasofaríngeo infantil; neuroblastoma; linfoma no Hodgkin en adultos; linfoma no Hodgkin infantil; linfoma no Hodgkin durante el embarazo; cáncer de pulmón de células no pequeñas; cáncer oral infantil; cáncer de cavidad oral y labios; cáncer de orofaringe; osteosarcoma/histiocitoma fibroso maligno de hueso; cáncer de ovario infantil; cáncer epitelial ovárico; tumor de células germinales ováricas; tumor de potencial maligno bajo de ovario; cáncer de páncreas; cáncer de páncreas infantil; cáncer de páncreas, célula de islote; cáncer de la cavidad nasal y del seno paranasal; cáncer de paratiroides; cáncer de pene; feocromocitoma; tumores neuroectodérmicos primitivos epidérmicos y pineal infantiles; tumor pituitario; neoplasia de células plasmáticas/mieloma múltiple; blastoma pleuropulmonar; cáncer de mama y embarazo; linfoma de Hodgkin y embarazo; linfoma no Hodgkin y embarazo; linfoma primario del sistema nervioso central; cáncer de hígado primario en adultos; cáncer de hígado primario infantil; cáncer de próstata; cáncer de recto; cáncer de células renales (riñón); cáncer de células renales infantil; pelvis renal y uréter, cáncer de células de transición; retinoblastoma; rhabdomyosarcoma infantil; cáncer de la glándula salival; cáncer de la glándula salival infantil; sarcoma, la familia de tumores de Ewing; sarcoma, de Kaposi; sarcoma (osteosarcoma)/histiocitoma fibroso maligno de hueso; sarcoma, rhabdomyosarcoma infantil; sarcoma, tejido blando en adultos; sarcoma, tejido blando infantil; síndrome de Sezary; cáncer de piel; cáncer de piel infantil; cáncer de piel (melanoma); carcinoma cutáneo, célula de Merkel; cáncer de pulmón de células pequeñas; cáncer de intestino delgado; sarcoma de tejido blando en adultos; sarcoma de tejido blando infantil; cáncer de cuello escamoso con tumor primario oculto, metastásico; cáncer de estómago (gástrico); cáncer de estómago (gástrico) infantil; tumores neuroectodérmicos supratentoriales primitivos 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 la pelvis renal y el uréter; tumor trofoblástico, gestacional; cáncer de, sitio primario desconocido infantil; cánceres poco comunes infantiles; cáncer de células transicionales, uréter y pelvis renal; cáncer de la uretra; sarcoma uterino; cáncer vaginal; glioma de la vía óptica e hipotalámico infantil; cáncer de la vulva; macroglobulinemia de Waldenstrom; y el tumor de Wilms. Las metástasis de los cánceres antes mencionados también se pueden tratar o prevenir de acuerdo con los métodos descritos en este documento.

Terapias combinadas contra el cáncer

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

Quimioterapia

En algunas realizaciones, un compuesto descrito en este documento se administra con una quimioterapia. La quimioterapia es el tratamiento del cáncer con fármacos que pueden destruir las células cancerosas. La "quimioterapia" generalmente se refiere a fármacos citotóxicos que afectan a las células que se dividen rápidamente en general, en contraste con la terapia dirigida. Los fármacos de quimioterapia interfieren con la división celular de varias maneras posibles, por ejemplo, con la duplicación de ADN o la separación de cromosomas recién formados. La mayoría de las formas de quimioterapia se dirigen a todas las células que se dividen rápidamente y no son específicas para las células cancerosas, aunque cierto grado de especificidad puede provenir de la incapacidad de muchas células cancerosas para reparar el daño del ADN, mientras que las células normales generalmente pueden.

Ejemplos de agentes quimioterapéuticos utilizados en la terapia del cáncer incluyen, por ejemplo, antimetabolitos (por ejemplo, ácido fólico, purina y derivados de pirimidina) y agentes alquilantes (por ejemplo, mostazas de nitrógeno, nitrosoureas, platino, alquil sulfonatos, hidrazinas, triazenos, aziridinas, veneno del huso, agentes citotóxicos, inhibidores de la topoisomerasa y otros). Los agentes de ejemplo incluyen aclarrubicina, actinomicina, alitretinon, altretamina, aminopterina, ácido aminolevulínico, amrubicina, amsacrina, anagrelida, trióxido de arsénico, asparaginasa, atrasentan, belotecan, bexaroteno, bendamustina, bleomicina, bortezomib, busulfán, camptotecina, capecitabina, carboplatino, carboquona, 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, hidroxíurea, idarrubicina, ifosfamida, irinotecan, irofulveno, ixabepilona, larotaxel, leucovorina, doxorubicina liposomal, daunorubicina liposomal, lonidamina, lomustina, lucantona, mannosulfan, masoprocol, melfalán, mercaptopurina, mesna, metotrexato, aminolevulinato de metilo, mitobronitol, mitoguazona, mitotano, mitomicina, mitoxantrona, nedaplatino, nimustina, oblimersen, omacetaxina, ortataxel, oxaliplatino, paclitaxel, pegaspargasa, pemetrexed, pentostatina, pirarrubicina, pixantrona, plicamicina, porfímero de sodio, prednimustina, procarbazona, raltitrexed, ranimustina, rubitecan, sapacitabina, semustina, sitimageno ceradenovec, satraplatino, estreptozocina, talaporfin, tegafur-uracilo, temoporfina, temozolomida, tenipósido, tesetaxel, testolactona, tetranitrato, tiotepa, tiazofurina, tioguanina, tipifarnib, topotecan, trabectedina, triaziquona, trietilenemelamina, triplatino, tretinina, treosulfan, trofosfamida, uramustina, valrubicina, verteporfina, vinblastina, vincristina, vindesina, vinflunina, vinorelbina, vorinostat, zorubicina y otros agentes citostáticos o citotóxicos descritos en este documento.

Debido a que algunos fármacos funcionan mejor juntos que solos, a menudo se administran dos o más fármacos al mismo tiempo. A menudo, dos o más agentes quimioterapéuticos se utilizan como quimioterapia combinada. En algunas realizaciones, los agentes quimioterapéuticos (incluyendo la quimioterapia combinada) se pueden utilizar en combinación con un compuesto descrito en este documento.

Terapia dirigida

En algunas realizaciones, un compuesto descrito en este documento se administra con una terapia dirigida. La terapia dirigida constituye el uso de agentes específicos para las proteínas desreguladas de las células cancerosas. Los fármacos de terapia dirigida a moléculas pequeñas son generalmente inhibidores de dominios enzimáticos en proteínas mutadas, sobreexpresadas o críticas de otro modo dentro de la célula cancerosa. Ejemplos destacados son los inhibidores de la tirosina quinasa tales como axitinib, bosutinib, cediranib, dasatinib, erlotinib, imatinib, gefitinib, lapatinib, lestaurinib, nilotinib, semaxanib, sorafenib, sunitinib, y vandetanib, y también los inhibidores de la quinasa dependientes de la ciclina tal como alvocidib y seliciclib. La terapia con anticuerpos monoclonales es otra estrategia en la que el agente terapéutico es un anticuerpo que se une específicamente a una proteína en la superficie de las células cancerosas. Los ejemplos incluyen el anticuerpo anti-HER2/neu trastuzumab (HERCEPTIN®) por lo general utilizado en cáncer de mama, y el anticuerpo anti-CD20 rituximab y tositumomab por lo general utilizados en una variedad de neoplasias de células B. Otros anticuerpos de ejemplo incluyen cetuximab, panitumumab, trastuzumab, alemtuzumab, bevacizumab, edrecolomab y gemtuzumab. Las proteínas de fusión de ejemplo incluyen aflibercept y denileukin difitox. En algunas realizaciones, la terapia dirigida se puede utilizar en combinación con un compuesto descrito en este documento.

La terapia dirigida también puede implicar péptidos pequeños como "dispositivos de localización" que se pueden unir a receptores de superficie celular o matriz extracelular afectada que rodea al tumor. Los radionúclidos que están unidos a estos péptidos (por ejemplo, RGD) eventualmente matan la célula cancerosa si el nucleido se descompone en la vecindad de la célula. Un ejemplo de tal terapia incluye BEXXAR®.

Inmunoterapia

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

El trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas se puede considerar una forma de inmunoterapia, ya que las células inmunes del donante atacarán a menudo el tumor en un efecto de injerto contra tumor. En algunas realizaciones, los agentes de inmunoterapia se pueden utilizar en combinación con un compuesto descrito en este documento.

Terapia hormonal

En algunas realizaciones, un compuesto descrito en este documento se administra con una terapia hormonal. El crecimiento de algunos cánceres puede ser inhibido proporcionando o bloqueando ciertas hormonas. Ejemplos comunes de tumores sensibles a hormonas incluyen ciertos tipos de cánceres de mama y de próstata. Eliminar o bloquear el estrógeno o la testosterona es a menudo un tratamiento adicional importante. En ciertos cánceres, la administración de agonistas hormonales, tales como progestágenos, puede ser terapéuticamente beneficiosa. En algunas realizaciones, los agentes de terapia hormonal se pueden utilizar en combinación con un compuesto descrito en este documento.

Obesidad y trastornos de la grasa

Un compuesto o composición descrito en este documento se puede utilizar para tratar o prevenir la obesidad, por ejemplo, en un sujeto humano, por ejemplo, un sujeto niño o adulto. La "obesidad" se refiere a una afección en la que un sujeto tiene un índice de masa corporal superior o igual a 30. Muchos compuestos descritos en este documento se pueden utilizar para tratar o prevenir una afección de sobrepeso. El "sobrepeso" se refiere a una afección en la que un sujeto tiene un índice de masa corporal mayor o igual a 25.0. El índice de masa corporal (BMI) y otras definiciones están de acuerdo con las "NIH Clinical Guidelines on the Identification and Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults" (1998). El tratamiento con el compuesto puede estar en una cantidad eficaz para alterar el peso del sujeto, por ejemplo, al menos en 2, 5, 7, 10, 12, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50 o 55%. El tratamiento con un compuesto puede estar en una cantidad eficaz para reducir el índice de masa corporal del sujeto, por ejemplo, a menos de 30, 28, 27, 25, 22, 20 o 18. Los compuestos se pueden utilizar para tratar o prevenir aumento de peso aberrante o inapropiado, tasa metabólica o 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 composición descrito en este documento se puede administrar para tratar la obesidad asociada con el síndrome de Prader-Willi (PWS). PWS es un trastorno genético asociado con la obesidad (por ejemplo, obesidad mórbida).

Un compuesto o composición descrito en este documento se puede utilizar para reducir la grasa corporal, prevenir el aumento de grasa corporal, reducir el colesterol (por ejemplo, el colesterol total y/o las proporciones de colesterol total en colesterol HDL) y/o reducir el apetito en individuos que tienen obesidad asociada con PWS y/o reducir las comorbilidades tales como la diabetes, las enfermedades cardiovasculares y los accidentes cerebrovasculares.

