

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 619 557**

51 Int. Cl.:

C07D 263/58 (2006.01)
C07D 277/68 (2006.01)
C07D 339/06 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)
A61K 31/428 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **04.05.2010 PCT/US2010/033610**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **11.11.2010 WO2010129596**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.05.2010 E 10717982 (2)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.12.2016 EP 2427441**

54 Título: **Activadores de PKM2 para uso en el tratamiento del cáncer**

30 Prioridad:

04.05.2009 US 175217 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
26.06.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 619 557 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Activadores de PKM2 para uso en el tratamiento del cáncer

Reivindicación de prioridad

Esta solicitud reivindica prioridad de U.S.S.N. 61/175,217, presentada el 4 de mayo de 2009.

5 Antecedentes de la invención

10 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.

15 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.

20 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 activas. Por lo tanto, la modulación (por ejemplo, inhibición o activación) 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 (por ejemplo, inhibidores) de piruvato quinasa no son selectivos, lo que hace difícil tratar la enfermedad relacionada con la función de piruvato quinasa.

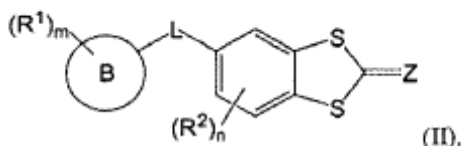
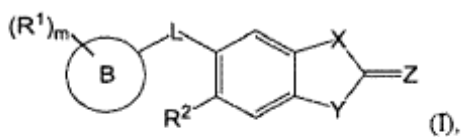
25 Además, la unión del péptido fosfotirosina a PKM2 conduce a una disociación de FBP de PKM2 y cambios conformacionales de PKM2 a partir de una forma activa, tetramérica a una forma inactiva. Los compuestos que se unen a PKM2 y bloquean la enzima en la conformación activa conducirán a la pérdida del 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 también puede inhibir el crecimiento y la proliferación de células cancerosas, células inmunes activas y células grasas.

30 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

35 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, un compuesto descrito en la presente memoria puede activar o inhibir PKM2. Esta invención también proporciona composiciones y kits farmacéuticos que comprenden un compuesto de esta invención y el uso de tales composiciones y kits en métodos de tratamiento de enfermedades y afecciones relacionadas con la función de piruvato quinasa (por ejemplo, función PKM2),
40 incluyendo, por ejemplo, cáncer, diabetes, obesidad, trastornos autoinmunes e hiperplasia prostática benigna (BPH).

La presente invención se refiere a un compuesto seleccionado entre la fórmula (I) o la fórmula (II):



en donde:

m es un número entero desde 0 a 5;

- 5 cada R¹ se selecciona independientemente entre alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, halo, acetilo, -NO₂, arilo, aralquilo, heteroarilo, -SO₂-arilo, -C(O)-NR^b-arilo, -C(O)-aralquilo, -C(O)-alcoxi C₁₋₆, -NR^b-SO₂-arilo, en donde cada grupo arilo, aralquilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con 0-3 ocurrencias de R^c y

en donde dos grupos R¹ tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo heterociclilo:

- 10 n es un número entero desde 1 a 3;

cada R² se selecciona independientemente entre alquilo C₁-C₆ y halo; B es arilo, heteroarilo monocíclico, cicloalquilo, heterociclilo, aralquilo C₁₋₆, o heteroaralquilo C₁₋₆;

L es un enlazante seleccionado entre -SO₂-, -SO₂NR^a- y -NR^aSO₂-;

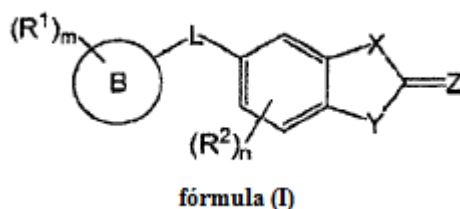
- 15 cada R^a se selecciona independientemente entre hidrógeno y alquilo C₁-C₆; en donde uno de X y Y es O y el otro es NR^b o uno de X y Y es S y el otro es NR^b;

Z es O o S;

cada R^b es alquilo C₁-C₆ sustituido con 0-1 ocurrencias de R^e;

- 20 R^c se selecciona independientemente entre alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, halo, NR^dR^d, y heterociclilo y en donde dos grupos R^c tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo heterociclilo; y R^d se selecciona independientemente entre H y alquilo C₁₋₆.

En un aspecto, se describe adicionalmente un compuesto de fórmula (I):



en donde:

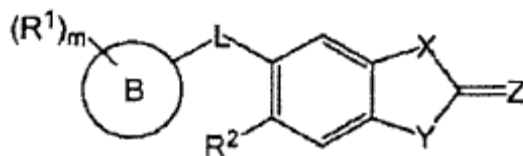
m es un número entero desde 0 a 5;

- 25 cada R¹ se selecciona independientemente entre alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, halo, acetilo, -NO₂, arilo, aralquilo, heteroarilo, -SO₂-arilo, -C(O)-NR^b-arilo, -C(O)-aralquilo, -C(O)-alcoxi C₁₋₆, -NR^b-SO₂-arilo, en donde cada grupo arilo, aralquilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con 0-3 ocurrencias de R^c y en donde dos grupos R¹ tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo heterociclilo;

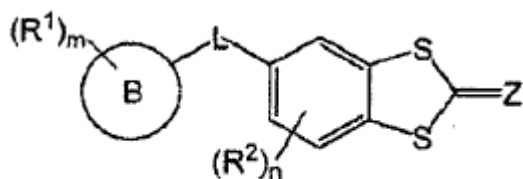
- n es un número entero desde 1 a 3;
- cada R² se selecciona independientemente entre alquilo C₁-C₆ y halo;
- B es arilo, heteroarilo monocíclico, cicloalquilo, heterociclilo, aralquilo C₁₋₆, o heteroaralquilo C₁₋₆;
- L es un enlazante seleccionado entre -SO₂-, -SO₂NR^a- y -NR^aSO₂-;
- 5 cada R^a se selecciona independientemente entre hidrógeno y alquilo C₁-C₆;
- X y Y son cada uno independientemente seleccionado entre O, S, NR^b y CH₂, en donde al menos uno de X y Y es O o S;
- Z es 0 o S;
- 10 cada R^b se selecciona independientemente entre hidrógeno, aralquilo C₁₋₆, y alquilo C₁-C₆ sustituido con 0-1 ocurrencias de R^c; y
- R^c se selecciona independientemente entre alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, halo, NR^dR^d, y heterociclilo y en donde dos grupos R^c tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo heterociclilo; y R^d se selecciona independientemente entre H y alquilo C₁₋₆.
- 15 En algunas realizaciones, cada R¹ se selecciona independientemente entre alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, halo, acetilo y -NO₂;
- En algunas realizaciones, cada R^b se selecciona independientemente entre hidrógeno y alquilo C₁-C₆.
- En algunas realizaciones, B es un heteroarilo monocíclico, cicloalquilo, heterociclilo, aralquilo C₁₋₆, o heteroaralquilo C₁₋₆.
- 20 En algunas realizaciones, B es un heterociclilo monocíclico (por ejemplo, un heterociclilo monocíclico de 6 miembros). En algunas realizaciones, B es un heterociclilo monocíclico que contiene nitrógeno de 6 miembros (por ejemplo, piperazinilo). En algunas realizaciones, B es piperazinilo no sustituido. En algunas realizaciones, B es piperazinilo sustituido con un R¹. En algunas realizaciones, B es un heterociclilo monocíclico que contiene nitrógeno de 7 miembros (por ejemplo, 1,4-diazepam). En algunas realizaciones, B es 1,4-diazepam no sustituido. En algunas realizaciones, B es 1,4-diazepam sustituido con un R¹.
- 25 En algunas realizaciones, B es un heteroarilo monocíclico. En algunas realizaciones, B es un heteroarilo monocíclico de 5 miembros (por ejemplo, tiofenilo). En algunas realizaciones, B es un heteroarilo monocíclico de 5 miembros, por ejemplo, un heteroarilo monocíclico que contiene nitrógeno de 5 miembros (por ejemplo, piridilo). En algunas realizaciones, B es piridilo sustituido con 2 R¹. En algunas realizaciones, un R¹ es halo y el otro es haloalquilo. En algunas realizaciones, un R¹ es cloro y el otro es trifluorometilo.
- 30 En algunas realizaciones, B es arilo monocíclico (por ejemplo, fenilo). En algunas realizaciones, B es fenilo no sustituido. En algunas realizaciones, B es fenilo sustituido con un R¹. En algunas realizaciones, B es fenilo sustituido con dos R¹.
- En algunas realizaciones, n es 1. En algunas realizaciones, R² es alquilo C₁-C₆ (por ejemplo, metilo). En algunas realizaciones, R² es halo (por ejemplo, flúor, cloro o bromo).
- 35 En algunas realizaciones, L es un enlazante seleccionado entre -SO₂-. En algunas realizaciones, L es un enlazante seleccionado entre -SO₂NR^a- y -NR^aSO₂-. En algunas realizaciones, L es -SO₂NR^a-. En algunas realizaciones, R^a es hidrógeno. En algunas realizaciones, R^a es alquilo C₁-C₆ (por ejemplo, metilo, etilo o isopropilo). En algunas realizaciones, L es -NR^aSO₂-. En algunas realizaciones, R^a es hidrógeno. En algunas realizaciones, R^a es alquilo C₁-C₆ (por ejemplo, metilo, etilo o isopropilo).
- 40 En algunas realizaciones, X es S. En algunas realizaciones, X es O. En algunas realizaciones, X es NR^b. En algunas realizaciones, R^b es hidrógeno. En algunas realizaciones, R^b es alquilo C₁-C₆ (por ejemplo, metilo, etilo, isopropilo o sec-butilo). En algunas realizaciones, Y es S. En algunas realizaciones, Y es O. En algunas realizaciones, Y es NR^b. En algunas realizaciones, R^b es hidrógeno. En algunas realizaciones, R^b es alquilo C₁-C₆ (por ejemplo, metilo, etilo, isopropilo o sec-butilo).
- 45 En algunas realizaciones, uno de X y Y es O y el otro es S. En algunas realizaciones, uno de X y Y es O y el otro es NR^b. En algunas realizaciones, R^b es hidrógeno. En algunas realizaciones, R^b es alquilo C₁-C₆ (por ejemplo, metilo, etilo, isopropilo o sec-butilo). En algunas realizaciones, uno de X y Y es S y el otro es NR^b. En algunas realizaciones, R^b es hidrógeno. En algunas realizaciones, R^b es alquilo C₁-C₆ (por ejemplo, metilo, etilo, isopropilo o sec-butilo).

En algunas realizaciones, Z es O.

En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula (I) está representado por la siguiente fórmula:



En un aspecto, se describe adicionalmente un compuesto de fórmula (II):



fórmula (II)

5

en donde:

m es un número entero desde 0 a 5;

10 cada R^1 se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , halo, acetilo, $-NO_2$, arilo, aralquilo, heteroarilo, $-SO_2$ -arilo, $-C(O)-NR^b$ -arilo, $-C(O)$ -aralquilo, $-C(O)$ -alcoxi C_{1-6} , $-NR^b-SO_2$ -arilo, en donde cada grupo arilo, aralquilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con 0-3 ocurrencias de R^c y en donde dos grupos R^1 tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo heterociclilo;

n es un número entero desde 1 a 3;

cada R^2 se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-6} y halo;

15 B es arilo, heteroarilo monocíclico, cicloalquilo, heterociclilo, aralquilo C_{1-6} , o heteroaralquilo C_{1-6} ;

L es un enlazante seleccionado entre $-SO_2-$, $-SO_2NR^a-$ y NR^aSO_2- ;

cada R^a se selecciona independientemente entre hidrógeno y alquilo C_{1-6} ;

Z es O o S;

20 cada R^b se selecciona independientemente entre hidrógeno, aralquilo C_{1-6} , y alquilo C_{1-6} sustituido con 0-1 ocurrencias de R^c ; y

R^c se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , halo, NR^dR^d , y heterociclilo y en donde dos grupos R^c tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo heterociclilo; y

R^d se selecciona independientemente entre H y alquilo C_{1-6} .

25 En algunas realizaciones, cada R^1 se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , halo, acetilo y $-NO_2$.

En algunas realizaciones, L es un enlazante seleccionado entre $-SO_2NR^a-$ y $-NR^aSO_2-$.

En algunas realizaciones, cada R^b se selecciona independientemente entre hidrógeno y alquilo C_{1-6} .

30 En algunas realizaciones, B es un heteroarilo monocíclico, cicloalquilo, heterociclilo, aralquilo C_{1-6} , o heteroaralquilo C_{1-6} .

5 En algunas realizaciones, B es un heterociclilo monocíclico (por ejemplo, un heterociclilo monocíclico de 6 miembros). En algunas realizaciones, B es un heterociclilo monocíclico que contiene nitrógeno de 6 miembros (por ejemplo, piperazinilo). En algunas realizaciones, B es piperazinilo no sustituido. En algunas realizaciones, B es piperazinilo sustituido con un R¹. En algunas realizaciones, B es un heterociclilo monocíclico que contiene nitrógeno de 7 miembros (por ejemplo, 1,4-diazepam). En algunas realizaciones, B es 1,4-diazepam no sustituido. En algunas realizaciones, B es 1,4-diazepam sustituido con un R¹.

10 En algunas realizaciones, B es un heteroarilo monocíclico. En algunas realizaciones, B es un heteroarilo monocíclico de 5 miembros (por ejemplo, tiofenilo). En algunas realizaciones, B es un heteroarilo monocíclico de 5 miembros, por ejemplo, un heteroarilo monocíclico que contiene nitrógeno de 5 miembros (por ejemplo, piridilo). En algunas realizaciones, B es piridilo sustituido con 2 R¹. En algunas realizaciones, un R¹ es halo y el otro es haloalquilo. En algunas realizaciones, un R¹ es cloro y el otro es trifluorometilo.

15 En algunas realizaciones, B es arilo monocíclico (por ejemplo, fenilo). En algunas realizaciones, B es fenilo no sustituido. En algunas realizaciones, B es fenilo sustituido con un R¹. En algunas realizaciones, R¹ es halo (por ejemplo, flúor, cloro o bromo). En algunas realizaciones, R¹ es alquilo C₁-C₆ (por ejemplo, metilo). En algunas realizaciones, R¹ es alcoxi C₁-C₆ (por ejemplo, metoxi). En algunas realizaciones, R¹ es acetilo. En algunas realizaciones, R¹ es -NO₂.

En algunas realizaciones, B es fenilo sustituido con dos R¹. En algunas realizaciones, un R¹ es halo (por ejemplo, flúor o cloro) y el otro es alcoxi C₁-C₆ (por ejemplo, metoxi).

20 En algunas realizaciones, ambos R¹ son halo (por ejemplo, flúor o cloro). En algunas realizaciones, un R¹ es alquilo C₁-C₆ (por ejemplo, metilo) y el otro es alcoxi C₁-C₆ (por ejemplo, metoxi). En algunas realizaciones, ambos R¹ son alcoxi C₁-C₆ (por ejemplo, metoxi).

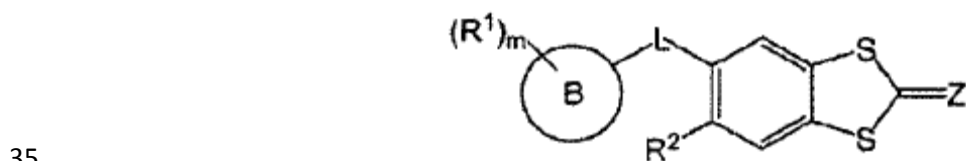
25 En algunas realizaciones, B es un heteroarilo monocíclico de 5 miembros (por ejemplo, tiofenilo). En algunas realizaciones, B es un heteroarilo monocíclico de 6 miembros, por ejemplo, un heteroarilo monocíclico que contiene nitrógeno de 6 miembros (por ejemplo, piridilo). En algunas realizaciones, B es piridilo sustituido con 2 R¹. En algunas realizaciones, un R¹ es halo y el otro es haloalquilo. En algunas realizaciones, un R¹ es cloro y el otro es trifluorometilo. En algunas realizaciones, B es cicloalquilo (por ejemplo, ciclohexilo).

En algunas realizaciones, n es 1. En algunas realizaciones, R² es alquilo C₁-C₆ (por ejemplo, metilo), En algunas realizaciones, R² es halo (por ejemplo, flúor, cloro o bromo).

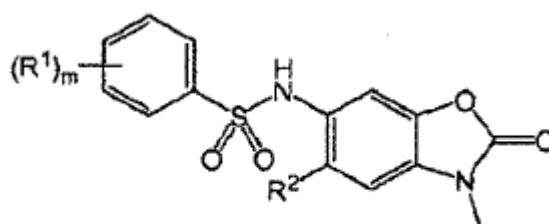
30 En algunas realizaciones, L es -SO₂-. En algunas realizaciones, L es -SO₂NR^a-. En algunas realizaciones, R^a es hidrógeno. En algunas realizaciones, R^a es alquilo C₁-C₆ (por ejemplo, metilo, etilo o isopropilo). En algunas realizaciones, L es -NR^aSO₂-. En algunas realizaciones, R^a es hidrógeno. En algunas realizaciones, R^a es alquilo C₁-C₆ (por ejemplo, metilo, etilo o isopropilo).

En algunas realizaciones, Z es O.

En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula (II) está representado por la siguiente fórmula:



En un aspecto, se describe un compuesto de fórmula (III):



fórmula (III)

en donde:

m es un número entero desde 0 a 5;

5 cada R¹ se selecciona independientemente entre alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, halo, acetilo, -NO₂, arilo, aralquilo, heteroarilo, -SO₂-arilo, -C(O)-NR^b-arilo, -C(O)-aralquilo, -C(O)-alcoxi C₁-C₆, -NR^b-SO₂-arilo, en donde cada grupo arilo, aralquilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con 0-3 ocurrencias de R^c y en donde dos grupos R¹ tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo heterociclilo;

cada R² se selecciona independientemente entre alquilo C₁-C₆ y halo,

10 cada R^b se selecciona independientemente entre hidrógeno, aralquilo C₁₋₆, y alquilo C₁-C₆ sustituido con 0-1 ocurrencias de R^c;

R^c se selecciona independientemente entre alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, halo, NR^dR^d, y heterociclilo y en donde dos grupos R^c tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo heterociclilo; y

R^d se selecciona independientemente entre H y alquilo C₁₋₆.

15 En algunas realizaciones, cada R¹ se selecciona independientemente entre alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, halo, acetilo y -NO₂.

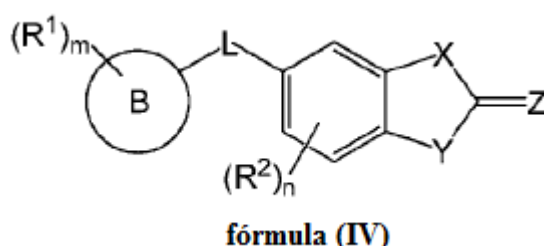
En algunas realizaciones, cada R² es independientemente alquilo C₁-C₆.

20 En algunas realizaciones, m es 0. En algunas realizaciones, m es 1. En algunas realizaciones, R¹ es halo (por ejemplo, flúor, cloro o bromo). En algunas realizaciones, R¹ es alquilo C₁-C₆ (por ejemplo, metilo). En algunas realizaciones, R¹ es alcoxi C₁-C₆ (por ejemplo, metoxi). En algunas realizaciones, R¹ es acetilo. En algunas realizaciones, R¹ es -NO₂.

25 En algunas realizaciones, m es 2. En algunas realizaciones, un R¹ es halo (por ejemplo, flúor o cloro) y el otro es alcoxi C₁-C₆ (por ejemplo, metoxi). En algunas realizaciones, ambos R¹ son halo (por ejemplo, flúor o cloro). En algunas realizaciones, un R¹ es alquilo C₁-C₆ (por ejemplo, metilo) y el otro es alcoxi C₁-C₆ (por ejemplo, metoxi). En algunas realizaciones, ambos R¹ son alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo).

En algunas realizaciones. R² es metilo.

Además, se describe una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (IV):



30 en donde:

m es un número entero desde 0 a 5;

35 cada R¹ se selecciona independientemente entre alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, halo, acetilo, -NO₂, arilo, aralquilo, heteroarilo, -SO₂-arilo, -C(O)-NR^b-arilo, -C(O)-aralquilo, -C(O)-alcoxi C₁-C₆, -NR^b-SO₂-arilo, en donde cada grupo arilo, aralquilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con 0-3 ocurrencias de R^c y en donde dos grupos R¹ tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo heterociclilo;

n es un número entero desde 0 a 3;

cada R² se selecciona independientemente entre alquilo C₁-C₆ y halo;

B es arilo, heteroarilo monocíclico, cicloalquilo, heterociclilo, aralquilo C₁₋₆, o heteroaralquilo C₁₋₆;

L es un enlazante seleccionado entre -SO₂-, -SO₂NR^a- y -NR^aSO₂-;

cada R^a se selecciona independientemente entre hidrógeno y alquilo C₁₋₆;

X y Y son cada uno independientemente seleccionado entre O, S, NR^b y CH₂;

5 Z es 0 o S;

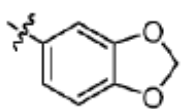
cada R^b se selecciona independientemente entre hidrógeno, aralquilo C₁₋₆, y alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-1
ocurrencias de R^c; y

10 R^c se selecciona independientemente entre alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, halo, NR^dR^d, y heterociclilo y en
donde dos grupos R^c tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo heterociclilo;
y

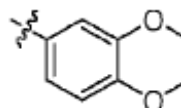
Rd se selecciona independientemente entre H y alquilo C₁₋₆.

15 En algunas realizaciones, B es arilo monocíclico (por ejemplo, fenilo). En algunas realizaciones, B es fenilo no
sustituido. En algunas realizaciones, B es fenilo sustituido con 1 R¹. En algunas realizaciones, R¹ es halo (por
ejemplo, flúor, cloro o bromo). En algunas realizaciones, R¹ es alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo o etilo). En algunas
realizaciones, R¹ es alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi). En algunas realizaciones, R¹ es haloalquilo (por ejemplo,
20 trifluorometilo). En algunas realizaciones, R¹ es acetilo. En algunas realizaciones, R¹ es -NR^b-acetilo (por ejemplo,
acetamida). En algunas realizaciones, R¹ es -NO₂. En algunas realizaciones, R¹ es -NR^b-SO₂-arilo (por ejemplo, -
NR^b-SO₂-fenilo). En algunas realizaciones, R^b es H. En algunas realizaciones, R¹ es NH-SO₂-fenilo sustituido con
dos ocurrencias de R^c. En algunas realizaciones, un R^c es alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi) y un R^c es halo (por
ejemplo, flúor o cloro). En algunas realizaciones, ambos R^c son halo (por ejemplo, flúor o cloro). En algunas
realizaciones, un R^c es alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi) y un R^c es alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo).

25 En algunas realizaciones, B es fenilo sustituido con dos R¹. En algunas realizaciones, un R¹ es halo (por ejemplo,
flúor o cloro) y el otro es alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi). En algunas realizaciones, ambos R¹ son halo (por
ejemplo, flúor o cloro). En algunas realizaciones, un R¹ es halo (por ejemplo, flúor o cloro) y un R¹ es haloalquilo (por
ejemplo, trifluorometilo). En algunas realizaciones, un R¹ es halo (por ejemplo, flúor o cloro) y un R¹ es alquilo C₁₋₆
(por ejemplo, metilo o etilo). En algunas realizaciones, un R¹ es alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo) y el otro es alcoxi
C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi). En algunas realizaciones, ambos R¹ son alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo). En algunas
realizaciones, ambos R¹ son alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi). En algunas realizaciones, dos grupos R¹ tomados
30 junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo heterociclilo. En algunas realizaciones, dos
grupos R¹ tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman el siguiente compuesto:



En algunas realizaciones, dos grupos R¹ tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman el
siguiente compuesto:



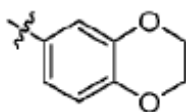
35 En algunas realizaciones, B es arilo bicíclico (por ejemplo, naftilo). En algunas realizaciones, B es naftilo no
sustituido.