Composiciones y rutas de administración

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

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

Los portadores, adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables que se pueden utilizar en las composiciones farmacéuticas de esta invención incluyen, pero no se limitan a, intercambiadores de iones, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, sistemas de suministro de fármacos autoemulsionantes (SEDDES) tales como D- α -tocopherol polietilenglicol 1000 succinato, surfactantes utilizados en formas de dosificación farmacéuticas tales como Tweens u otras matrices de suministro poliméricas similares, proteínas de suero, tales como albúmina de suero humano, sustancias de solución reguladora 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 sodio, hidrogenofosfato de potasio, cloruro de sodio, sales de zinc, sílica 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 se pueden utilizar 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 mejorar la liberación de los compuestos de las fórmulas descritas en este documento.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención se pueden administrar por vía oral, parenteral, por pulverización por inhalación, por vía tópica, rectal, nasal, bucal, vaginal o vía un depósito implantado, preferiblemente por administración oral o administración por 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 se puede ajustar con ácidos, bases o soluciones reguladoras farmacéuticamente aceptables para aumentar la estabilidad del compuesto formulado o su forma de administración. El término parenteral, como se utiliza en este 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 estéril inyectable acuosa u oleaginosa. Esta suspensión se puede formular de acuerdo con técnicas

conocidas en la técnica utilizando agentes dispersantes o humectantes apropiados (tales como, por ejemplo, Tween 80) y agentes de suspensión. La preparación inyectable estéril puede ser también una solución o suspensión estéril inyectable en un diluyente o solvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y solventes aceptables que se pueden emplear están el manitol, el agua, la solución de Ringer y la solución isotónica de cloruro de sodio. Además, se emplean convencionalmente aceites fijos estériles como un solvente o medio de suspensión. Para este propósito, se puede emplear cualquier aceite fijo blando incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos. Los ácidos grasos, tales como el ácido oleico y sus derivados de glicéridos, son útiles en la preparación de inyectables, así como aceites farmacéuticamente aceptables naturales, tales como aceite de oliva o aceite de ricino, especialmente en sus versiones polioxietiladas. Estas soluciones o suspensiones de aceite pueden contener también un diluyente o dispersante 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 surfactantes comúnmente utilizados tales como Tweens o Spans y/u otros agentes emulsionantes o potenciadores de biodisponibilidad similares que se usan comúnmente en la fabricación de formas, sólidas, líquidas u otras formas de dosificación farmacéuticamente aceptables también se pueden utilizar con fines de formulación.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención se pueden administrar oralmente en cualquier forma de dosificación aceptable oralmente incluyendo, pero sin limitarse a, cápsulas, comprimidos, emulsiones y suspensiones acuosas, dispersiones y soluciones. En el caso de comprimidos para uso oral, los portadores que se utilizan comúnmente incluyen lactosa y almidón de maíz. También se adicionan por lo general agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio. Para la administración oral en 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 ingrediente activo se puede suspender o disolver en una fase aceitosa se combina con agentes emulsionantes y/o de suspensión. Si se desea, se pueden adicionar ciertos agentes edulcorantes y/o aromatizantes y/o colorantes.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención también se pueden administrar en forma de supositorios para administración rectal. Estas composiciones se pueden preparar mezclando un compuesto de esta invención con un excipiente no irritante apropiado que es sólido a temperatura ambiente pero líquido a la temperatura rectal y por lo tanto se fundirá en el recto para liberar 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 áreas u órganos fácilmente accesibles por aplicación tópica. Para la aplicación tópica a la piel, la composición farmacéutica se debe formular con un ungüento apropiado que contiene los componentes activos suspendidos o disueltos en un portador. Los portadores para la administración tópica de los compuestos de esta invención incluyen, pero no se limitan a, aceite mineral, petróleo líquido, petróleo blanco, propilenglicol, compuesto de polioxietileno polioxipropileno, cera emulsionante y agua. Alternativamente, la composición farmacéutica se puede formular con una loción o crema apropiada que contiene el compuesto activo suspendido o disuelto en un portador con agentes emulsionantes apropiados. Los portadores apropiados incluyen, pero no se limitan a, aceite mineral, monoestearato de sorbitán, polisorbato 60, cera de ésteres cetílicos, alcohol cetearílico, 2-octildodecanol, alcohol bencílico y agua. Las composiciones farmacéuticas de esta invención también se pueden aplicar por vía tópica al tracto intestinal inferior mediante una formulación de supositorio rectal o en una formulación de enema apropiada. Los parches por vía tópica transdérmicos también se incluyen en esta invención.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención se pueden administrar mediante aerosol nasal o inhalación. Tales composiciones se preparan de acuerdo con técnicas bien conocidas en la técnica de formulación farmacéutica y se pueden preparar como soluciones en solución salina, empleando alcohol bencílico u otros conservantes apropiados, promotores de absorción para mejorar la biodisponibilidad, fluorocarbonos y/u otros agentes solubilizantes o dispersantes conocidos en la técnica.

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

Los compuestos descritos en este documento pueden administrarse, por ejemplo, por inyección, intravenosa, intraarterial, subdermal, intraperitoneal, intramuscular o subcutánea; Oralmente, bucalmente, nasalmente, transmucosalmente, tópicamente, en una preparación oftálmica, o por inhalación, con una dosificación comprendida entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 100 mg / kg de peso corporal, alternativamente dosis entre 1 mg y 1000 mg / dosis, cada 4 A 120 horas, o de acuerdo con los requisitos del fármaco particular. Los métodos aquí

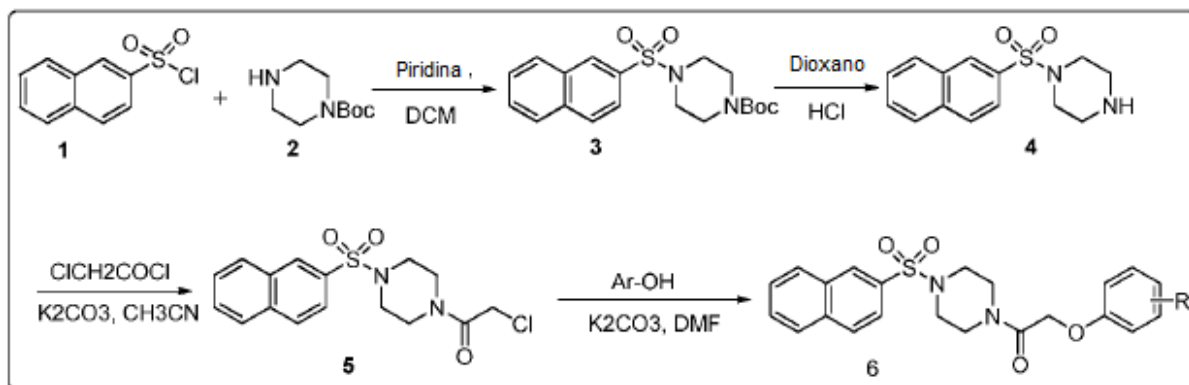
- contemplan la administración de una cantidad eficaz de compuesto o composición de compuesto para lograr el efecto deseado o declarado. Típicamente, las composiciones farmacéuticas de esta invención se administrarán de aproximadamente 1 a aproximadamente 6 veces al día o, alternativamente, como infusión continua. Dicha administración se puede usar como una terapia crónica o aguda. La cantidad de ingrediente activo que se puede combinar con los materiales portadores para producir una forma de dosificación única variará dependiendo del huésped tratado y del modo particular de administración. Una preparación típica contendrá de aproximadamente 5% a aproximadamente 95% de compuesto activo (p / p). Alternativamente, tales preparaciones contienen de aproximadamente 20% a aproximadamente 80% de compuesto activo.
- 5 Pueden ser necesarias dosis más bajas o más altas que las citadas anteriormente. La dosis específica y los regímenes de tratamiento para cualquier paciente particular dependerán de una variedad de factores, incluyendo la actividad del compuesto específico empleado, la edad, peso corporal, estado general de salud, sexo, dieta, tiempo de administración, velocidad de excreción, combinación de fármacos, la gravedad y el transcurso de la enfermedad, condición o síntomas, la disposición del paciente a la enfermedad, condición o síntomas, y el juicio del médico tratante.
- 10 Al mejorar la afección de un paciente, se puede administrar una dosis de mantenimiento de un compuesto, composición o combinación de esta invención, si es necesario. Posteriormente, la dosis o frecuencia de administración, o ambas, se pueden reducir, en función de los síntomas, hasta un nivel en el que se conserva la afección mejorada cuando los síntomas se han aliviado hasta el nivel deseado. Sin embargo, los pacientes pueden requerir tratamiento intermitente a largo plazo sobre cualquier reaparición de los síntomas de la enfermedad.
- 15 Selección y seguimiento de pacientes
- Los compuestos descritos en este documento pueden modular PKM2. De acuerdo con lo anterior, se puede seleccionar un paciente y/o sujeto para el tratamiento utilizando un compuesto descrito en este documento evaluando primero al paciente y/o sujeto para determinar si el sujeto necesita la modulación de PKM2 y si se determina que el sujeto está en necesidad de la modulación de PKM2, administrando entonces opcionalmente al
- 20 sujeto un compuesto descrito en este documento.
- Un sujeto puede ser evaluado como necesitando de modulación de PKM2 utilizando 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 nivel de PKM2 se evalúa en el cáncer.
- 25 Un paciente que recibe un compuesto descrito en este documento se puede controlar, por ejemplo, para mejorar la afección y/o los efectos adversos. La mejora de la afección de un paciente se puede evaluar, por ejemplo, controlando el crecimiento, la ausencia de crecimiento o la regresión del cáncer (por ejemplo, un tumor). En algunas realizaciones, el paciente se evalúa utilizando un ensayo radiológico o evaluación de parámetros hemolíticos.

Ejemplos

Ejemplo 1. Ensayo PKM2.

- 35 Procedimiento:
- Se diluyó la solución stock de la enzima PKM2 en solución reguladora de reacción
 - En primer lugar se adicionaron 2 μ L del compuesto en cada pozo y luego se adicionaron 180 μ L de la mezcla de reacción.
 - Se incubó la mezcla de reacción con el compuesto (sin ADP) durante 30 minutos a 4°C.
 - 40 • Las placas se reequilibraron a temperatura ambiente antes de adicionar 20 μ L de ADP para iniciar la reacción.
 - El progreso de la reacción se midió como cambios en la absorbancia a una longitud de onda de 340 nm a temperatura ambiente (25°C)
- Mezcla de reacción: PKM2 (50 ng/pozo), ADP (0.7 mM), PEP (0.15 mM), NADH (180 μ M), LDH (2 unidades) en solución reguladora de reacción
- 45 Solución reguladora de reacción: KCl 100 mM, Tris 50 mM pH 7.5, MgCl₂ 5 mM, DTT 1 mM, BSA al 0.03%.

Ejemplo 2. Compuestos y síntesis

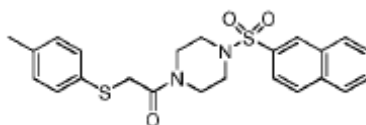
Esquema 2:

Procedimiento para el compuesto 3: En un matraz de fondo redondo de dos bocas, se cargaron *tert*-butil-piperazina-1-carboxilato (2) (0.0145 moles, 2.71 g, 1.1 eq) y cloruro de 2-naftaleno sulfonilo (1) (0.0132 moles, 3.0 g, 1 eq) en DCM (40 mL). Se adicionó lentamente trietil amina (0.0396 moles, 4.01 g, 3.0 eq) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. Después de la terminación de la reacción, se adicionó HCl diluido (10 mL) y se extrajo con DCM (2x20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (15 mL) y solución de salmuera (1x20 mL). La capa orgánica resultante se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. Se obtuvo el producto (3) en bruto como un sólido de color blanco (4.5 g, 90.36%) que se llevó a la siguiente etapa sin purificación.

Procedimiento para el compuesto 4: En un matraz de fondo redondo de dos bocas, el compuesto 3 (*tert*-butil-4-(2-(4-naftaleno-2-ilsulfonil) piperazina-1-carboxilato (0.0119 moles, 4.5 g, 1 eq)) se recogió en 1,4-dioxano saturado con HCl (30 mL). La mezcla resultante se agitó durante una noche. Después de la terminación del material de partida se eliminó 1,4-dioxano a presión reducida para obtener un material sólido. El sólido obtenido se lavó con acetato de etilo y se secó completamente para obtener el material (4) diana como un sólido de color blanco (3.7 g, 99.19%). El compuesto 4 se llevó a la siguiente etapa sin purificación.

Procedimiento para el compuesto 5: El compuesto 4 (1.5 g, 4.0 mmol) como su sal clorhidrato se recogió en acetonitrilo (30 mL) y se adicionó K₂CO₃ (1.32 g, 8.0 mmol, 2 eq.) a temperatura ambiente. Se adicionó cloruro de cloroacetilo (0.81 g, 6.0 mmol, 1.5 eq.) a la mezcla de reacción lentamente a 0°C, y la reacción se calentó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se controló por TLC y después de su terminación, la reacción se inactivó con agua y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (2x25 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y agua y se secó sobre sulfato de sodio. El solvente se evaporó y el compuesto (5) se purificó por recristalización (hexano) para proporcionar el compuesto base como un sólido de color blanco (1.6 g, 94.67%).

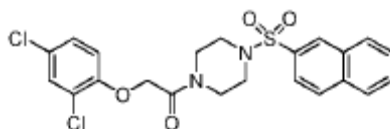
1-(4-(Naftalen-2-ilsulfonil) piperazin-1-il)-2-(*p*-toliltio)etanona:



Se agitaron tiofenol (100 mg, 0.85 mmol), 2-cloro-1-(4-(naftalen-2-ilsulfonil)piperazin-1-il) etanona (compuesto 5, 0.3 g, 0.85 mmol) y carbonato de potasio anhidro (0.293 g, 2.125 mmol) durante una noche en acetonitrilo seco (20 mL). A continuación, la mezcla se agitó en un gran volumen de agua y la solución se extrajo con éter. El fenol sin reaccionar se eliminó con solución 1N de NaOH fría. El extracto de éter se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía de columna para producir el compuesto base en rendimiento cuantitativo.

¹H RMN (DMSO-d₆, 500 MHz): 2.18 (s, 3H), 2.91-3.02 (m, 4H), 3.52-3.62 (m, 4H), 3.82 (s, 2H), 6.85 (d, 2H), 7.02 (d, 2H), 7.73-7.79 (m, 3H), 8.13 (d, 1H), 8.21 (m, 2H), 8.44 (s, 1H). MS (ESI): 441.1 (M+1).

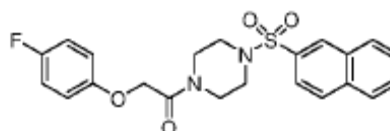
2-(2,4-Diclorofenoxi)-1-(4-(naftalen-2-ilsulfonil)piperazin-1-il)etanona:



Se agitaron 2,4-dicloro fenol (138 mg, 0.85 mmol), 2-cloro-1-(4-(naftalen-2-ilsulfonil)piperazin-1-il)etanona (compuesto 5, 0.3 g, 0.85 mmol) y carbonato de potasio anhidro (0.293 g, 2.125 mmol) durante una noche en acetonitrilo seco (20 mL). La mezcla se vertió en un gran volumen de agua y la solución se extrajo con éter dietílico. El fenol sin reaccionar se eliminó con solución 1N de NaOH fría. El extracto de éter se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía de columna para producir el compuesto base (350 mg, 87.5% de rendimiento) como un sólido de color blanco crema.

¹H RMN (DMSO-d₆, 500 MHz): 2.94-3.04 (m, 4H), 3.52-3.58 (m, 4H), 3.91 (s, 2H), 6.95 (d, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.73-7.79 (m, 3H), 8.13 (d, 1H), 8.21 (dd, 2H), 8.43 (s, 1H). MS (ESI): 479.2 (M+).

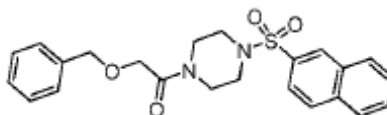
2-(4-fluorofenoxi)-1-(4-(naftalen-2-ilsulfonil) piperazin-1-il)etanona:



Se agitaron 4-fluoro fenol (95.32 mg, 0.85 mmol), 2-cloro-1-(4-(naftalen-2-ilsulfonil)piperazin-1-il)etanona (compuesto 5, 0.3 g, 0.85 mmol) y carbonato de potasio anhidro (0.293 g, 2.125 mmol), durante una noche en acetonitrilo seco (20 mL). La mezcla se vertió en un gran volumen de agua y la solución se extrajo con éter. El fenol sin reaccionar se eliminó con solución 1N de NaOH fría. El extracto de éter se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía de columna para producir el compuesto base (340 mg, 94.44% de rendimiento) como un sólido de color blanco crema.

¹H RMN (DMSO-d₆, 500 MHz): 2.91-3.02 (m, 4H), 3.52-3.59 (m, 4H), 4.77 (s, 2H), 6.81 (d, 2H), 6.98 (d, 2H), 7.71-7.79 (m, 3H), 8.11 (d, 1H), 8.21 (dd, 2H), 8.42 (s, 1H). MS (ESI): 429.2 (M+1).

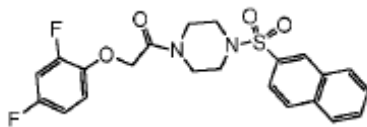
2-(Benciloxi)-1-(4-(naftalen-2-ilsulfonil) piperazin-1-il)etanona:



A una suspensión de hidruro de sodio (35.88 mg, 60 por ciento en aceite) en THF seco (20 mL) se enfrió a 0°C bajo atmósfera de nitrógeno, se le adicionó gota a gota una solución de alcohol bencílico (0.09 g, 0.717 mmol) en THF (1mL) a la mezcla durante 25 minutos, y la mezcla se llevó a temperatura ambiente y se agitó, durante 2 h. La reacción se enfrió de nuevo a 0°C, a la que se le adicionó gota a gota una solución de 2-cloro-1-(4-(naftalen-2-ilsulfonil) piperazin-1-il)etanona (compuesto 5) en THF (20 mL) durante 30 minutos. Después de agitar durante una noche a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en agua helada y se extrajo con acetato de etilo (2X10 mL). La capa orgánica se lavó con solución de salmuera y a continuación, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el solvente se separó por destilación a presión reducida. El producto en bruto resultante se purificó por cromatografía de columna en sílica gel (hexano:acetato de etilo: 1:1) para obtener el producto base (60 mg, 24%) como un sólido de color blanco crema.

¹H RMN (DMSO-d₆, 500 MHz): 2.96 (m, 4H), 3.48-3.57 (m, 4H), 4.11 (s, 2H), 4.39 (s, 2H), 7.21 (m, 5H), 7.72-7.78 (m, 3H), 8.12 (d, 1H), 8.21 (dd, 2H), 8.41 (s, 1H). MS (ESI): 425.2 (M+1).

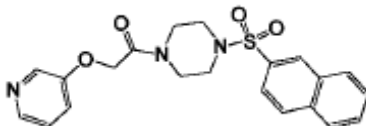
2-(2,4-Difluorofenoxi)-1-(4-(naftalen-2-ilsulfonil)piperazin-1-il)etanona:



Se agitaron 2,4-difluoro fenol (110 mg, 0.85 mmol), 2-cloro-1-(4-(naftalen-2-ilsulfonil)piperazin-1-il)etanona (compuesto 5, 0.3 g, 0.85 mmol) y carbonato de potasio anhidro (0.352 g, 2.55 mmol), durante una noche en acetonitrilo seco (20 mL). La mezcla se vertió en un gran volumen de agua y la solución se extrajo con éter. El fenol sin reaccionar se eliminó con solución 1N de NaOH fría. El extracto de éter se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por recristalización para producir el compuesto base (280 mg, 73.87% de rendimiento) como un sólido de color blanco crema.

^1H RMN (DMSO- d_6 , 500 MHz): 2.97-3.04 (m, 4H), 3.52-3.58 (m, 4H), 4.82 (s, 2H), 6.84 (m, 1H), 6.98 (m, 1H), 7.15 (m, 1H), 7.68-7.78 (m, 3H), 8.11 (d, 1H), 8.21 (dd, 2H), 8.41 (s, 1H). MS (ESI): 447.1 (M+1).

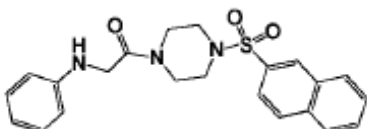
1-(4-(Naftalen-2-ilsulfonil)piperazin-1-il)-2-(piridin-3-iloxi)etanona:



Se agitaron 3-hidroxi piridina (97 mg, 1.02 mmol), 2-cloro-1-(4-(naftalen-2-ilsulfonil)piperazin-1-il)etanona (compuesto 5, 0.3 g, 0.85 mmol) y carbonato de potasio anhidro (0.352 g, 2.55 mmol), durante una noche en acetonitrilo seco (20 mL). La mezcla se vertió en un gran volumen de agua y la solución se extrajo con éter. El fenol sin reaccionar se eliminó con solución 1N de NaOH fría. El extracto de éter se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por recristalización para producir el compuesto base (40 mg, 11.46% de rendimiento) como un sólido de color blanco crema. También se recuperó 60 % del material de partida sin reaccionar a partir de la reacción.

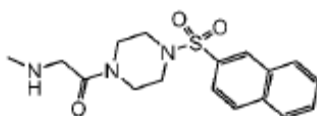
^1H RMN (DMSO- d_6 , 500 MHz): 3.04 (m, 4H), 3.56 (m, 4H), 4.84 (s, 2H), 7.22 (m, 2H), 7.72-7.81 (m, 3H), 8.11 (m, 2H), 8.21 (m, 3H), 8.16 (s, 1H). MS (ESI): 412.2 (M+1).

1-(4-(Naftalen-2-ilsulfonil) piperazin-1-il)-2-(fenilamino)etanona:



Una solución agitada de anilina (15.3 g, 0.16 mol) y di-isopropil etilamina (DIEA, 56 mL, 0.33 mol) en acetonitrilo (120 mL) se calienta a 60°C y se adiciona gota a gota 2-cloro-1-(4-(naftalen-2-ilsulfonil)piperazin-1-il)etanona (compuesto 5, 0.3 g, 0.85 mmol). La mezcla de reacción se mantiene agitando a esta temperatura, durante otras 3 h y a continuación, se evapora a sequedad. Se adiciona agua al residuo, y se extrajo con acetato de etilo (2x30 mL). El extracto orgánico se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto en bruto resultante se purificó por cromatografía de columna en sílica gel (hexano:acetato de etilo:3:7) para obtener el compuesto base (300 mg, 76.53%) como un sólido de color blanco crema. ^1H RMN (DMSO- d_6 , 500 MHz): 2.98 (m, 4H), 3.58 (m, 4H), 3.81 (s, 2H), 6.44 (t, 1H), 6.53 (d, 2H), 6.98 (m, 2H), 7.68-7.78 (m, 3H), 8.11 (d, 1H), 8.21 (dd, 2H), 8.42 (s, 1H). MS (ESI): 410.2 (M+1).

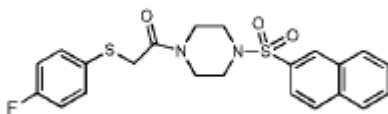
2-(Metilamino)-1-(4-(naftalen-2-ilsulfonil) piperazin-1-il)etanona:



- 5 A una solución agitada de 2-cloro-1-(4-(naftalen-2-ilsulfonil)piperazin-1-il)etanona (compuesto 5, 0.1 g, 0.85 mmol) en THF (10 mL) se le adicionó diisopropiletilamina (81 mg, 0.62 mmol) a 0°C seguido de solución de metilamina (solución al 30%, 10 mL). La mezcla de reacción se dejó agitar durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en un gran volumen de agua (50 mL) y la solución se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico combinado se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía de columna para obtener el compuesto base (20.0 mg, 22.90% de rendimiento) como un sólido de color blanco crema.

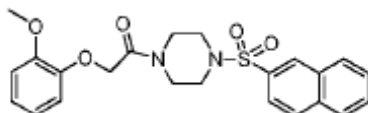
¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz): 2.52 (s, 3H), 3.14 (m, 4H), 3.46 (m, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.72 (m, 2H), 7.62-7.76 (m, 3H), 7.97 (d, 1H), 8.01 (dd, 2H), 8.37 (s, 1H). MS (ESI): 348.1 (M+1).

- 10 2-(4-fluorofeniltio)-1-(4-(naftalen-2-ilsulfonil)piperazin-1-il)etanona:



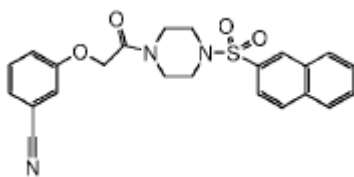
¹H RMN (DMSO-d₆, 500 MHz): 2.89-2.98 (m, 4H), 3.57 (m, 4H), 3.86 (s, 2H), 6.98 (t, 2H), 7.22 (m, 2H), 7.72-7.79 (m, 3H), 8.12 (d, 1H), 8.20 (dd, 2H), 8.44 (s, 1H). MS (ESI): 445.1 (M+1).

2-(2-metoxifenoxi)-1-(4-(naftalen-2-ilsulfonil)piperazin-1-il)etanona:

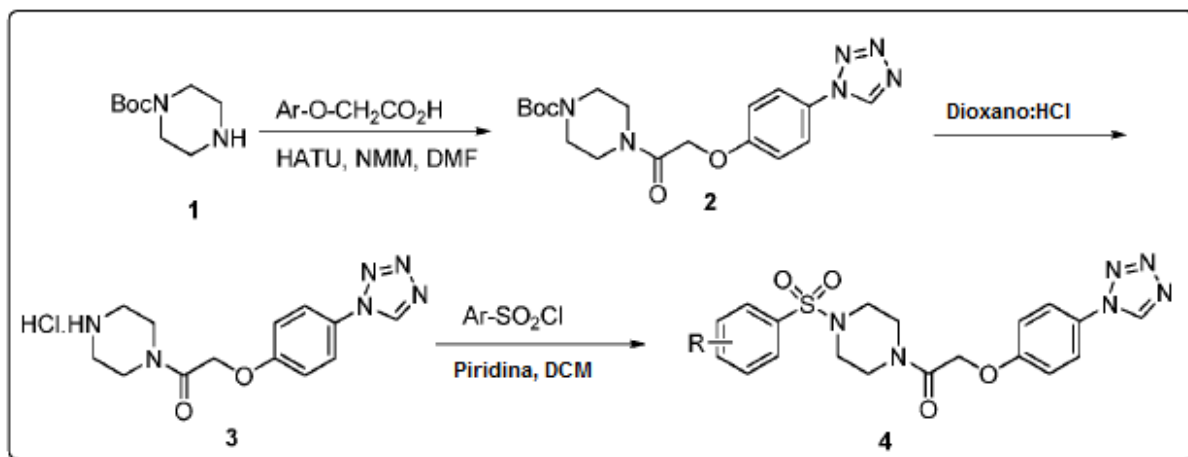


- 15 Para esta síntesis, se siguió un procedimiento similar al anterior, excepto que se utilizó 2-metoxi fenol en lugar de 2,4-diclorofenol.
- ¹H RMN (DMSO-d₆, 500 MHz): 2.98 (m, 4H), 3.57 (m, 4H), 3.63 (s, 3H), 4.67 (s, 2H), 6.69-6.84 (m, 4H), 7.71-7.79 (m, 3H), 8.12 (d, 1H), 8.20 (dd, 2H), 8.44 (s, 1H). MS (ESI): 441.2 (M+1).