40 En algunas realizaciones, B es heteroarilo monocíclico, por ejemplo, un heteroarilo monocíclico de 5 miembros (por
ejemplo, tiofenilo). En algunas realizaciones, B es un heteroarilo monocíclico de 5 miembros, por ejemplo,
un heteroarilo monocíclico que contiene nitrógeno de 5 miembros (por ejemplo, piridilo). En algunas realizaciones, B
es piridilo no sustituido. En algunas realizaciones, B es piridilo sustituido con dos R¹. En algunas realizaciones, un R¹
es halo (por ejemplo, cloro) y el otro es haloalquilo (por ejemplo, trifluorometilo).

En algunas realizaciones, B es heteroarilo bicíclico, por ejemplo, un heteroarilo bicíclico de 10 miembros (por
ejemplo, un heteroarilo bicíclico que contiene nitrógeno de 10 miembros). En algunas realizaciones, B es un

heteroarilo bicíclico que contiene nitrógeno de 10 miembros (por ejemplo, quinolilo). En algunas realizaciones, B es quinolilo no sustituido.

- 5 En algunas realizaciones, B es un heterociclilo monocíclico (por ejemplo, un heterociclilo monocíclico de 6 miembros). En algunas realizaciones, B es un heterociclilo monocíclico que contiene nitrógeno de 6 miembros (por ejemplo, piperazinilo). En algunas realizaciones, B es piperazinilo no sustituido. En algunas realizaciones, B es piperazinilo sustituido con un R^1 . En algunas realizaciones, R^1 es $-\text{SO}_2$ -arilo (por ejemplo, fenilo o naftilo). En algunas realizaciones, R^1 es $-\text{SO}_2$ -fenilo sustituido con 0 ocurrencias de R^c . En algunas realizaciones, R^1 es $-\text{SO}_2$ -naftilo. En algunas realizaciones, R^1 es $-\text{SO}_2$ -fenilo sustituido con 1 ocurrencia de R^c . En algunas realizaciones, R^c es alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi). En algunas realizaciones, R^c es halo (por ejemplo, flúor o cloro).
- 10 En algunas realizaciones, R^1 es $-\text{SO}_2$ -fenilo sustituido con 2 ocurrencias de R^c . En algunas realizaciones, un R^c es alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi) y el otro R^c es halo (por ejemplo, cloro o flúor). En algunas realizaciones, ambos R^c son halo (por ejemplo, flúor o cloro). En algunas realizaciones, ambos R^c tomados juntos forman un heterociclilo. En algunas realizaciones, ambos R^c se toman juntos para formar el compuesto representado a continuación:



- 15 En algunas realizaciones, R^1 es aralquilo (por ejemplo, bencilo).

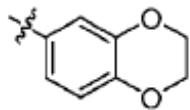
En algunas realizaciones, R^1 es $-\text{C}(\text{O})$ -alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, $-\text{C}(\text{O})$ -t-butoxi).

En algunas realizaciones, R^1 es $-\text{SO}_2$ -heteroarilo (por ejemplo, $-\text{SO}_2$ -piridilo). En algunas realizaciones, R^1 es $-\text{SO}_2$ -piridilo sustituido con 0 ocurrencias de R^c . En algunas realizaciones, R^1 es $-\text{SO}_2$ -piridilo sustituido con 1 ocurrencia de R^c . En algunas realizaciones, R^c es haloalquilo (por ejemplo, trifluorometilo).

- 20 En algunas realizaciones, R^1 es $-\text{C}(\text{O})$ -aralquilo (por ejemplo, $-\text{C}(\text{O})$ -bencilo). En algunas realizaciones, R^1 es $-\text{C}(\text{O})$ -bencilo sustituido con 0 ocurrencias de R^c . En algunas realizaciones, R^1 es $-\text{C}(\text{O})$ -bencilo sustituido con 1 ocurrencia de R^c . En algunas realizaciones, R^c es haloalquilo (por ejemplo, trifluorometilo).

- 25 En algunas realizaciones, B es un heterociclilo monocíclico (por ejemplo, un heterociclilo monocíclico de 7 miembros). En algunas realizaciones, B es un heterociclilo monocíclico que contiene nitrógeno de 7 miembros (por ejemplo, 1,4-diazepanilo). En algunas realizaciones, B es 1,4-diazepanilo no sustituido. En algunas realizaciones, B es 1,4-diazepanilo sustituido con un R^1 . En algunas realizaciones, R^1 es $-\text{SO}_2$ -arilo (por ejemplo, fenilo o naftilo). En algunas realizaciones, R^1 es $-\text{SO}_2$ -fenilo sustituido con 0 ocurrencias de R^c . En algunas realizaciones, R^1 es $-\text{SO}_2$ -naftilo. En algunas realizaciones, R^1 es $-\text{SO}_2$ -fenilo sustituido con 1 ocurrencia de R^c . En algunas realizaciones, R^c es alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi). En algunas realizaciones, R^c es halo (por ejemplo, flúor o cloro).

- 30 En algunas realizaciones, R^1 es fenilo sustituido con 2 ocurrencias de R^c . En algunas realizaciones, un R^c es alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi) y el otro R^c es halo (por ejemplo, cloro o flúor). En algunas realizaciones, ambos R^c son halo (por ejemplo, flúor o cloro). En algunas realizaciones, ambos R^c tomados juntos forman un heterociclilo. En algunas realizaciones, ambos R^c se toman juntos para formar el compuesto representado a continuación:



- 35 En algunas realizaciones, R^1 es aralquilo (por ejemplo, bencilo).

En algunas realizaciones, R^1 es $-\text{C}(\text{O})$ -alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, $-\text{C}(\text{O})$ -t-butoxi).

En algunas realizaciones, R^1 es $-\text{SO}_2$ -heteroarilo (por ejemplo, $-\text{SO}_2$ -piridilo). En algunas realizaciones, R^1 es $-\text{SO}_2$ -piridilo sustituido con 0 ocurrencias de R^c . En algunas realizaciones, R^1 es $-\text{SO}_2$ -piridilo sustituido con 1 ocurrencia de R^c . En algunas realizaciones, R^c es haloalquilo (por ejemplo, trifluorometilo).

- 40 En algunas realizaciones, B es un heterociclilo monocíclico (por ejemplo, un heterociclilo monocíclico de 6 miembros). En algunas realizaciones, B es un heterociclilo monocíclico que contiene nitrógeno de 6 miembros (por ejemplo, piperidinilo). En algunas realizaciones, B es piperidinilo no sustituido. En algunas realizaciones, B es piperidinilo sustituido con un R^1 . En algunas realizaciones, R^1 es $-\text{C}(\text{O})$ - NR^b -arilo (por ejemplo, $-\text{C}(\text{O})$ - NR^b -fenilo). En

algunas realizaciones, R^b es H. En algunas realizaciones, R¹ es -C(O)-NH-fenilo sustituido con dos ocurrencias de R^c. En algunas realizaciones, ambos R^c son alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo).

En algunas realizaciones, B es cicloalquilo (por ejemplo, ciclohexilo).

5 En algunas realizaciones, B es aralquilo C₁₋₆ (por ejemplo, bencilo). En algunas realizaciones, B es bencilo sustituido con 0 ocurrencias de R¹.

En algunas realizaciones, n es 0. En algunas realizaciones, n es 1. En algunas realizaciones, R² es alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo). En algunas realizaciones, R² es halo (por ejemplo, flúor, cloro o bromo).

10 En algunas realizaciones, L es -SO₂NR^a-. En algunas realizaciones, R^a es hidrógeno. En algunas realizaciones, R^a es alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, etilo o isopropilo). En algunas realizaciones, L es -NR^aSO₂-. En algunas realizaciones, R^a es hidrógeno. En algunas realizaciones, R^a es alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, etilo o isopropilo).

15 En algunas realizaciones, X es S. En algunas realizaciones, X es O. En algunas realizaciones, X es NR^b. En algunas realizaciones, R^b es hidrógeno. En algunas realizaciones, R^b es alquilo C₁₋₆ sustituido con 0 ocurrencias de R^c (por ejemplo, metilo, etilo, isopropilo o sec-butilo). En algunas realizaciones, R^b es aralquilo (por ejemplo, bencilo o fenetilo). En algunas realizaciones, R^b es alquilo C₁₋₆ sustituido con 1 ocurrencia de R^c (por ejemplo, metilo, etilo o propilo). En algunas realizaciones, R^c es alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi). En algunas realizaciones, R^c es heterociclilo (por ejemplo, morfolinilo o piperidinilo). En algunas realizaciones, R^c es NR^dR^d. En algunas realizaciones, R^d se selecciona entre alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo).

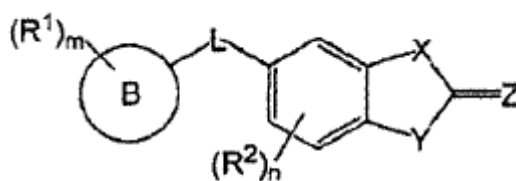
20 En algunas realizaciones, Y es S. En algunas realizaciones, Y es O. En algunas realizaciones, Y es NR^b. En algunas realizaciones, R^b es hidrógeno. En algunas realizaciones, R^b es alquilo C₁₋₆ sustituido con 0 ocurrencias de R^c (por ejemplo, metilo, etilo, isopropilo o sec-butilo). En algunas realizaciones, R^b es aralquilo (por ejemplo, bencilo o fenetilo). En algunas realizaciones, R^b es alquilo C₁₋₆ sustituido con 1 ocurrencia de R^c (por ejemplo, metilo, etilo o propilo). En algunas realizaciones, R^c es alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi). En algunas realizaciones, R^c es heterociclilo (por ejemplo, morfolinilo o piperidinilo). En algunas realizaciones, R^c es NR^dR^d. En algunas realizaciones, R^d se selecciona entre alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo).

25 En algunas realizaciones, X y Y son ambos S. En algunas realizaciones, X y Y son ambos NR^b. En algunas realizaciones, X y Y son ambos NCH₃. En algunas realizaciones, uno de X y Y es O y el otro es S. En algunas realizaciones, uno de X y Y es O y el otro es NR^b. En algunas realizaciones, R^b es hidrógeno. En algunas realizaciones, R^b es alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, etilo, isopropilo o sec-butilo).

30 En algunas realizaciones, uno de X y Y es S y el otro es NR^b. En algunas realizaciones, R^b es hidrógeno. En algunas realizaciones, R^b es alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, etilo, isopropilo o sec-butilo).

En algunas realizaciones, Z es O.

En un aspecto, se describe un método de tratamiento del cáncer que comprende la administración a un sujeto de un compuesto de fórmula (IV):



fórmula (IV)

35 en donde:

m es un número entero desde 0 a 5;

40 cada R¹ se selecciona independientemente entre alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, halo, acetilo, -NO₂, acrilo, aralquilo, heteroarilo, -SO₂-arilo, C(O)-NR^b-arilo, -C(O)-aralquilo, -C(O)-alcoxi C₁₋₆, -NR^b-SO₂-arilo, en donde cada grupo arilo, aralquilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con 0-3 ocurrencias de R^c y en donde dos grupos R¹ tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo heterociclilo;

n es un número entero desde 0 a 3;

cada R^2 se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-6} y halo;

B es arilo, heteroarilo monocíclico, cicloalquilo, heterociclilo, aralquilo C_{1-6} , o heteroaralquilo C_{1-6} ;

L es un enlazante seleccionado entre $-SO_2-$, $-SO_2NR^a-$ y $-NR^aSO_2-$;

cada R^a se selecciona independientemente entre hidrógeno y alquilo C_{1-6} ;

5 X y Y son cada uno independientemente seleccionado entre O, S, NR^b y CH_2 ;

Z es O o S;

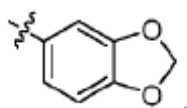
cada R^b se selecciona independientemente entre hidrógeno, aralquilo C_{1-6} , y alquilo C_{1-6} sustituido con 0-1
ocurrencias de R^c ; y

10 R^c se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , halo, NR^dR^d , y heterociclilo y en
donde dos grupos R^c tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo heterociclilo;
y

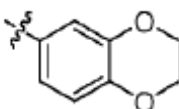
R^d se selecciona independientemente entre H y alquilo C_{1-6} .

15 En algunas realizaciones, B es arilo monocíclico (por ejemplo, fenilo). En algunas realizaciones, B es fenilo no
sustituido. En algunas realizaciones, B es fenilo sustituido con 1 R^1 . En algunas realizaciones, R^1 es halo (por
ejemplo, flúor, cloro o bromo). En algunas realizaciones, R^1 es alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo o etilo). En algunas
realizaciones, R^1 es alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi). En algunas realizaciones, R^1 es haloalquilo (por ejemplo,
trifluorometilo). En algunas realizaciones, R^1 es acetilo. En algunas realizaciones, R^1 es $-NR^b$ -acetilo (por ejemplo,
acetamida). En algunas realizaciones, R^1 es $-NO_2$. En algunas realizaciones, R^1 es $-NR^b-SO_2$ -arilo (por ejemplo, $-$
20 NR^b-SO_2 -fenilo). En algunas realizaciones, R^b es H. En algunas realizaciones, R^1 es $-NH-SO_2$ -fenilo sustituido con
dos ocurrencias de R^c . En algunas realizaciones, un R^c es alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi) y un R^c es halo (por
ejemplo, flúor o cloro). En algunas realizaciones, ambos R^c son halo (por ejemplo, flúor o cloro). En algunas
realizaciones, un R^c es alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi) y un R^c es alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo).

25 En algunas realizaciones, B es fenilo sustituido con dos R^1 . En algunas realizaciones, un R^1 es halo (por ejemplo,
flúor o cloro) y el otro es alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi). En algunas realizaciones, ambos R^1 son halo (por
ejemplo, flúor o cloro). En algunas realizaciones, un R^1 es halo (por ejemplo, flúor o cloro) y un R^1 es haloalquilo (por
ejemplo, trifluorometilo). En algunas realizaciones, un R^1 es halo (por ejemplo, flúor o cloro) y un R^1 es alquilo C_{1-6}
(por ejemplo, metilo o etilo). En algunas realizaciones, un R^1 es alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo) y el otro es alcoxi
30 C_{1-6} (por ejemplo, metoxi). En algunas realizaciones, ambos R^1 son alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo). En algunas
realizaciones, ambos R^1 son alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi). En algunas realizaciones, dos grupos R^1 tomados
junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo heterociclilo. En algunas realizaciones, dos
grupos R^1 tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman el siguiente compuesto:



En algunas realizaciones, dos grupos R^1 tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman el
siguiente compuesto:



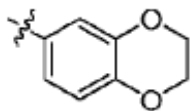
35 En algunas realizaciones, B es arilo bicíclico (por ejemplo, naftilo). En algunas realizaciones, B es naftilo no
sustituido.

40 En algunas realizaciones, B es heteroarilo monocíclico, por ejemplo, un heteroarilo monocíclico de 5 miembros (por
ejemplo, tiofenilo). En algunas realizaciones, B es un heteroarilo monocíclico de 5 miembros, por ejemplo,
un heteroarilo monocíclico que contiene nitrógeno de 5 miembros (por ejemplo, piridilo). En algunas realizaciones, B
es piridilo no sustituido. En algunas realizaciones, B es piridilo sustituido con dos R^1 . En algunas realizaciones, un R^1
es halo (por ejemplo, cloro) y el otro es haloalquilo (por ejemplo, trifluorometilo).

En algunas realizaciones, B es heteroarilo bicíclico, por ejemplo, un heteroarilo bicíclico de 10 miembros (por ejemplo, un heteroarilo bicíclico que contiene nitrógeno de 10 miembros). En algunas realizaciones, B es un heteroarilo bicíclico que contiene nitrógeno de 10 miembros (por ejemplo, quinolilo). En algunas realizaciones, B es quinolilo no sustituido.

- 5 En algunas realizaciones, B es un heterociclilo monocíclico (por ejemplo, un heterociclilo monocíclico de 6 miembros). En algunas realizaciones, B es un heterociclilo monocíclico que contiene nitrógeno de 6 miembros (por ejemplo, piperazinilo). En algunas realizaciones, B es piperazinilo no sustituido. En algunas realizaciones, B es piperazinilo sustituido con un R¹. En algunas realizaciones, R¹ es -SO₂-arilo (por ejemplo, fenilo o naftilo). En algunas realizaciones, R¹ es -SO₂-fenilo sustituido con 0 ocurrencias de R^c. En algunas realizaciones, R¹ es -SO₂-naftilo. En algunas realizaciones, R¹ es -SO₂-fenilo sustituido con 1 ocurrencia de R^c. En algunas realizaciones, R^c es alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi). En algunas realizaciones, R^c es halo (por ejemplo, flúor o cloro).

- 10 En algunas realizaciones, R¹ es -SO₂-fenilo sustituido con 2 ocurrencias de R^c. En algunas realizaciones, un R^c es alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi) y el otro R^c es halo (por ejemplo, cloro o flúor). En algunas realizaciones, ambos R^c son halo (por ejemplo, flúor o cloro). En algunas realizaciones, ambos R^c tomados juntos forman un heterociclilo. En algunas realizaciones, ambos R^c se toman juntos para formar el compuesto representado a continuación:



En algunas realizaciones, R¹ es aralquilo (por ejemplo, bencilo).

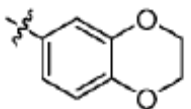
En algunas realizaciones, R¹ es -C(O)-alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, -C(O)-t-butoxi).

- 20 En algunas realizaciones, R¹ es -SO₂-heteroarilo (por ejemplo, -SO₂-piridilo). En algunas realizaciones, R¹ es -SO₂-piridilo sustituido con 0 ocurrencias de R^c. En algunas realizaciones, R¹ es -SO₂-piridilo sustituido con 1 ocurrencia de R^c. En algunas realizaciones, R^c es haloalquilo (por ejemplo, trifluorometilo).

En algunas realizaciones, R¹ es -C(O)-aralquilo (por ejemplo, -C(O)-bencilo). En algunas realizaciones, R¹ es -C(O)-bencilo sustituido con 0 ocurrencias de R^c. En algunas realizaciones, R¹ es -C(O)-bencilo sustituido con 1 ocurrencia de R^c. En algunas realizaciones, R^c es haloalquilo (por ejemplo, trifluorometilo).

- 25 En algunas realizaciones, B es un heterociclilo monocíclico (por ejemplo, un heterociclilo monocíclico de 7 miembros). En algunas realizaciones, B es un heterociclilo monocíclico que contiene nitrógeno de 7 miembros (por ejemplo, 1,4-diazepanilo). En algunas realizaciones, B es 1,4-diazepanilo no sustituido. En algunas realizaciones, B es 1,4-diazepanilo sustituido con un R¹. En algunas realizaciones, R¹ es -SO₂-arilo (por ejemplo, fenilo o naftilo). En algunas realizaciones, R¹ es -SO₂-fenilo sustituido con 0 ocurrencias de R^c. En algunas realizaciones, R¹ es -SO₂-naftilo. En algunas realizaciones, R¹ es -SO₂-fenilo sustituido con 1 ocurrencia de R^c. En algunas realizaciones, R^c es alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi). En algunas realizaciones, R^c es halo (por ejemplo, flúor o cloro).

- 30 En algunas realizaciones, R¹ es fenilo sustituido con 2 ocurrencias de R^c. En algunas realizaciones, un R^c es alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi) y el otro R^c es halo (por ejemplo, cloro o flúor). En algunas realizaciones, ambos R^c son halo (por ejemplo, flúor o cloro). En algunas realizaciones, ambos R^c tomados juntos forman un heterociclilo. En algunas realizaciones, ambos R^c se toman juntos para formar el compuesto representado a continuación:



En algunas realizaciones, R¹ es aralquilo (por ejemplo, bencilo).

En algunas realizaciones, R¹ es -C(O)-alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, -C(O)-t-butoxi).

- 40 En algunas realizaciones, R¹ es -SO₂-heteroarilo (por ejemplo, -SO₂-piridilo). En algunas realizaciones, R¹ es -SO₂-piridilo sustituido con 0 ocurrencias de R^c. En algunas realizaciones, R¹ es -SO₂-piridilo sustituido con 1 ocurrencia de R^c. En algunas realizaciones, R^c es haloalquilo (por ejemplo, trifluorometilo).

En algunas realizaciones, En algunas realizaciones, B es un heterociclilo monocíclico (por ejemplo, un heterociclilo monocíclico de 6 miembros). En algunas realizaciones, B es un heterociclilo monocíclico que contiene nitrógeno de 6

miembros (por ejemplo, piperidinilo). En algunas realizaciones, B es piperidinilo no sustituido. En algunas realizaciones, B es piperidinilo sustituido con un R¹. En algunas realizaciones, R¹ es -C(O)-NR^b-arilo (por ejemplo, -C(O)-NR^b-fenilo). En algunas realizaciones, R^b es H. En algunas realizaciones, R¹ es -C(O)-NH-fenilo sustituido con dos ocurrencias de R^c. En algunas realizaciones, ambos R^c son alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo).

5 En algunas realizaciones, B es cicloalquilo (por ejemplo, ciclohexilo).

En algunas realizaciones, B es aralquilo C₁₋₆ (por ejemplo, bencilo). En algunas realizaciones, B es bencilo sustituido con 0 ocurrencias de R¹.

En algunas realizaciones, n es 0. En algunas realizaciones, n es 1. En algunas realizaciones, R² es alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo). En algunas realizaciones, R² es halo (por ejemplo, flúor, cloro o bromo).

10 En algunas realizaciones, L es -SO₂NR^a-. En algunas realizaciones, R^a es hidrógeno. En algunas realizaciones, R^a es alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, etilo o isopropilo). En algunas realizaciones, L es NR^aSO₂-. En algunas realizaciones, R^a es hidrógeno. En algunas realizaciones, R^a es alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, etilo o isopropilo).

En algunas realizaciones, X es S. En algunas realizaciones, X es O. En algunas realizaciones, X es NR^b. En algunas realizaciones, R^b es hidrógeno. En algunas realizaciones, R^b es alquilo C₁₋₆ sustituido con 0 ocurrencias de R^c (por ejemplo, metilo, etilo, isopropilo o sec-butilo). En algunas realizaciones, R^b es aralquilo (por ejemplo, bencilo o fenetilo). En algunas realizaciones, R^b es alquilo sustituido con 1 ocurrencia de R^c (por ejemplo, metilo, etilo o propilo). En algunas realizaciones, R^c es alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi). En algunas realizaciones, R^c es heterociclilo (por ejemplo, morfolinilo o piperidinilo). En algunas realizaciones, R^c es NR^dR^d. En algunas realizaciones, R^d se selecciona entre alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo).

20 En algunas realizaciones, Y es S. En algunas realizaciones, Y es O. En algunas realizaciones, Y es NR^b. En algunas realizaciones, R^b es hidrógeno. En algunas realizaciones, R^b es alquilo C₁₋₆ sustituido con 0 ocurrencias de R^c (por ejemplo, metilo, etilo, isopropilo o sec-butilo). En algunas realizaciones, R^b es aralquilo (por ejemplo, bencilo o fenetilo). En algunas realizaciones, R^b es alquilo C₁₋₆ sustituido con 1 ocurrencia de R^c (por ejemplo, metilo, etilo o propilo). En algunas realizaciones, R^c es alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi). En algunas realizaciones, R^c es heterociclilo (por ejemplo, morfolinilo o piperidinilo). En algunas realizaciones, R^c es NR^dR^d. En algunas realizaciones, R^d se selecciona entre alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo).