- 20 3-(2-(4-(naftalen-2-ilsulfonil)piperazin-1-il)-2-oxoetoxi)benzonitrilo:



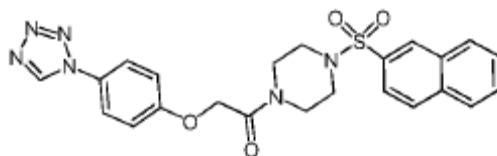
¹H RMN (DMSO-d₆, 500 MHz): 2.98-3.04 (m, 4H), 3.56 (m, 4H), 4.83 (s, 2H), 7.19 (dd, 1H), 7.36 (m, 3H), 7.77 (m, 3H), 8.12 (d, 1H), 8.20 (dd, 2H), 8.45 (s, 1H). MS (ESI): 436.2 (M+1).

Esquema 3:

Procedimiento para el compuesto 2: En un matraz de fondo redondo de dos bocas, se cargaron tert-butilpiperazina-1- carboxilato (17.0 mmoles, 3.25 g, 1.1 eq) (1) y ácido 2-(4-(1*H*-terazol-1-il) fenoxi) acético (15.0 mmoles, 3.5 g, 1 eq) en DCM (70 mL). Se adicionaron DIPEA (10.27 g, 75 mmoles, 5 eq) y HATU (12.0 g, 30.0 mmoles, 2 eq) a la mezcla de reacción. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente, durante una noche. Después de la terminación de la reacción, se adicionó agua (10 mL) y se extrajo con DCM (2x30 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto (2) en bruto se purificó por cromatografía de columna para obtener el compuesto base (4.8 g, 77.79%) como un sólido de color blanco.

Procedimiento para el compuesto 3: En un matraz de fondo redondo de dos bocas con tert-butil-4-(2-(4-(1*H*-terazol-1-il) fenoxi) acetil)piperazina-1-carboxilato (3, 12.0 mmoles, 4.8 g, 1 eq) en este, se adicionó 1,4-dioxano-HCl (20% sol, 50 mL). La mezcla resultante se agitó durante una noche. Después del consumo completo del material de partida, se eliminó 1,4-dioxano a presión reducida y se obtuvo un producto sólido en bruto. El material (3) en bruto se lavó con hexano y se secó bien para obtener el material diana (0.32 g, 95%) como un sólido de color amarillo claro.

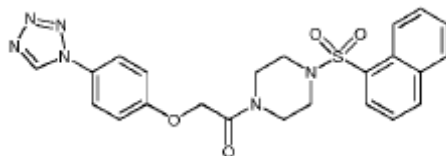
2-(4-(1*H*-terazol-1-il)fenoxi)-1-(4-(naftalen-2-ilsulfonil)piperazin-1-il) etanona :



En un matraz de fondo redondo de dos bocas clorhidrato de 2-(4-(1*H*-terazol-1-il) fenoxi)-1-(piperazina-1-il) etanona (compuesto 3, 0.882 mmoles, 0.286 g, 1 eq) y cloruro de 2-naftaleno sulfonilo (0.882 mmoles, 0.2 g, 1 eq) se cargaron en DCM (20 mL). Se adicionó gota a gota TEA (2.646 moles, 0.267 g, 3 eq) a la mezcla de reacción durante un periodo de 10 min a 0°C. La mezcla resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente y se controló por TLC. Después de la terminación de la reacción, se adicionó agua (10 mL) y se extrajo con DCM (2x20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1x20 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía de columna (sílica gel 60-120, 3:7, acetato de etilo/hexano) para obtener el compuesto base (0.300 g, 71.09%) como un sólido de color blanco crema.

¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz): 3.08 (m, 4H), 3.54 (m, 4H), 4.69 (s, 2H), 6.99 (d, 2H), 7.41 (d, 2H), 7.42-7.51 (m, 3H), 7.85 (d, 1H), 7.98 (m, 2H), 8.29 (s, 2H), 8.79 (s, 1H). MS (ESI): 479.1 (M+1).

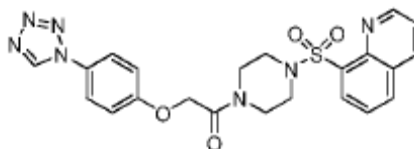
2-(4-(1*H*-terazol-1-il)fenoxi)-1-(4-(naftalen-1-ilsulfonil)piperazin-1-il) etanona:



En un matraz de fondo redondo de dos bocas, se cargaron 2-(4-(1*H*-terazol-1-il) fenoxi)-1-(piperazina-1-il) etanona clorhidrato (compuesto 3, 0.882 mmoles, 0.286 g, 1 eq) y cloruro de 1-naftaleno sulfonilo (0.882 mmoles, 0.2 g, 1 eq) en DCM (20 mL). Se adicionó gota a gota TEA (2.646 moles, 0.267 g, 3 eq) a la mezcla de reacción durante un periodo de 10 min a 0°C. La mezcla resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente y se controló por TLC. Después de la terminación de la reacción, se adicionó agua (10 mL) y se extrajo con DCM (2x20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1x20 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía de columna (sílica gel 60-120, 3:7, acetato de etilo/hexano) para obtener el compuesto base (0.300 g, 71.09%) como sólido de color blanco crema.

- 5 ¹H RMN (DMSO-d₆, 500 MHz): 3.03-3.19 (m, 4H), 3.51 (m, 4H), 4.87 (s, 2H), 7.03 (d, 2H), 7.71-7.79 (m, 5H), 8.16 (dd, 2H), 8.35 (d, 1H), 8.71 (d, 1H), 9.97 (s, 1H). MS (ESI): 479.2 (M+1).

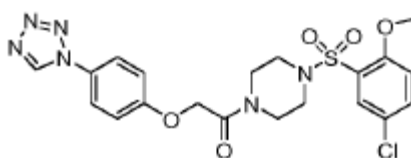
2-(4-(1*H*-tetrazol-1-il)fenoxi)-1-(4-(quinolin-8-ilsulfonil)piperazin-1-il) etanona:



- 15 La síntesis del compuesto base se realizó siguiendo un procedimiento similar descrito anteriormente excepto que el cloruro de sulfonilo tomado aquí es cloruro de 8-quinolina sulfonilo (1.3 mmoles, 0.3 g, 1 eq) en lugar de cloruro de 1-naftaleno sulfonilo. El producto en bruto se purificó mediante el lavado con éter y n-hexano para obtener el compuesto base (0.250 g, 39.68%) como un sólido de color blanco crema.

¹H RMN (DMSO-d₆, 500 MHz): 3.33-3.41 (m, 4H), 3.51 (m, 4H), 4.91 (s, 2H), 7.09 (d, 2H), 7.71-7.81 (m, 4H), 8.33 (d, 2H), 8.40 (d, 1H), 8.58 (d, 1H), 9.09 (d, 1H), 9.97 (s, 1H). MS (ESI): 480.2 (M+1).

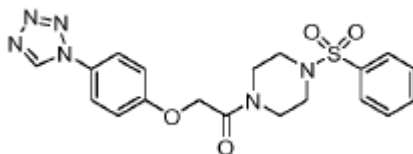
- 20 2-(4-(1*H*-tetrazol-1-il)fenoxi)-1-(4-(5-cloro-2-metoxifenilsulfonil) piperazin-1-il) etanona:



- 25 La síntesis del compuesto base se realizó siguiendo un procedimiento similar al descrito anteriormente excepto que el cloruro de sulfonilo tomado aquí es cloruro de 2-metoxi-5-cloro benceno sulfonilo (0.9 mmoles, 0.22 g,) en lugar de cloruro de 1-naftaleno sulfonilo. El producto en bruto se purificó mediante el lavado con éter y n-hexano para obtener el compuesto base (0.250 g 55.55%) como un sólido de color blanco crema.

¹H RMN (DMSO-d₆, 500 MHz): 3.18-3.21 (m, 4H), 3.51 (m, 4H), 3.92 (s, 3H), 4.98 (s, 2H), 7.15 (d, 2H), 7.32 (d, 1H), 7.72 (m, 2H), 7.78 (d, 2H), 9.98 (s, 1H). MS (ESI): 493.0 (M+1).

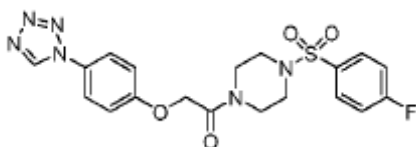
2-(4-(1*H*-tetrazol-1-il)fenoxi)-1-(4-(fenilsulfonil)piperazin-1-il)etanona:



- 5 La síntesis del compuesto base se llevó a cabo siguiendo un procedimiento similar al descrito anteriormente excepto que el cloruro de sulfonilo tomado aquí es cloruro de benzenosulfonilo (0.9 mmoles, 0.163 g, 1 eq) en lugar de cloruro de 1-naftaleno sulfonilo, cloruro de benzenosulfonilo (0.9 mmoles, 0.163 g, 1 eq). El producto en bruto se purificó mediante el lavado con éter y n-hexano para obtener el compuesto base (0.290 g 73.23%) como sólido de color blanco crema.

^1H RMN (DMSO- d_6 , 500 MHz): 2.95 (m, 4H), 3.57 (m, 4H), 4.96 (s, 2H), 7.12 (d, 2H), 7.64-7.78 (m, 1H), 9.97 (s, 1H). MS (ESI): 429.0 (M+1).

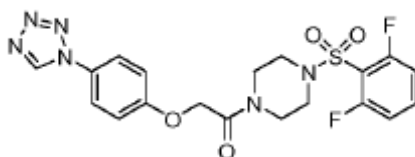
2-(4-(1H-tetrazol-1-il)fenoxi)-1-(4-(4-fluorofenilsulfonil)piperazin-1-il) etanona:



- 10 La síntesis del compuesto base se llevó a cabo siguiendo un procedimiento similar al descrito anteriormente excepto que el cloruro de sulfonilo tomado aquí es cloruro de 4-fluoro benceno sulfonilo (0.9 mmoles, 0.180 g) en lugar de cloruro de 1-naftaleno sulfonilo. El producto en bruto se purificó mediante el lavado con éter y n-hexano para obtener el compuesto base (0.280 g 67.96%) como sólido de color blanco crema.

- 15 ^1H RMN (DMSO- d_6 , 500 MHz): 2.95 (m, 4H), 3.56 (m, 4H), 4.89 (s, 2H), 7.08 (d, 2H), 7.43 (m, 2H), 7.73 (m, 2H), 7.81 (m, 2H), 9.87 (s, 1H). MS (ESI): 447.1 (M+1).

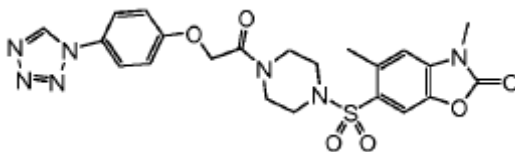
2-(4-(1H-tetrazol-1-il)fenoxi)-1-(4-(2,6-difluorofenilsulfonil)piperazin-1-il) etanona:



- 20 La síntesis del compuesto base se llevó a cabo siguiendo un procedimiento similar al descrito anteriormente excepto que el cloruro de sulfonilo tomado aquí es cloruro de 2,6-difluoro benceno sulfonilo (0.9 mmoles, 0.196 g, 1 eq) en lugar de cloruro de 1-naftaleno sulfonilo. El producto en bruto se purificó mediante el lavado con éter y n-hexano para obtener el compuesto base (0.220 g 52.38%) como sólido de color blanco crema.