25 En algunas realizaciones, X y Y son ambos S. En algunas realizaciones, X y Y son ambos NR^b. En algunas realizaciones, X y Y son ambos NCH₃. En algunas realizaciones, uno de X y Y es O y el otro es S. En algunas realizaciones, uno de X y Y es O y el otro es NR^b. En algunas realizaciones, R^b es hidrógeno. En algunas realizaciones, R^b es alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, etilo, isopropilo o sec-butilo).

30 En algunas realizaciones, uno de X y Y es S y el otro es NR^b. En algunas realizaciones, R^b es hidrógeno. En algunas realizaciones, R^b es alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, etilo, isopropilo o sec-butilo).

En algunas realizaciones Z es O.

35 En un aspecto, se describe un método para modular (por ejemplo, aumentar o disminuir) el nivel de actividad de PKM2 y/o glucólisis (por ejemplo, modular 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 necesita, modulando de este modo (por ejemplo, aumentando o disminuyendo) el nivel de actividad de PKM2 y/o glucólisis en el paciente. En algunas realizaciones de la invención se utiliza un activador para mantener PKM2 en su conformación activa o activar la actividad de piruvato quinasa en células en 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 regular 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, regulando de este modo la proliferación celular en el paciente. Por ejemplo, este método puede modular el crecimiento de una célula transformada, por ejemplo, una célula cancerosa, o modular generalmente el crecimiento en una célula dependiente de PKM2 que sufre glucólisis aeróbica.

45 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.

50 En otra realización, el método incluye identificar o seleccionar un paciente que se beneficiaría de la modulación (por ejemplo, activación o inhibición) de PKM2. Por ejemplo, el paciente puede ser identificado en base al nivel de

actividad de PKM2 en una célula del paciente (por ejemplo, en oposición a simplemente necesitar tratamiento del propio trastorno, por ejemplo, cáncer). 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, restenosis 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.

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 el mismo. 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 las 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, bencidrilo y tritilo.

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

El término "alqueniilo" 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 alqueniilo 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 alqueniilo. El término "alquinilo" se refiere a una cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que contiene de 2-12 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.

Los términos "arilalquilo" o "aralquilo" se refieren a una unidad estructural alquilo en la que un átomo de hidrógeno del alquilo está sustituido 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, benzhidrilo y tritilo.

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

El término "cicloalqueniilo" 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 cicloalqueniilo. Cualquier átomo del anillo puede estar sustituido (por ejemplo, por uno o más sustituyentes). Los grupos cicloalqueniilo pueden contener anillos

fusionados. 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.

5 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 es monocíclico, 1-6 heteroátomos si es bicíclico, o 1-9 heteroátomos si es tricíclico, dichos heteroátomos seleccionados entre O, N o S (por ejemplo, átomos de carbono y 1-3, 1-6 o 1-9 heteroátomos 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 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 dihidropirano.

15 El término "heteroarilo" se refiere a un sistema de anillo aromático monocíclico de 5-8 miembros, bicíclico de 8-12 miembros o tricíclico de 11-14 miembros, que tiene 1-3 heteroátomos si es monocíclico, 1-6 heteroátomos si es bicíclico, o 1-9 heteroátomos si es tricíclico, dichos heteroátomos seleccionados entre O, N y S (por ejemplo, átomos de carbono y 1-3, 1-6 o 1-9 heteroátomos de N, O o S si son monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos, respectivamente). Cualquier átomo del anillo puede estar sustituido (por ejemplo, por uno o más sustituyentes).

Los términos "heteroalquilo" y "heteroaralquilo", como se utilizan en este documento, se refieren a un grupo alquilo sustituido con un grupo heteroarilo.

20 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, cicloalquilcarbonilo, arilcarbonilo, heterociclicarbonilo o heteroarilcarbonilo, cualquiera de los cuales puede estar sustituido adicionalmente (por ejemplo, por uno o más sustituyentes).

25 El término "sustituyentes" se refiere a un grupo "sustituido" en un grupo alquilo, cicloalquilo, alqueno, alquino, heterociclico, heterocicloalqueno, cicloalqueno, arilo, o heteroarilo en cualquier átomo de ese grupo. Cualquier átomo puede ser sustituido. Los sustituyentes apropiados 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, heterociclico, 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, tioxo (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 heterociclico (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.

40 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 inhibición) de M2 que M1.

45 El término activador, 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 el agente 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. Los péptidos, ácidos nucleicos y moléculas pequeñas pueden ser activadores. Se puede evaluar un agente para determinar si es un activador midiendo ya sea directa o indirectamente la actividad de la piruvato quinasa cuando se somete al agente. La actividad del agente se puede medir, por ejemplo, contra una sustancia de control. En algunos casos, la actividad medida del agente es para la activación de PKM2. La actividad de PKM2 se puede medir, por ejemplo, monitorizando la concentración de un sustrato tal como ATP o NADH.

55 El término inhibidor, como se utiliza en este documento, significa un agente que retarda, detiene, disminuye o inactiva sustancialmente la actividad enzimática de piruvato quinasa (por ejemplo, PKM2) para disminuir hasta un nivel que es menor que los niveles basales de piruvato quinasa (por ejemplo, PKM2) de actividad. Los inhibidores de piruvato quinasa (por ejemplo, PKM2) pueden ser péptidos o ácidos nucleicos. Se puede evaluar un agente para determinar si es un inhibidor midiendo directa o indirectamente la actividad de la piruvato quinasa cuando se somete al agente. La actividad del agente se puede medir, por ejemplo, contra una sustancia de control. En algunos casos,

la actividad medida del agente es para la inhibición de PKM2. La actividad de PKM2 se puede medir, por ejemplo, monitorizando la concentración de un sustrato tal como ATP o NADH.

Descripción detallada

5 Esta invención no está limitada en su aplicación a los detalles de construcción y la disposición de los componentes expuestos en la siguiente descripción o ilustrados en los dibujos. La invención es capaz de otras realizaciones y de ser practicada o de llevarse a cabo de diversas maneras. Además, 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 artículos adicionales.

10 Compuestos

Se describen en este documento compuestos y composiciones que modulan PKM2, por ejemplo, activan o inhiben PKM2. Los compuestos que modulan PKM2, por ejemplo, activan o inhiben PKM2, se pueden utilizar para tratar trastornos tales como trastornos neoplásicos (por ejemplo, cáncer) o trastornos relacionados con la grasa (por ejemplo, obesidad). Ejemplos de compuestos incluyen los compuestos de fórmula I, fórmula II, fórmula III, fórmula IV y fórmula V descritos en este documento. En algunas realizaciones, un compuesto descrito en este documento modula la PKM2 interaccionando (por ejemplo, uniendo) con la bolsa de unión a FBP. Por ejemplo, un compuesto descrito en este documento puede competir con la unión a FBP en PKM2.

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, inhibidor o activador); modula la liberación de FBP (por ejemplo, inhibe o promueve); es un modulador (por ejemplo, agonista o antagonista) de FBP, por ejemplo, un agonista que se une con una afinidad inferior, aproximadamente igual o superior que la de FBP; modula (por ejemplo, inhibe o promueve) la disolución de la PKM2 tetramérica; modula (por ejemplo, inhibe o promueve) el conjunto de PKM2 tetramérica; modula selectivamente (por ejemplo, inhibe o 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.

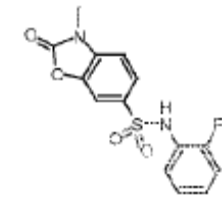
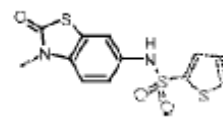
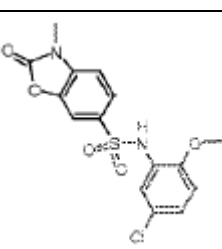
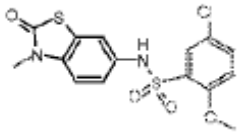
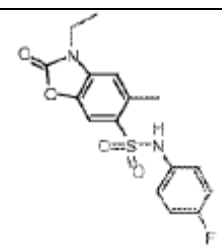
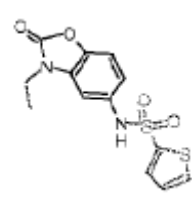
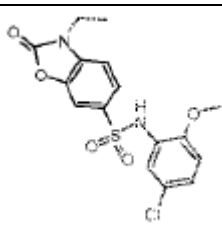
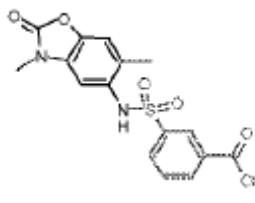
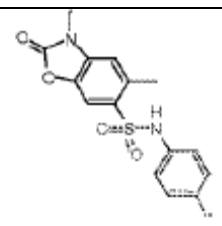
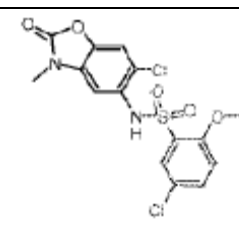
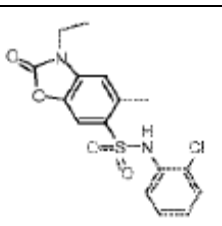
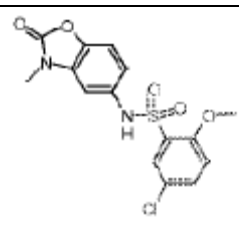
En otra realización, el activador de PKM2 utilizado en los métodos y composiciones de esta invención funciona mediante o tiene uno o más de los siguientes mecanismos o propiedades:

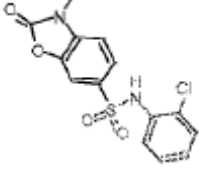
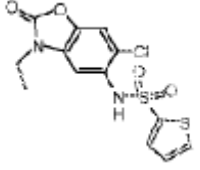
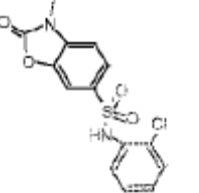
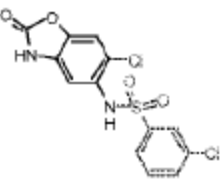
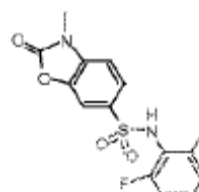
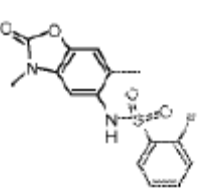
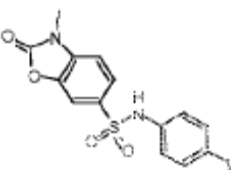
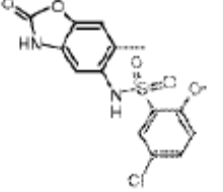
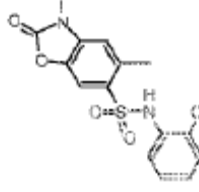
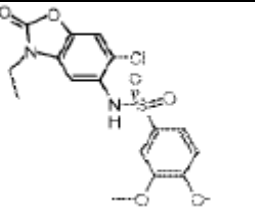
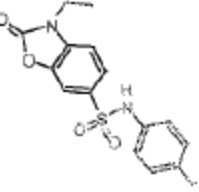
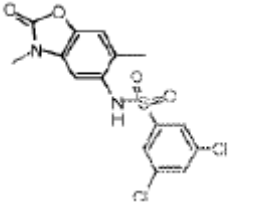
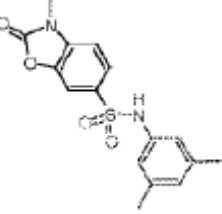
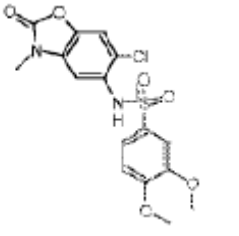
- a. es un activador alostérico de PKM2;
- 30 b. modula (por ejemplo, estabiliza o inhibe) la unión de FBP en una bolsa de unión de PKM2;
- c. modula (por ejemplo, inhibe o promueve) la liberación de FBP a partir de una bolsa de unión de PKM2;
- d. es un modulador (por ejemplo, un agonista o antagonista), 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 de FBP;
- e. modula (por ejemplo, inhibe o promueve) la disolución de la PKM2 tetramérica;
- 35 f. modula (por ejemplo, inhibe o promueve) el conjunto de PKM2 tetramérica;
- g. modula (por ejemplo, estabiliza o inhibe) la conformación tetramérica de PKM2;
- h. modula (por ejemplo, inhibe o promueve) la unión de un polipéptido que contiene fosfotirosina con PKM2;
- i. modula (por ejemplo, inhibe o 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;
- 40 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 o inhibe) PKM2 sobre al menos una otra isoforma de PK, por ejemplo, es selectiva para PKM2 sobre uno o más de PKR, PKM1 o PKL;
- 45 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.

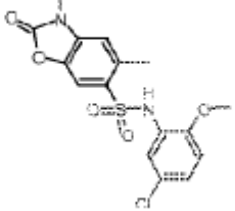
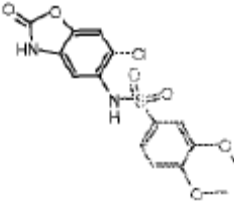
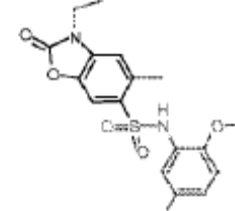
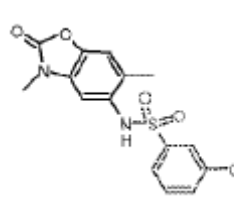
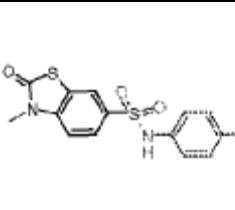
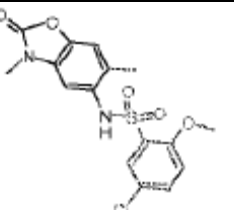
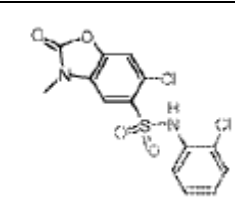
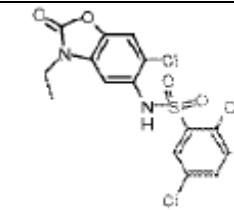
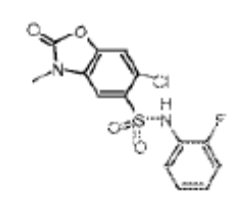
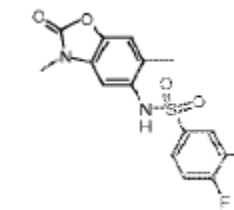
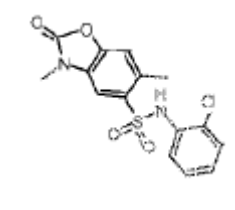
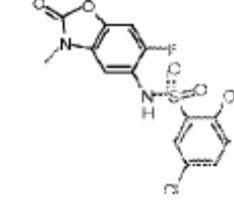
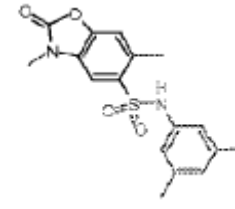
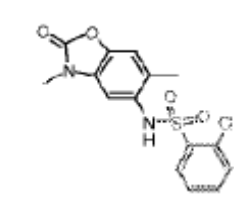
Un compuesto descrito en este documento puede ser un activador de PKM2. Los compuestos de ejemplo se muestran en la tabla 1. Como se muestra en la tabla 1, A se refiere a un activador de PKM2 con un $AC_{50} < 1 \mu M$. B

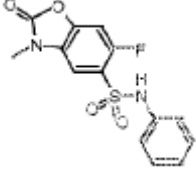
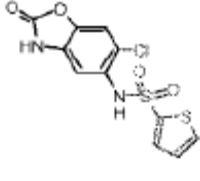
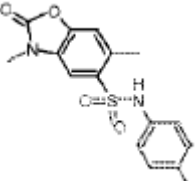
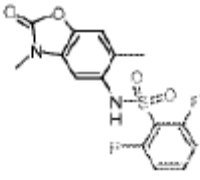
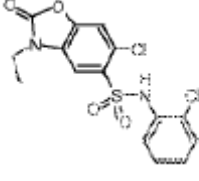
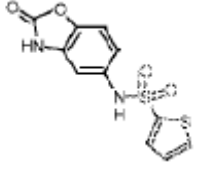
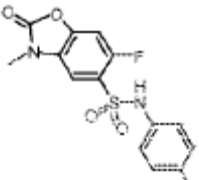
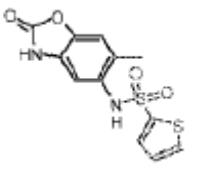
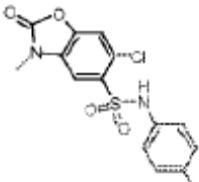
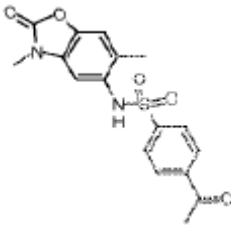
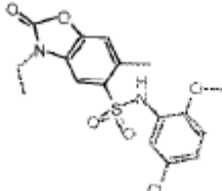
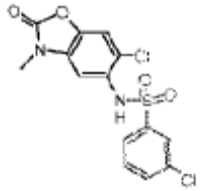
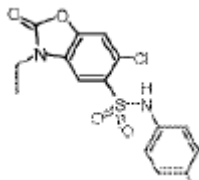
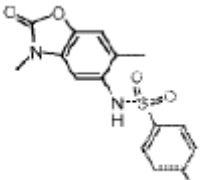
se refiere a un activador de PKM2 con una AC₅₀ entre 1 μM y 10 μM. C se refiere a un activador de PKM2 con una AC₅₀ entre 10 μM y 50 μM. C se refiere a un activador de PKM2 con una AC₅₀ entre 50 μM y 100 μM. D se refiere a un activador de PKM2 con un AC₅₀ > 100 μM. E se refiere a un activador de PKM2 que no ha sido probado.

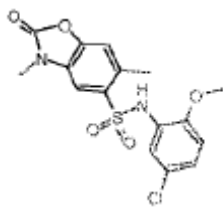
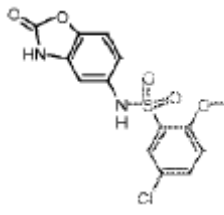
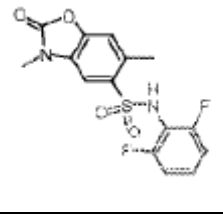
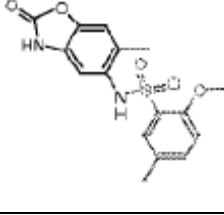
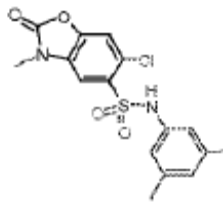
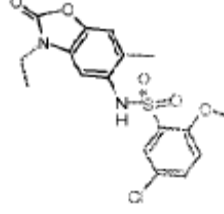
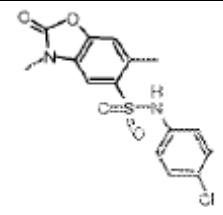
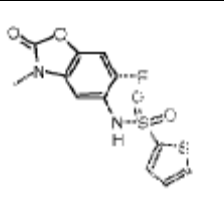
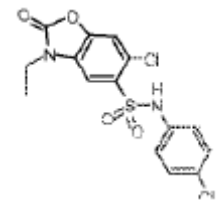
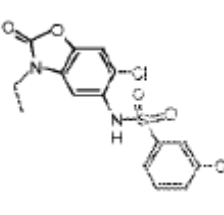
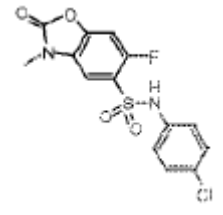
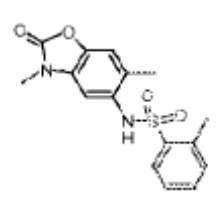
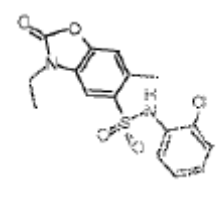
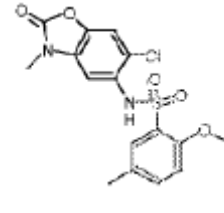
Tabla 1

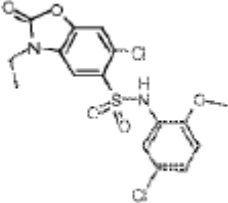
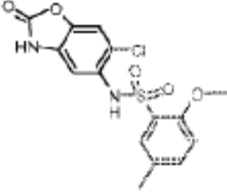
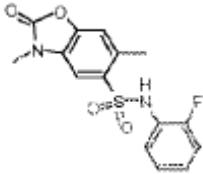
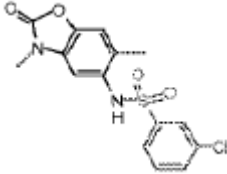
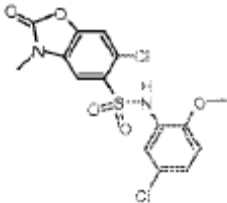
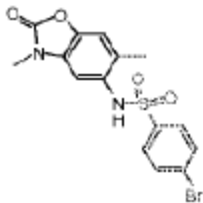
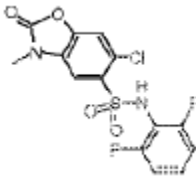
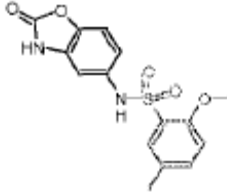
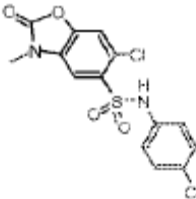
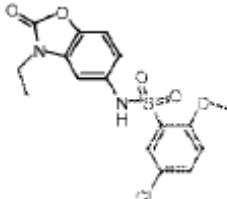
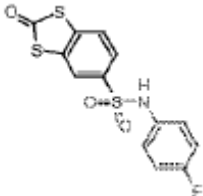
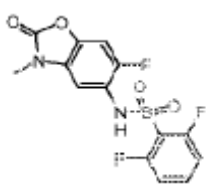
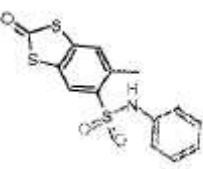
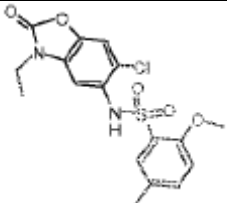
Estructura	AC ₅₀	Estructura	AC ₅₀
	E		C
	B		C
	C		D
	E		E
	B		B
	B		D

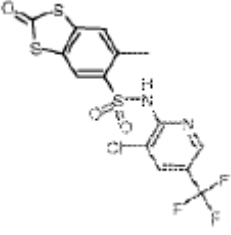
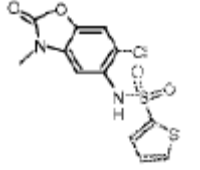
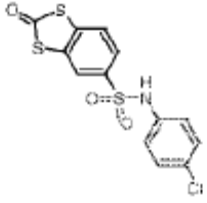
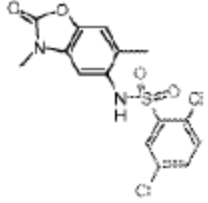
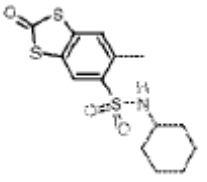
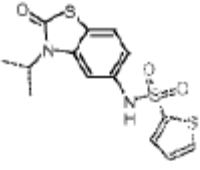
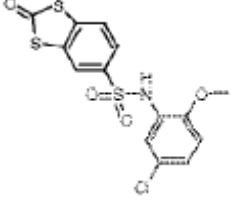
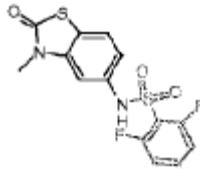
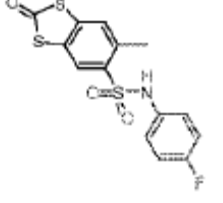
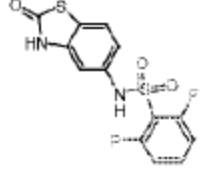
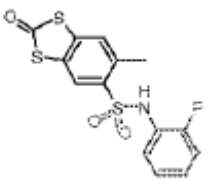
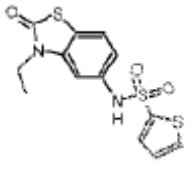
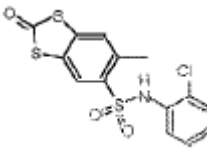
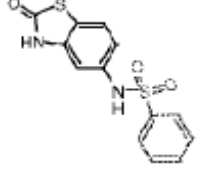
	B		E
	B		C
	B		E
	B		B
	B		E
	B		C
	A		C