^1H RMN (DMSO- d_6 , 500 MHz): 3.12-3.22 (m, 4H), 3.40 (m, 4H), 4.96 (s, 2H), 7.12 (d, 2H), 7.37 (t, 2H), 7.77 (d, 2H), 7.79 (m, 1H), 9.97 (s, 1H). MS (ESI): 447.1 (M+1).

- 25 6-(4-(2-(4-(1H-tetrazol-1-il)fenoxi)acetil)piperazin-1-ilsulfonil)-3,5-dimetil benzo[d]oxazol-2(3H)-ona:

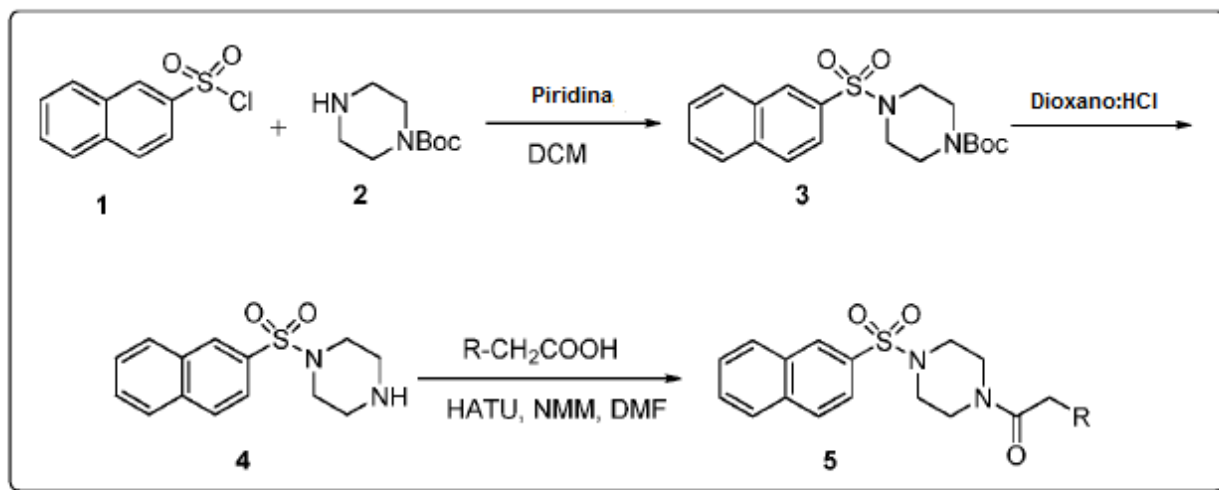


La síntesis del compuesto base se llevó a cabo siguiendo un procedimiento similar al descrito anteriormente excepto que el cloruro de sulfonilo tomado aquí es cloruro de 3,5-dimetil-2-oxo-2,3-dihidrobencodioxazol-6-sulfonilo (0.9

mmoles, 0.22 g) en lugar de cloruro de 1-naftaleno sulfonilo. El producto en bruto se purificó mediante el lavado con éter y n-hexano para obtener el compuesto base (0.08 g 48.0%) como sólido de color blanco crema. ^1H RMN (DMSO- d_6 , 500 MHz): 2.62 (s, 3H), 3.06-3.18 (m, 4H), 3.39 (s, 3H), 3.56 (m, 4H), 4.96 (s, 2H), 7.17 (d, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.79 (d, 2H). MS (ESI): 514.1 (M+1).

5

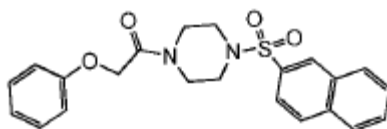
Esquema 4:



Procedimiento general para el compuesto 3: En un matraz de fondo redondo de dos bocas, se cargaron *tert*-butilpiperazina-1-carboxilato (2) (5.3680 moles, 1.000 g) y cloruro de 2-naftaleno sulfonilo (1) (5.905 moles, 1.338 g) en DCM (20 mL). Se adicionó lentamente piridina (13.417 moles, 1.08 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. Después de la terminación de la reacción, se adicionó HCl diluido (10 mL) y se extrajo con DCM (2x20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (15 mL) y solución de salmuera (1x20 mL). La capa orgánica resultante se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida. El producto (3) en bruto se obtuvo como un sólido de color blanco (1.800 g, 89.10%).

Procedimiento general para el compuesto 4: En un matraz de fondo redondo de dos bocas se llevó *tert*-butil-4-(2-(4-(naftaleno-2-ilsulfonil) piperazina-1-carboxilato (3) (0.0047 moles, 1.800 g) y se adicionó a este 1,4-dioxano-HCl (30 mL). La mezcla resultante se agitó durante una noche. Después del consumo completo del material de partida como se indica por TLC, se eliminó 1,4-dioxano a presión reducida y se obtuvo un material sólido. El material (4) en bruto se lavó con acetato de etilo y se secó bien para obtener el material diana como un sólido de color blanco (1.400 g, 93.95%).

1-(4-(naftalen-2-ilsulfonil)piperazin-1-il)-2-fenoxietanona:

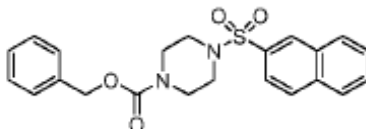


En un matraz de fondo redondo de dos bocas, se cargaron clorhidrato de 1-(naftaleno-2-il-sulfonilo) piperazina (compuesto 4, 0.639 moles, 0.200 g) y cloruro de 2-fenoxiacetilo (0.639 moles, 0.109 g) en DCM (20 mL). Se adicionó lentamente TEA (2.557 moles, 0.258 g) al matraz de reacción. La mezcla resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. Después de la terminación de la reacción, se adicionó agua (10 mL) y se extrajo con DCM (2x20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1x20 mL), se secó sobre Na_2SO_4 y se

concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía de columna (sílica gel 60-120, 4:6, acetato de etilo/hexano) para obtener el compuesto base (0.200 g, 76.33%).

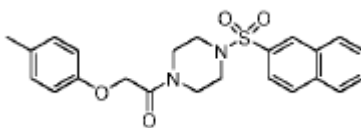
^1H RMN (DMSO- d_6 , 500 MHz): 2.95 (m, 4H), 3.57 (m, 4H), 4.72 (s, 2H), 6.80 (m, 3H), 7.15 (m, 2H), 7.75 (m, 3H), 8.09 (d, 1H), 8.20 (m, 2H), 8.42 (s, 1H). MS (ESI): 411.1 (M+1).

5 4-(naftalen-2-ilsulfonil)piperazina-1-carboxilato de bencilo:



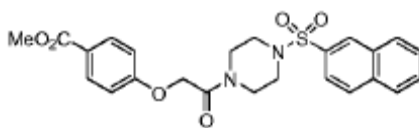
10 En un matraz de fondo redondo de dos bocas, se cargaron clorhidrato de 1-(naftaleno-2-ilsulfonil) piperazina (compuesto 4, 0.72 mmoles, 0.200 g) y piridina (7.22 mmoles, 2 mL) en DCM (20 mL) a 0°C. Se adicionó lentamente CBZCl (1.08 mmoles, 0.30 g) a la misma temperatura y a continuación, la mezcla de reacción se dejó agitar, durante
15 3 h a temperatura ambiente. Después de la terminación de la reacción, se adicionó agua (10 mL) y se extrajo con DCM (2x20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1x20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía de columna (sílica gel 60-120, MeOH/DCM) para obtener el compuesto base (0.150 g, 50.6%) como un sólido de color blanco crema. ^1H RMN (DMSO- d_6 , 500 MHz): 2.95 (m, 4H), 3.51 (m, 4H), 4.99 (s, 2H), 7.24 (m, 4H), 7.74 (m, 3H), 8.09 (d, 1H), 8.20 (m, 2H), 8.42 (s, 1H). MS (ESI): 423.2 (M+Na).

1-(4-(Naftalen-2-ilsulfonil)piperazin-1-il)-2-(p-toliloxi)etanona:



20 A una solución agitada de 2-cloro-1-(4-(naftalen-2-ilsulfonil)piperazin-1-il) etanona (compuesto 4, 0.2 g, 0.64 mmol) y ácido 2-(p-toliloxi)acético (106 mg, 0.64 mmol) en DCM seca (20 mL), se adicionó DIPEA (495 mg, 3.86 mmol) seguido de HATU (486 mg, 1.27 mmol) a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. A continuación, la mezcla se diluyó con DCM y se lavó con agua (2x10 mL) y salmuera (2x10 mL). El extracto orgánico se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía de columna para producir el compuesto base (0.21 g, 77.5%) como un sólido de color blanco crema. ^1H RMN (DMSO- d_6 , 500 MHz): 2.16 (s, 3H), 2.95-3.04 (m, 4H), 3.57 (m, 4H), 4.63 (s, 2H), 6.65 (d, 2H), 6.92 (d, 2H), 7.73-7.79 (m, 3H), 8.11 (d, 1H), 8.21 (dd, 2H), 8.42 (s, 1H). MS (ESI): 424.1 (M+1).

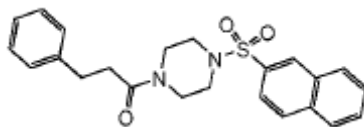
4-(2-(4-(naftalen-2-ilsulfonil)piperazin-1-il)-2-oxoetoxi)benzoato de metilo:



30 A una solución agitada de 2-cloro-1-(4-(naftalen-2-il-sulfonilo)piperazin-1-il) etanona (compuesto 4, 0.2 g, 0.64 mmol) y ácido 2-(4-(metoxycarbonil)fenoxy)acético (134 mg, 0.64 mmol) llevada en DCM seca (20 mL), se adicionó DIPEA (495 mg, 3.86 mmol) seguido de HATU (486 mg, 1.27 mmol) a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. A continuación, la mezcla se diluyó con DCM se lavó con agua (2x10 mL) y salmuera (2x10 mL). El extracto orgánico se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía de columna para producir el compuesto base (0.189 g, 63.21%) como un sólido de color blanco crema.

35 ^1H RMN (DMSO- d_6 , 500 MHz): 2.95-3.04 (m, 4H), 3.57 (m, 4H), 3.89 (s, 3H), 4.86 (s, 2H), 6.92 (d, 2H), 7.71-7.81 (m, 3H), 8.11 (d, 1H), 8.21 (dd, 2H), 8.42 (s, 1H). MS (ESI): 424.1 (M+1).

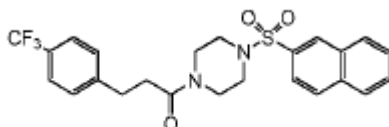
1-(4-(Naftalen-2-ilsulfonil) piperazin-1-il)-3-fenilpropan-1-ona:



- 5 A una solución agitada de 2-cloro-1-(4-(naftalen-2-ilsulfonil)piperazin-1-il) etanona (compuesto 4, 0.208 g, 0.66 mmol) y ácido 3-fenilpropanoico (100 mg, 0.66 mmol) llevado en DCM seca (30 mL), se le adicionó DIPEA (430 mg, 3.32 mmol) seguido de HATU (504 mg, 1.33 mmol) a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. A continuación, la mezcla se diluyó con DCM se lavó con agua (2x10 mL) y salmuera (2x10 mL). El extracto orgánico se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía de columna para producir el compuesto base (0.225 g, 82.72%) como sólido.

^1H RMN (DMSO- d_6 , 500 MHz): 2.95-3.04 (m, 4H), 3.57 (m, 4H), 3.89 (s, 3H), 4.86 (s, 2H), 6.92 (d, 2H), 7.71-7.81 (m, 3H), 8.11 (d, 1H), 8.21 (dd, 2H), 8.42 (s, 1H). MS (ESI): 424.1 (M+1).

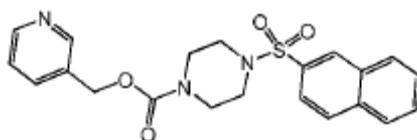
- 10 1-(4-(Naftalen-2-ilsulfonil)piperazin-1-il)-3-(4-(trifluorometil) fenil) propan-1-ona:



- 15 A una solución agitada de 2-cloro-1-(4-(naftalen-2-ilsulfonil)piperazin-1-il) etanona (compuesto 4, 0.086 g, 0.27 mmol) y ácido 3-(4-(trifluorometil)fenil)propanoico (60 mg, 0.27 mmol) llevado en DCM seca (20 mL), se le adicionó DIPEA (72 mg, 1.37 mmol) seguido de HATU (208 mg, 0.55 mmol) a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. A continuación, la mezcla se diluyó con DCM se lavó con agua (2x10 mL) y salmuera (2x10 mL). El extracto orgánico se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía de columna para producir el compuesto base (0.118 g, 90.07%) como sólido.