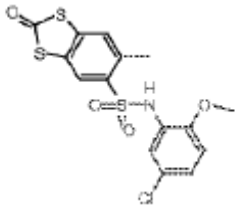
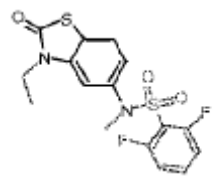
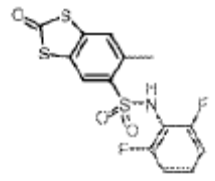
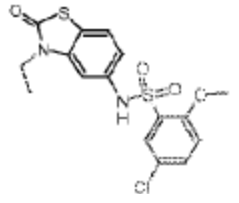
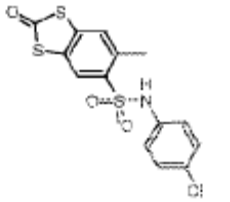
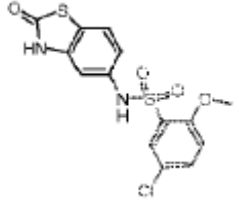
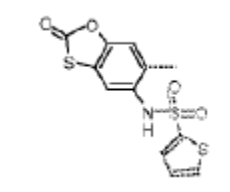
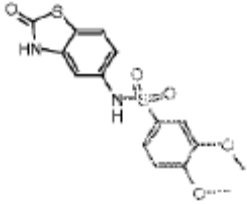
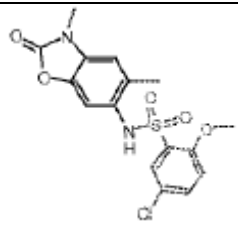
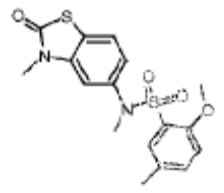
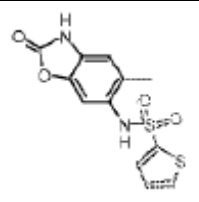
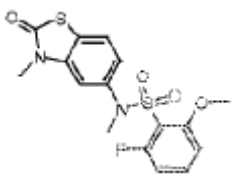
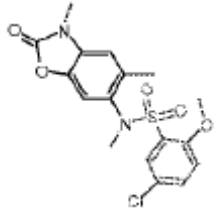
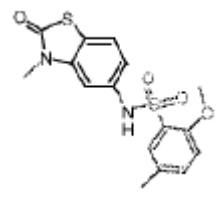
	B		D
	B		C
	A		A
	B		E
	B		D
	B		C
	A		C

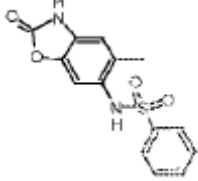
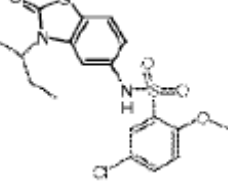
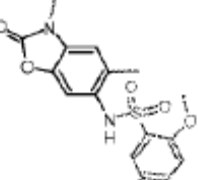
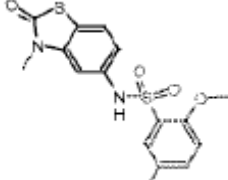
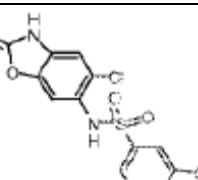
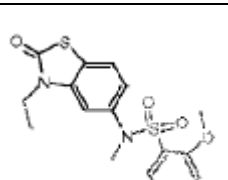
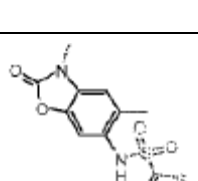
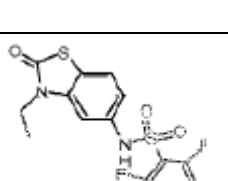
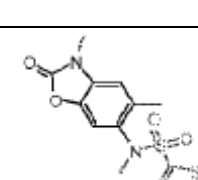
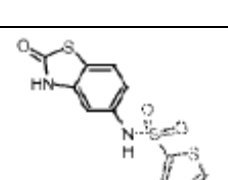
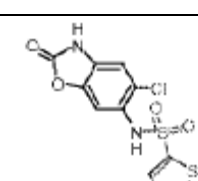
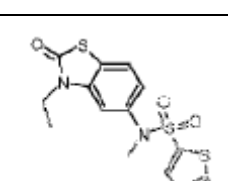
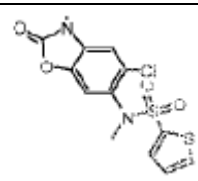
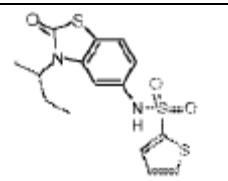
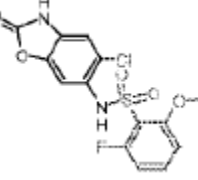
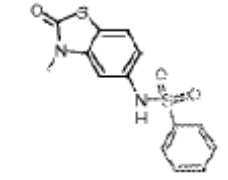
	A		B
	A		D
	D		C
	B		E
	B		C
	C		C
	C		C

	B		C
	D		C
	A		C
	A		D
	B		E
	B		B
	C		B

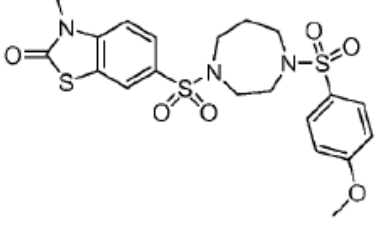
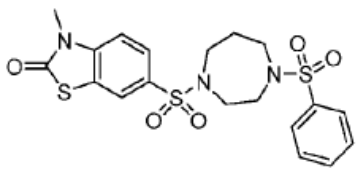
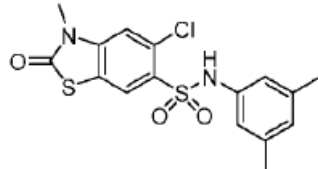
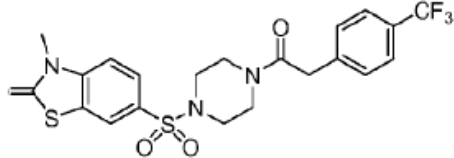
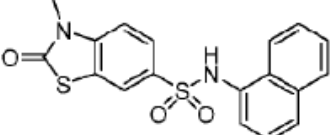
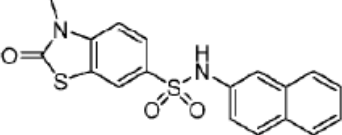
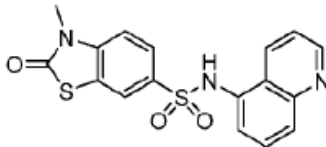
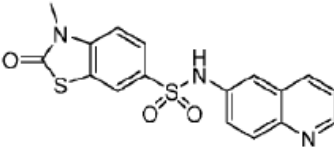
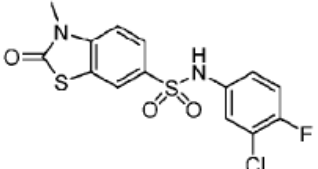
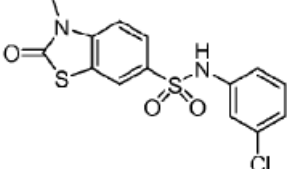
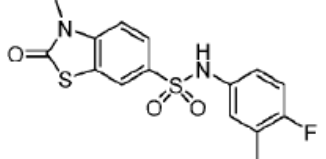
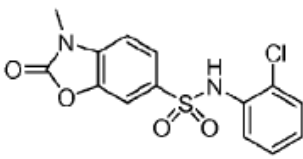
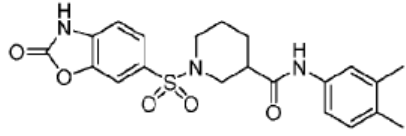
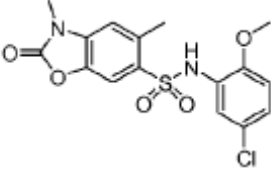
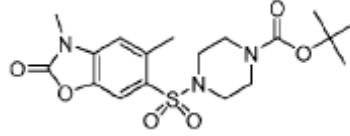
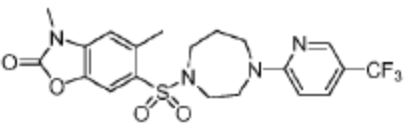
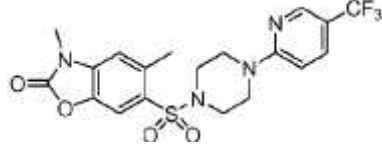
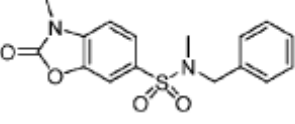
	E		E
	B		C
	B		E
	E		C
	C		E
	C		D
	A		E

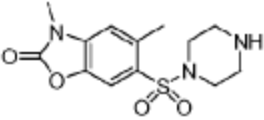
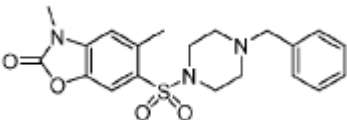
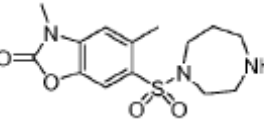
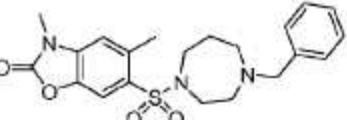
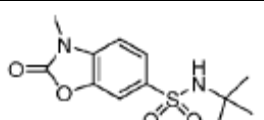
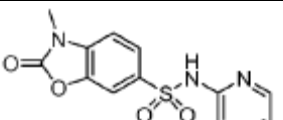
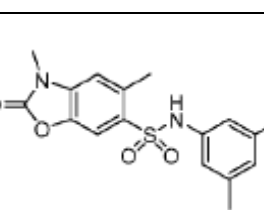
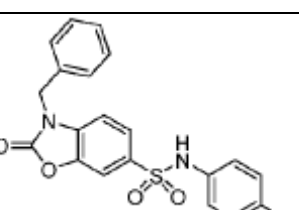
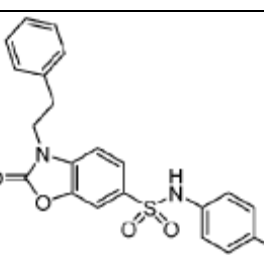
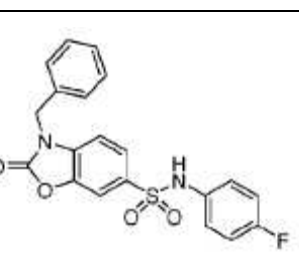
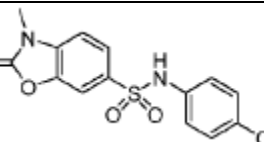
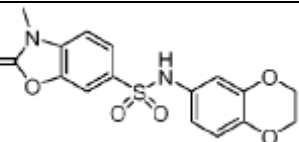
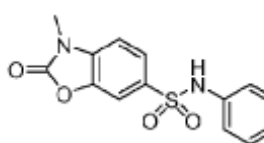
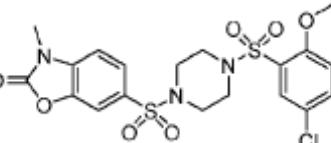
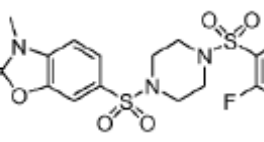
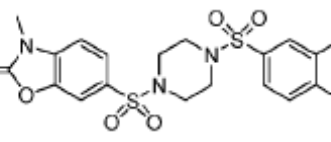
	B		E
	B		C
	C		E
	C		B
	B		C
	C		C
	B		C