^1H RMN (DMSO- d_6 , 500 MHz): 2.60 (t, 2H), 2.79 (t, 2H), 2.96 (m, 4H), 3.55 (m, 4H), 7.38 (d, 2H), 7.55 (d, 2H), 7.77 (m, 3H), 8.09 (d, 1H), 8.20 (dd, 2H), 8.42 (s, 1H). MS (ESI): 477.2 (M+1).

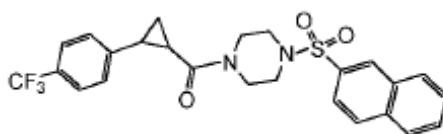
- 20 Piridin-3-ilmetil 4-(naftalen-2-ilsulfonil) piperazina-1-carboxilato:



- 25 A una solución agitada de 2-cloro-1-(4-(naftalen-2-ilsulfonil)piperazin-1-il) etanona (compuesto 4, 0.250 g, 0.905 mmol) y piridin-3-il-metanol (98 mg, 0.905 mmol) llevado en DCM seca (10 mL), se adicionó trifosgeno (294 mg, 0.99 mmol) a 0°C y se dejó agitar a temperatura ambiente, durante 3 h. A continuación, la mezcla se diluyó con DCM se lavó con agua (2x10 mL) y salmuera (2x10 mL). El extracto orgánico se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía de columna para producir el compuesto base (0.109 g, 30.27%) como un sólido.

^1H RMN (DMSO- d_6 , 500 MHz): 2.98 (m, 4H), 3.51 (m, 4H), 5.01 (s, 2H), 7.32 (m, 1H), 7.71-7.79 (m, 4H), 8.11 (d, 1H), 8.21 (dd, 2H), 8.42 (s, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.12 (s, 1H). MS (ESI): 412.1 (M+1).

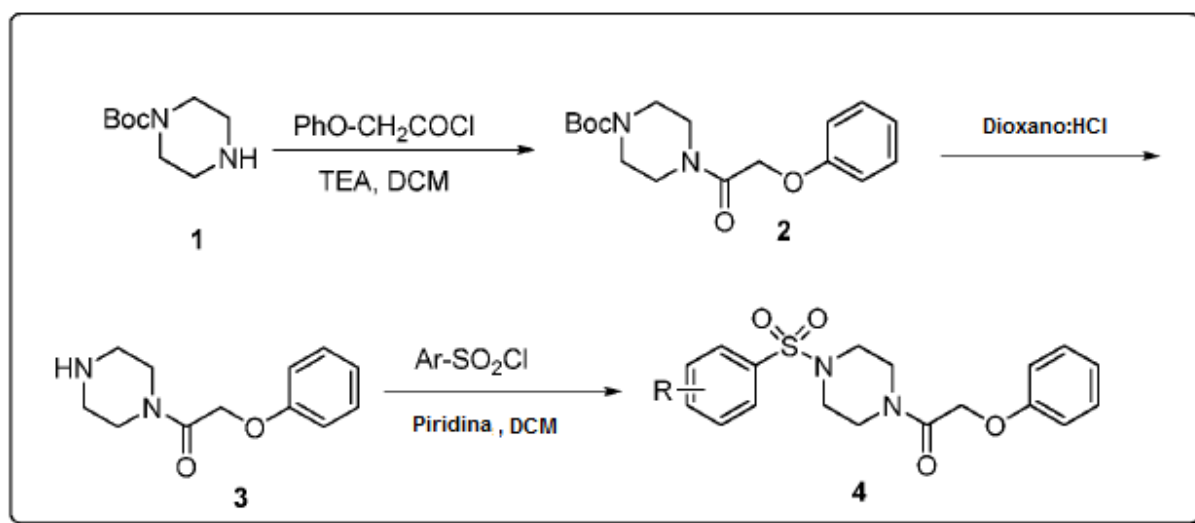
- 30 (4-(naftalen-2-ilsulfonil) piperazin-1-il)(2-(4-(trifluorometil) fenil) ciclopropil) metanona:



5 A una solución agitada de 2-cloro-1-(4-(naftalen-2-ilsulfonil)piperazin-1-il) etanona (compuesto 4, 0.086 g, 0.27 mmol) y ácido 3-(4-(trifluorometil)fenil)propanoico (60 mg, 0.27 mmol) en DCM seca (20 mL), se adicionó DIPEA (72 mg, 1.37 mmol) seguido de HATU (208 mg, 0.55 mmol) a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. A continuación, la mezcla se diluyó con DCM se lavó con agua (2x10 mL) y salmuera (2x10 mL). El extracto orgánico se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía de columna para producir el compuesto base AGI-604 (0.118 g, 90.07%) como sólido.

^1H RMN (DMSO- d_6 , 500 MHz): 1.21 (m, 1H), 1.36 (m, 1H), 2.35 (m, 2H), 2.95-3.04 (m, 4H), 3.53-3.78 (m, 4H), 7.33 (d, 2H), 7.58 (d, 2H), 7.50-7.59 (m, 3H), 8.11 (d, 1H), 8.20 (dd, 2H), 8.42 (s, 1H). MS (ESI): 489.1 (M+1).

Esquema 5:



10 Procedimiento para el compuesto 2: En un matraz de fondo redondo de dos bocas, se cargaron 1-tert-butil piperazina-1-carboxilato (1) (0.0106 moles, 2.0 g) y cloruro de 2-fenoxiacetilo (0.0118 moles, 2.0 g) en DCM (30 mL). Se adicionó lentamente TEA (0.0322 moles, 3.25 g) al recipiente de reacción a 0°C. La mezcla resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. Después de la terminación de la reacción, se adicionó agua (10 mL) y se extrajo con DCM (2x50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2x20 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía de columna (sílica gel 60-120, 6:4, acetato de etilo/hexano) para obtener la molécula (2) diana (3.1 g, 90.37%).

15 Procedimiento para el compuesto 3: En un matraz de fondo redondo de dos bocas se llevó tert-butil 4-(2-fenoxiacetil)piperazina-1-carboxilato (2) (9.6 mmoles, 3.1 g) y se adicionó a este 1,4-dioxano-HCl (20% sol, 30 mL). La mezcla resultante se agitó durante una noche. Después de la terminación de la reacción como se indica por TLC, se eliminó el 1,4-dioxano a presión reducida y se obtuvo un material sólido. El material en bruto se lavó con hexano y se secó completamente para obtener el material (3) diana (2.4 g, 96.77%) como un sólido de color amarillo claro.

Procedimiento general para la preparación de sulfonamidas:

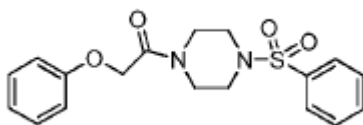
En un matraz de fondo redondo de dos bocas, se cargaron clorhidrato de 4-fenoxi-1-(piperazina-1-il) etanona (1 eq) y cloruro de aril sulfonilo (1 eq) en DCM (10 mL).

25 Se adicionó gota a gota TEA (3 eq) durante un periodo de 10 min a 0°C. La mezcla resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. Después de la terminación de la reacción,

se adicionó agua (10 mL) y se extrajo con DCM (2x20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1x20 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y

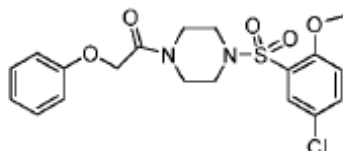
30 se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía de columna (sílica gel 60-120, acetato de etilo/hexano) para obtener la molécula diana.

2-Fenoxi-1-(4-(fenilsulfonil)piperazin-1-il)etanona:



^1H RMN (DMSO- d_6 , 500 MHz): 2.87-3.01 (m, 4H), 3.56 (m, 4H), 4.78 (s, 2H), 6.84 (d, 2H), 6.92 (m, 1H), 7.23 (t, 2H), 7.68 (m, 2H), 7.77 (m, 3H). MS (ESI): 361.0 (M+1).

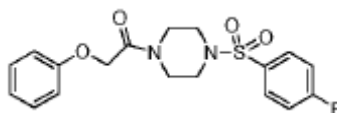
1-(4-(5-cloro-2-metoxifenilsulfonil)piperazin-1-il)-2-fenoxietanona:



5

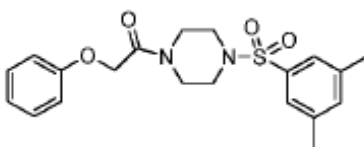
^1H RMN (DMSO- d_6 , 500 MHz): 3.11-3.21 (m, 4H), 3.52 (m, 4H), 3.91 (s, 3H), 4.80 (s, 2H), 6.88-6.93 (m, 3H), 7.23-7.34 (m, 3H), 7.71 (s, 1H), 7.75 (d, 1H). MS (ESI): 425.0 (M+1).

1-(4-(4-fluorofenilsulfonil)piperazin-1-il)-2-fenoxietanona:



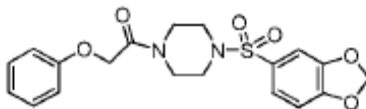
10 ^1H RMN (DMSO- d_6 , 500 MHz): 2.83-2.97 (m, 4H), 3.56 (m, 4H), 4.78 (s, 2H), 6.83 (d, 2H), 6.91 (t, 1H), 7.22 (m, 2H), 7.54 (m, 2H), 7.81 (m, 2H). MS (ESI): 379.1 (M+1).

1-(4-(3,5-dimetilfenilsulfonil)piperazin-1-il)-2-fenoxietanona:



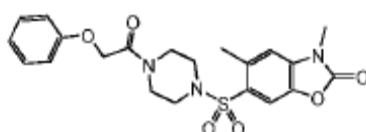
15 ^1H RMN (DMSO- d_6 , 500 MHz): 2.39 (s, 6H), 2.83-2.95 (m, 4H), 3.56 (m, 4H), 4.78 (s, 2H), 6.83 (d, 2H), 6.91 (m, 1H), 7.22 (t, 2H), 7.36 (s, 2H), 7.39 (s, 1H). MS (ESI): 389.1 (M+1).

1-(4-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ilsulfonil)piperazin-1-il)-2-fenoxietanona:



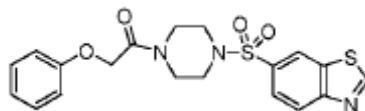
^1H RMN (DMSO- d_6 , 500 MHz): 2.83-2.95 (m, 4H), 3.56 (m, 4H), 4.78 (s, 2H), 6.20 (s, 2H), 6.85 (d, 2H), 6.91 (m, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.21-7.28 (m, 4H). MS (ESI): 405.1 (M+1).

20 3,5-dimetil-6-(4-(2-fenoxiacetil)piperazin-1-ilsulfonil)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona:



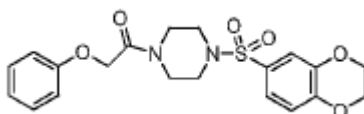
¹H RMN (DMSO-d₆, 500 MHz): 2.62 (s, 3H), 3.01-3.13 (m, 4H), 3.39 (s, 3H), 3.57 (m, 4H), 4.79 (s, 2H), 6.87-6.72 (m, 3H), 7.24 (m, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.71 (s, 1H). MS (ESI): 446.1 (M+1).

1-(4-(benzo[d]tiazol-6-ilsulfonil)piperazin-1-il)-2-fenoxietanona:



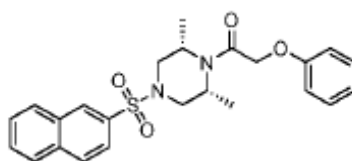
5 ¹H RMN (DMSO-d₆, 500 MHz): 2.97-3.01 (m, 4H), 3.58 (m, 4H), 4.78 (s, 2H), 6.80-6.84 (m, 3H), 7.19 (t, 2H), 7.85 (d, 1H), 8.33 (d, 1H), 8.73 (s, 1H), 9.71 (s, 1H). MS (ESI): 419.1 (M+1).

1-(4-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-ilsulfonil)piperazin-1-il)-2-fenoxietanona:



10 ¹H RMN (DMSO-d₆, 500 MHz): 2.84-2.97 (m, 4H), 3.58 (m, 4H), 4.34 (m, 4H), 4.79 (s, 2H), 6.86-6.72 (m, 3H), 7.12 (d, 1H), 7.18-7.26 (m, 4H). MS (ESI): 419.1 (M+1).

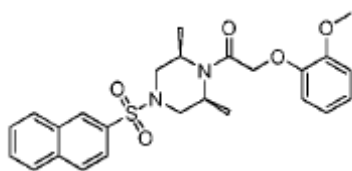
1-((2S,6R)-2,6-dimetil-4-(naftalen-2-ilsulfonil)piperazin-1-il)-2-fenoxi etanona:



15 En un matraz de fondo redondo de dos bocas se disolvió (3S,5R)-3,5-dimetil-1-(naftalen-2-il-sulfonilo)piperazina (100 mg, 0.33 moles) en 25 mL de acetonitrilo. Se adicionó K₂CO₃ (71 mg, 0.53 moles) al matraz de reacción a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno y la mezcla de reacción se dejó agitar, durante aproximadamente 10 min. A continuación, el matraz se enfrió a 0°C y se adicionó gota a gota cloruro de fenoxiacetilo (83 µL, 0.49 moles) al matraz de reacción a la misma temperatura. Después de la adición, la mezcla de reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y se dejó agitar durante 3 hr. La TLC indicó el consumo completo del material de partida. La reacción se inactivó con agua fría (25 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2x25 mL). La fase orgánica combinada se lavó con solución de salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. El solvente se eliminó a presión reducida para dar el material en bruto que se purificó por cromatografía de columna (20% de acetato de etilo y hexano) para proporcionar el compuesto base con 98% de pureza.

20 ¹H RMN (DMSO-d₆: 500 MHz): 1.25 (s, 3H), 1.3 (s, 3H), 2.2 (t, 2H), 3.6 (s 2H), 4.1 (t, 1H), 4.2 (d, 1H), 4.3 (d, 1H), 4.4 (d, 1H), 7.21 (m, 5H), 7.72-7.78 (m, 3H), 8.12 (d, 1H), 8.21 (dd, 2H), 8.41 (s, 1H). MS: (ESI): 439.54(M+1). HPLC: 98.06%

25 1-((2S,6R)-2,6-dimetil-4-(naftalen-2-ilsulfonil)piperazin-1-il)-2-(2-metoxi fenoxi)etanona:

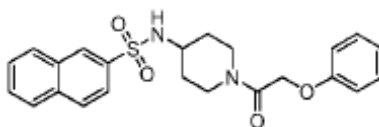


30 Se disolvió 2-cloro-1-((2S,6R)-2, 6-dimetil-4-(naftaleno-2-ilsulfonil) piperazin-1-il) etanona (200mg, 0.52 moles) en 20 mL de acetonitrilo. Se adicionó K₂CO₃ seco (106 mg, 0.79 moles) a la mezcla de reacción bajo atmósfera de nitrógeno y se dejó agitar durante aproximadamente diez minutos. Se adicionó lentamente 2-metoxifenol (97 mg, 0.78 moles) a la reacción a temperatura ambiente y se dejó continuar la reacción durante otras 4 h. La reacción se controló por TLC y después de que se observó la formación del producto, la mezcla de reacción se diluyó con agua

fría (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (25mLx2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con bicarbonato seguido de salmuera y a continuación, se secó sobre sulfato de sodio. El solvente se evaporó a presión reducida para proporcionar producto en bruto que se purificó por cromatografía de columna para producir el compuesto base como un sólido de color blanco crema.

- 5 ^1H RMN (DMSO- d_6 : 500 MHz): 1.25 (s, 3H), 1.3 (s, 3H), 2.2 (t, 2H), 3.6(s, 2H), 4.1 (t, 1H), 3.9 (s, 3h), 4.2 (d, 1H), 4.3 (d, 1H), δ 4.4(d, 1H), 7.21(m, 5H), 7.72-7.78(m,3H), 8.12(d, 1H). MS: (ESI): 468.57(M+1). HPLC: 90.08%

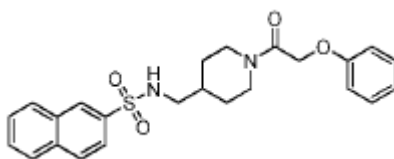
N-(1-(2-Fenoxiacetil) piperidin-4-il) naftaleno-2-sulfonamida:



- 10 N-(Piperidin-4-il)naftaleno-2-sulfonamida (50 mg, 0.17 moles) se disolvió en 10 mL de DCM y a esta se le adicionó diisopropil etilamina (0.1 mL, 0.34 moles) bajo nitrógeno a 0°C. La reacción se dejó agitar, durante 10 min y se adicionó cloruro de fenoxiacetilo (33 mg, 0.19 moles) a 0°C y se calentó temperatura ambiente y se agitó, durante 3 h. Después de la terminación de la reacción como se controló por TLC, la reacción se inactivó con agua fría y se extrajo con acetato de etilo (2x25 mL). La fase orgánica combinada se lavó con solución de bicarbonato y salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. El solvente se filtró y evaporó en rotavapor para obtener un compuesto en bruto que se lavó además con hexano para producir el compuesto base como un sólido de color blanco.
- 15

^1H RMN (DMSO- d_6 : 500 MHz): 1.85 (m, 2H), 1.86 (m, 2H), 2.2 (t, 1H), 3.0 (t, 1H), 3.2 (s, 2H), 3.1 (d, 1H), 4.0 (d, 1H), 4.9 (m, 1H), 7.21 (m,5H), 7.72-7.78 (m,3H), 8.12 (d,1H) 8.21 (dd, 2H), 8.41 (s, 1H). MS: (ESI): 424.51(M+1). HPLC:91.08%

N-(1-(2-Fenoxiacetil) piperidin-4-il)metil)naftaleno-2-sulfonamida:

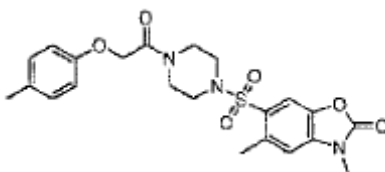


- 20 En un matraz de fondo redondo de dos bocas, N-(piperidin-4-ilmetil)naftaleno-2-sulfonamida (50 mg, 0.16 mmol) se disolvió en 20 mL de DCM bajo atmósfera de nitrógeno y se adicionó di-isopropil etilamina (0.05 mL, 0.33 mmol) a 0°C. La reacción se agitó durante 10 min a la misma temperatura y se adicionó lentamente cloruro de fenoxiacetilo (17 mg, 0.099 mmol). La reacción se calentó a temperatura ambiente y se dejó agitar durante 3 h. Después de la terminación de la reacción, la reacción se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo (2x25 mL). La fase orgánica combinada se lavó con solución de bicarbonato y salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. El solvente se filtró y se evaporó en un rotavapor para obtener un compuesto en bruto que se lavó dos veces con pentano, se secó sobre alto vacío para producir el compuesto base como un sólido de color blanco.
- 25

- 30 ^1H RMN (DMSO- d_6 : 500 MHz): 1.0 (d, 1H), 1.1 (d, 1H), 1.3 (d, 1H), 1.9 (d, 2H), 2.3 (s, 2H), 3.0 (t, 1H), 3.9 (d, 1H), 4.2 (d, 1H), 4.9 (s, 2H), 7.21 (m, 5H), 7.72-7.78 (m, 3H), 8.12 (d, 1H), 8.21 (dd, 2H), 8.41 (s, 1H). MS: (ESI): 439.54(M+1).

HPLC: 97.4%

3,5-Dimetil-6-(4-2-(p-toliloxi)acetil)piperazin-1-ilsulfonil)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona:



5 Se disolvió 3,5-dimetil-6-(piperazin-1-ilsulfonil)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona en 25 mL de DCM seca y a este se le
adicionó di-isopropil etil amina (0.1 mL, 0.64 mmol) y HATU (182 mg, 0.48 mmol) a 0°C bajo atmósfera de N₂. La
mezcla de reacción se agitó durante 10 min y se adicionó lentamente ácido 2-(p-toliloxi) acético (64 mg, 0.384
mmol). La reacción se calentó a temperatura ambiente y se dejó agitar durante 12 h. Después de la terminación de
la reacción, la reacción se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo (2x25 mL). La fase orgánica combinada
se lavó con solución de bicarbonato y salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. El solvente se filtró y se evaporó
en un rotavapor para obtener un compuesto en bruto que se purificó por cromatografía de columna para producir el
compuesto base puro como un sólido de color blanco. ¹H RMN (DMSO-d₆: 500 MHz): 2.2 (s, 3H), 2.6 (s, 2H), 3.1 (d,
2H), 3.1 (s, 2H), 3.6 (s, 2H), 3.7 (m, 4H), 4.9 (s, 2H), 6.9 (dd, 2H), 7.0 (dd, 2H), 7.4 (s, 1H), 7.6 (s, 1H). MS: (ESI):
10 460.01(M+1), HPLC: 93.1%.

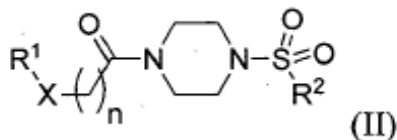
Habiendo descrito así varios aspectos de al menos una realización de esta invención, se debe apreciar para los
expertos en la técnica que se producirán fácilmente diversas alteraciones, modificaciones y mejoras. Tales
alteraciones, modificaciones y mejoras pretenden ser parte de esta divulgación.

De acuerdo con lo anterior, la descripción anterior y los dibujos son solamente a modo de ejemplo.

15

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (II)



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde:

5 n es 1 o 2;

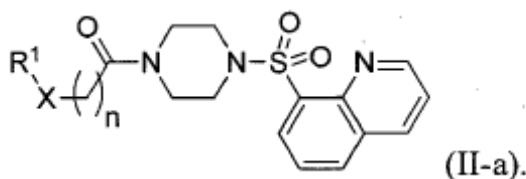
X es O, S, o cicloalquilenilo;

R¹ se selecciona entre alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, o heteroaralquilo opcionalmente sustituido; y

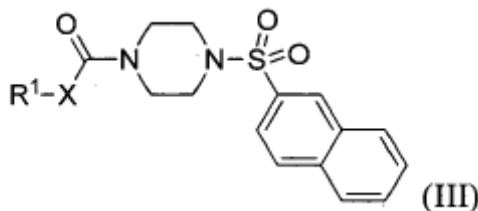
10 R² es quinolinilo opcionalmente sustituido;

en donde alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, o heteroaralquilo opcionalmente sustituido es opcionalmente sustituido con uno o más de los siguientes grupos: alquilo; cicloalquilo; haloalquilo; arilo; heteroarilo; aralquilo; heteroaralquilo; heterociclilo; alquenilo; alquinilo; cicloalquenilo; heterocicloalquenilo; alcoxi; haloalcoxi; halo; hidroxilo; carboxi; carboxilato; ciano; nitro; amino; alquilamino; SO₃H; sulfato; fosfato; metilenodioxo (-O-CH₂-O- en donde los oxígenos están unidos a los átomos vecinales); etilenodioxo; oxo; tioxo; imino (alquilo, arilo, aralquilo); S(O)ₙ alquilo (donde n es 0-2); S(O)ₙ arilo (donde n es 0-2); S(O)ₙ heteroarilo (donde n es 0-2); S(O)ₙ heterociclilo (donde n es 0-2); amina (mono-, di-, alquilo, cicloalquilo, aralquilo, heteroaralquilo, arilo, heteroarilo, y combinaciones de los mismos); éster (alquilo, aralquilo, heteroaralquilo, arilo, heteroarilo); amida (mono-, di-, alquilo, aralquilo, heteroaralquilo, arilo, heteroarilo, y combinaciones de los mismos); sulfonamida (mono-, di-, alquilo, aralquilo, heteroaralquilo, y combinaciones de los mismos).

2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es de fórmula (II-a):



25 3. Un compuesto de fórmula (III):



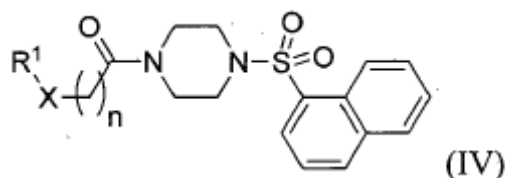
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

cuando X es S, o cicloalquilenilo, R¹ se selecciona entre alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, o heteroaralquilo opcionalmente sustituido;

cuando X es O, R¹ se selecciona entre un aralquilo opcionalmente sustituido, o heteroaralquilo opcionalmente sustituido;

en donde alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, o heteroaralquilo opcionalmente sustituido es opcionalmente sustituido con uno o más de los siguientes grupos: alquilo; cicloalquilo; haloalquilo; arilo; heteroarilo; aralquilo; heteroaralquilo; heterociclilo; alquenilo; alquinilo; cicloalquenilo; heterocicloalquenilo; alcoxi; haloalcoxi; halo; hidroxi; carboxi; carboxilato; ciano; nitro; amino; alquilamino; SO₃H; sulfato; fosfato; metilenodioxo (-O-CH₂-O- en donde los oxígenos están unidos a los átomos vecinales); etilenodioxo; oxo; tioxo; imino (alquilo, arilo, aralquilo); S(O)_n alquilo (donde n es 0-2); S(O)_n arilo (donde n es 0-2); S(O)_n heteroarilo (donde n es 0-2); S(O)_n heterociclilo (donde n es 0-2); amina (mono-, di-, alquilo, cicloalquilo, aralquilo, heteroaralquilo, arilo, heteroarilo, y combinaciones de los mismos); éster (alquilo, aralquilo, heteroaralquilo, arilo, heteroarilo); amida (mono-, di-, alquilo, aralquilo, heteroaralquilo, arilo, heteroarilo, y combinaciones de los mismos); sulfonamida (mono-, di-, alquilo, aralquilo, heteroaralquilo, y combinaciones de los mismos).

4. Un compuesto de fórmula (IV):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

cuando n es 0, X es S;

cuando n es 1 o 2, X es O, S, NR^b, o cicloalquilenilo;

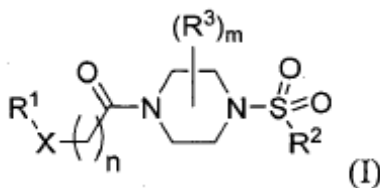
R¹ se selecciona entre alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, o heteroaralquilo opcionalmente sustituido; y

cada R^b es independientemente hidrógeno o alquilo;

en donde alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, o heteroaralquilo opcionalmente sustituido es opcionalmente sustituido con uno o más de los siguientes grupos: alquilo; cicloalquilo; haloalquilo; arilo; heteroarilo; aralquilo; heteroaralquilo; heterociclilo; alquenilo; alquinilo; cicloalquenilo; heterocicloalquenilo; alcoxi; haloalcoxi; halo; hidroxi; carboxi; carboxilato; ciano; nitro; amino; alquilamino; SO₃H; sulfato; fosfato; metilenodioxo (-O-CH₂-O- en donde los oxígenos están unidos a los átomos vecinales); etilenodioxo; oxo; tioxo; imino (alquilo, arilo, aralquilo); S(O)_n alquilo (donde n es 0-2); S(O)_n arilo (donde n es 0-2); S(O)_n heteroarilo (donde n es 0-2); S(O)_n heterociclilo (donde n es 0-2); amina (mono-, di-, alquilo, cicloalquilo, aralquilo, heteroaralquilo, arilo, heteroarilo, y combinaciones de los mismos); éster (alquilo, aralquilo, heteroaralquilo, arilo, heteroarilo); amida (mono-, di-, alquilo, aralquilo, heteroaralquilo, arilo, heteroarilo, y combinaciones de los mismos); sulfonamida (mono-, di-, alquilo, aralquilo, heteroaralquilo, y combinaciones de los mismos).

5. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4.

6. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, o un compuesto de fórmula (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

m es 0, 1 o 2;

n es 0, 1 o 2;

X es O, S, NR^b, alquilenilo, cicloalquilenilo, o un enlace;

- 5 R¹ se selecciona entre alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, o heteroaralquilo opcionalmente sustituido;

R² es un arilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido;

cada R³ es independientemente seleccionado de halo, alquilo, haloalquilo y -OR^a;

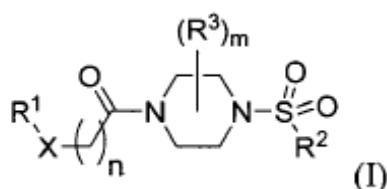
- 10 cada R^a es independientemente seleccionado de alquilo, haloalquilo y heteroarilo opcionalmente sustituido; y

cada R^b es independientemente hidrógeno o alquilo;

para uso en un método de modulación de la actividad de PKM2 en un sujeto que lo necesite o tratamiento del cáncer asociado con la actividad de PKM2 en un sujeto que lo necesite;

- 15 en donde alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, o heteroaralquilo opcionalmente sustituido es opcionalmente sustituido con uno o más de los siguientes grupos:
 alquilo; cicloalquilo; haloalquilo; arilo; heteroarilo; aralquilo; heteroaralquilo; heterociclilo; alquilenilo; alquinilo; cicloalquilenilo; heterocicloalquilenilo; alcoxi; haloalcoxi; halo; hidroxilo; carboxi; carboxilato; ciano; nitro; amino; alquilamino; SO₃H; sulfato; fosfato; metilenodioxo (-O-CH₂-O en donde los oxígenos están unidos a los átomos vecinales); etilenodioxo; oxo; tioxi; imino (alquilo, arilo, aralquilo); S(O)_n alquilo (donde n es 0-2); S(O)_n arilo (donde n es 0-2); S(O)_n heteroarilo (donde n es 0-2); S(O)_n heterociclilo (donde n es 0-2); amina (mono-, di-, alquilo, cicloalquilo, aralquilo, heteroaralquilo, arilo, heteroarilo, y combinaciones de los mismos); éster (alquilo, aralquilo, heteroaralquilo, arilo, heteroaril); amida (mono-, di-, alquilo, aralquilo, heteroaralquilo, arilo, heteroarilo, y combinaciones de los mismos); sulfonamida (mono-, di-, alquilo, aralquilo, heteroaralquilo, y combinaciones de los mismos)
- 20
 25

7. Una composición que comprende un compuesto de fórmula (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

m es 0, 1 o 2;

- 30 n es 0, 1 o 2;

X es O, S, NR^b, alquilenilo, cicloalquilenilo, o un enlace;

R¹ se selecciona entre alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, o heteroaralquilo opcionalmente sustituido;

- 35 R² es un arilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido;

cada R³ es independientemente seleccionado de halo, alquilo, haloalquilo y -OR^a;

cada R^a es independientemente seleccionado de alquilo, haloalquilo y heteroarilo opcionalmente sustituido; y

cada R^b es independientemente hidrógeno o alquilo;

para uso en un método de modulación de la actividad de PKM2 en un sujeto que lo necesite o tratamiento del cáncer asociado con la actividad de PKM2 en un sujeto que lo necesite;

- 5 en donde alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, o heteroaralquilo opcionalmente sustituido es opcionalmente sustituido con uno o más de los siguientes grupos: alquilo; cicloalquilo; haloalquilo; arilo; heteroarilo; aralquilo; heteroaralquilo; heterociclilo; alqueno; alquino; cicloalqueno; heterocicloalqueno; alcoxi; haloalcoxi; halo; hidroxi; carboxi; carboxilato; ciano; nitro; amino; alquilamino; SO₃H; sulfato; fosfato; metilenodioxo (-O-CH₂-O en donde los oxígenos se unen a los átomos vecinales);
- 10 etilenodioxo; oxo; tioxo; imino (alquilo, arilo, aralquilo); S(O)_n alquilo (donde n es 0-2); S(O)_n arilo (donde n es 0-2); S(O)_n heteroarilo (donde n es 0-2); S(O)_n heterociclilo (donde n es 0-2); amina (mono-, di-, alquilo, cicloalquilo, aralquilo, heteroaralquilo, arilo, heteroarilo, y combinaciones de los mismos); éster (alquilo, aralquilo, heteroaralquilo, arilo, heteroarilo); amida (mono-, di-, alquilo, aralquilo, heteroaralquilo, y combinaciones de los mismos); sulfonamida (mono-, di-, alquilo, aralquilo, heteroaralquilo, y combinaciones de los mismos).
- 15 8. El compuesto de la reivindicación 6 o la composición de la reivindicación 7, en donde m es 0.
9. El compuesto de la reivindicación 6 o la composición de la reivindicación 7, en donde X es oxígeno (O), azufre (S) o cicloalqueno.
10. El compuesto de la reivindicación 6 o la composición de la reivindicación 7, en donde R¹ es un arilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido; en donde
- 20 arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, o heteroarilo opcionalmente sustituido es opcionalmente sustituido con uno o más de los siguientes grupos: alquilo; cicloalquilo; haloalquilo; arilo; heteroarilo; aralquilo; heteroaralquilo; heterociclilo; alqueno; alquino; cicloalqueno; heterocicloalqueno; alcoxi; haloalcoxi; halo; hidroxi; carboxi; carboxilato; ciano; nitro; amino; alquilamino; SO₃H; sulfato; fosfato; metilenodioxo (-O-CH₂-O en donde los oxígenos están unidos a los átomos vecinales); etilenodioxo; oxo; tioxo; imino (alquilo, arilo, aralquilo);
- 25 S(O)_n alquilo (donde n es 0-2); S(O)_n arilo (donde n es 0-2); S(O)_n heteroarilo (donde n es 0-2); S(O)_n heterociclilo (donde n es 0-2); amina (mono-, di-, alquilo, cicloalquilo, aralquilo, heteroaralquilo, arilo, heteroarilo, y combinaciones de los mismos); éster (alquilo, aralquilo, heteroaralquilo, arilo, heteroarilo); amida (mono-, di-, alquilo, aralquilo, heteroaralquilo, arilo, heteroarilo, y combinaciones de los mismos); sulfonamida (mono-, di-, alquilo, aralquilo, heteroaralquilo, y combinaciones de los mismos).
- 30 11. El compuesto o la composición de la reivindicación 10, en donde R¹ es fenilo opcionalmente sustituido, bencilo opcionalmente sustituido, piridilo opcionalmente sustituido o naftilo opcionalmente sustituido; en donde fenilo opcionalmente sustituido, bencilo opcionalmente sustituido, piridilo opcionalmente sustituido, o naftilo opcionalmente sustituido es opcionalmente sustituido con uno o más de los siguientes grupos: alquilo; cicloalquilo; haloalquilo; arilo; heteroarilo; aralquilo; heteroaralquilo; heterociclilo; alqueno; alquino; cicloalqueno; heterocicloalqueno; alcoxi; haloalcoxi; halo; hidroxi; carboxi; carboxilato; ciano; nitro; amino; alquilamino; SO₃H; sulfato; fosfato; metilenodioxo (-O-CH₂-O en donde los oxígenos están unidos a los átomos vecinales); etilenodioxo; oxo; tioxo; imino (alquilo, arilo, aralquilo);
- 35 S(O)_n alquilo (donde n es 0-2); S(O)_n arilo (donde n es 0-2); S(O)_n heteroarilo (donde n es 0-2); S(O)_n heterociclilo (donde n es 0-2); amina (mono-, di-, alquilo, cicloalquilo, aralquilo, heteroaralquilo, arilo, heteroarilo, y combinaciones de los mismos); éster (alquilo, aralquilo, heteroaralquilo, arilo, heteroarilo); amida (mono-, di-, alquilo, aralquilo, heteroaralquilo, arilo, heteroarilo, y combinaciones de los mismos); sulfonamida (mono-, di-, alquilo, aralquilo, heteroaralquilo, y combinaciones de los mismos).
- 40 12. El compuesto de la reivindicación 6 o la composición de la reivindicación 7, en donde R² es fenilo opcionalmente sustituido, naftilo opcionalmente sustituido o quinolilo opcionalmente sustituido; en donde fenilo opcionalmente sustituido, naftilo opcionalmente sustituido, o quinolilo opcionalmente sustituido es opcionalmente sustituido con uno o más de los siguientes grupos: alquilo; cicloalquilo; haloalquilo; arilo; heteroarilo; aralquilo; heteroaralquilo; heterociclilo; alqueno; alquino; cicloalqueno; heterocicloalqueno; alcoxi; haloalcoxi; halo; hidroxi; carboxi; carboxilato; ciano; nitro; amino; alquilamino; SO₃H; sulfato; fosfato; metilenodioxo (-O-CH₂-O en donde los oxígenos están unidos a los átomos vecinales); etilenodioxo; oxo; tioxo; imino (alquilo, arilo, aralquilo); S(O)_n alquilo (donde n es 0-2); S(O)_n arilo (donde n es 0-2); S(O)_n heteroarilo (donde n es 0-2); S(O)_n heterociclilo (donde n es 0-2); amina (mono-, di-, alquilo, cicloalquilo, aralquilo, heteroaralquilo, arilo, heteroarilo, y combinaciones de los mismos); éster (alquilo, aralquilo, heteroaralquilo, arilo, heteroarilo); amida (mono-, di-, alquilo, aralquilo, heteroaralquilo, arilo, heteroarilo, y combinaciones de los mismos); sulfonamida (mono-, di-, alquilo, aralquilo, heteroaralquilo, y combinaciones de los mismos).
- 45 13. El compuesto de la reivindicación 6 o la composición de la reivindicación 7, en donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:
- 50