	B		E
	E		B
	B		B
	C		E
	E		E
	E		C
	E		B

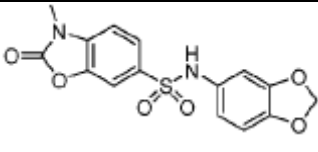
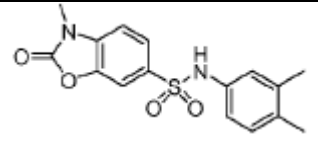
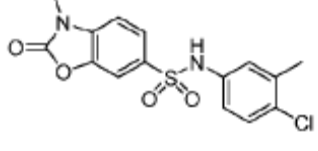
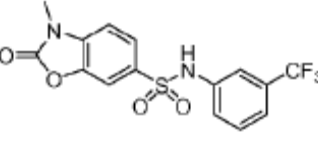
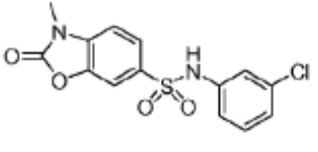
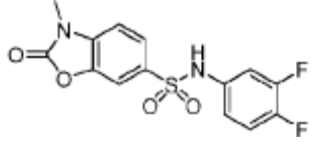
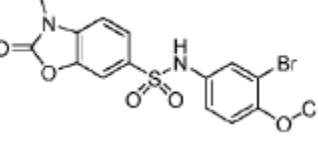
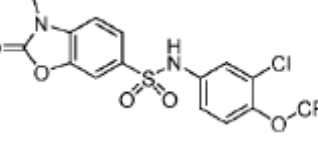
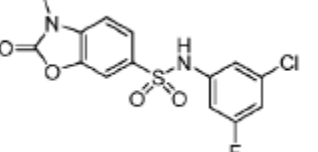
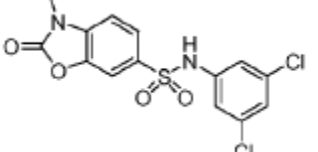
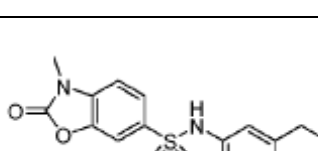
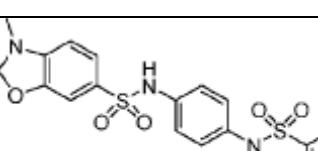
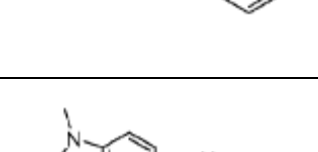
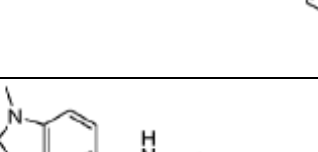
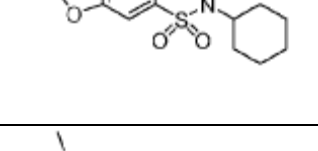
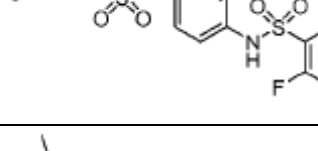
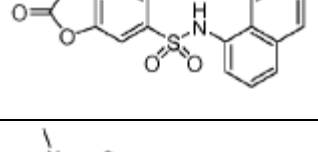
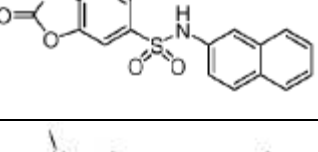
	E		B
	E		C
	E		E
	C		B
	E		C
	E		E
	E		E
	E		C

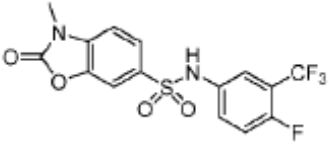
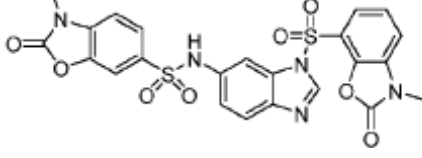
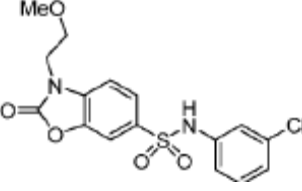
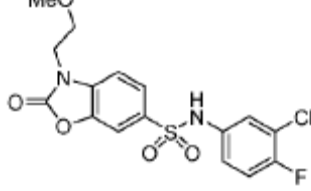
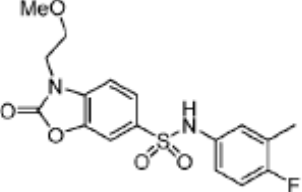
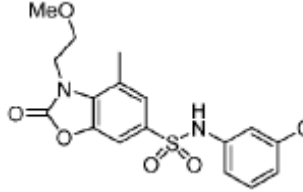
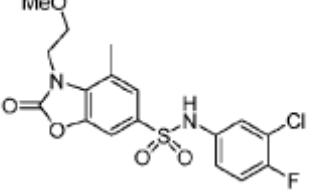
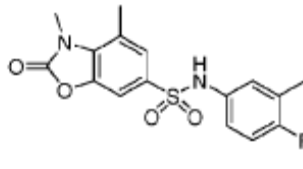
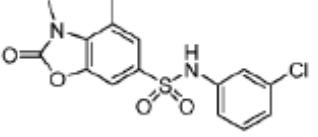
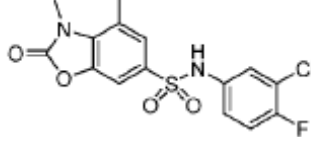
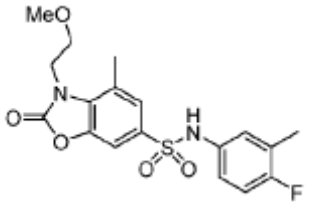
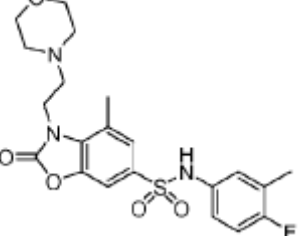
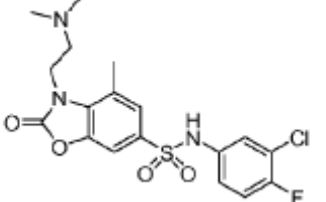
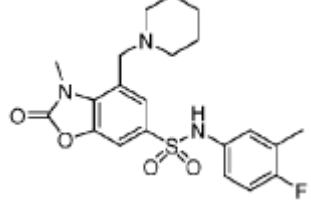
	E		C
	E		B
	C		C
	E		E
	E		A
	A		B
	B		A
	B		A

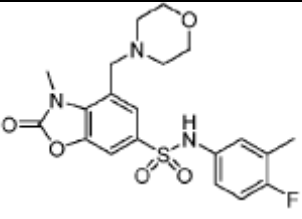
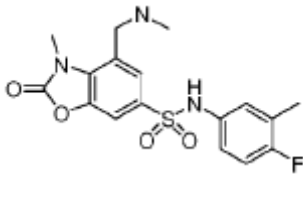
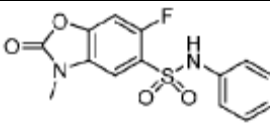
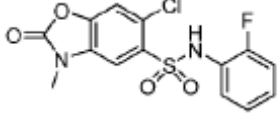
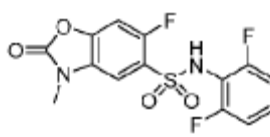
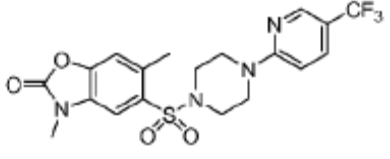
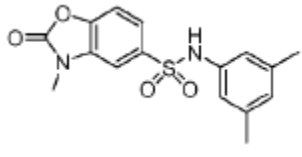
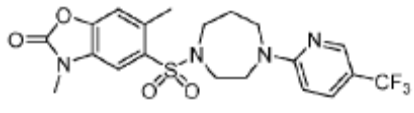
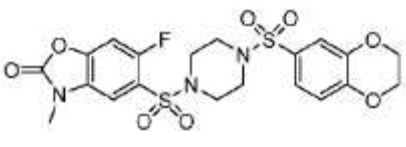
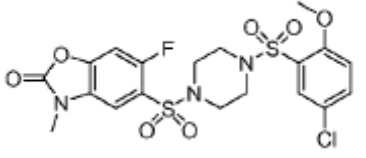
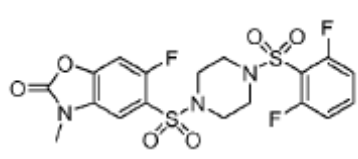
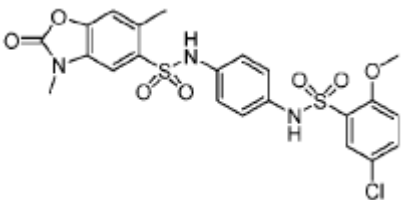
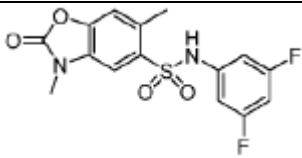
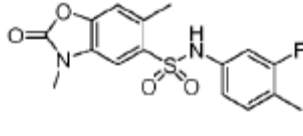
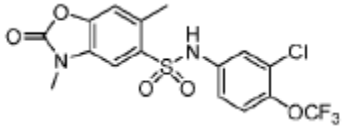
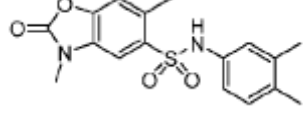
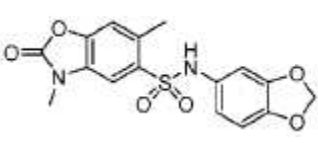
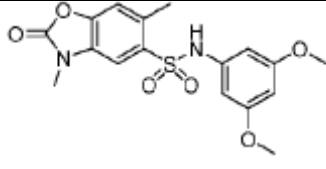
	B		B
	A		E
	B		A
	B		B
	A		A
	A		B
	E		B
	E		B
	B		B

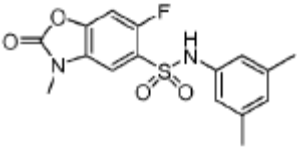
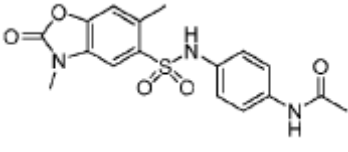
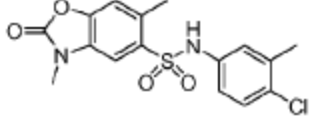
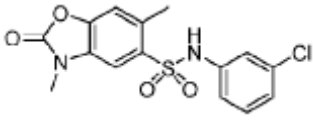
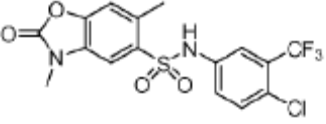
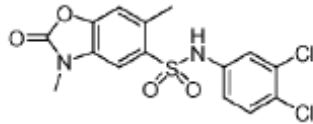
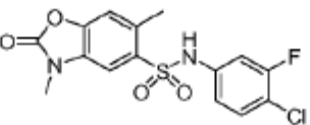
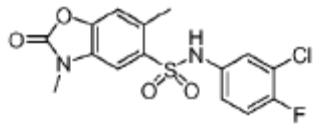
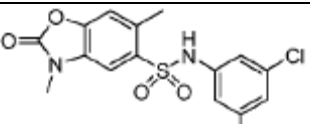
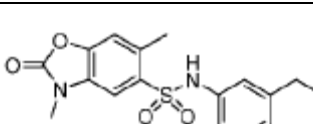
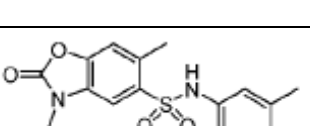
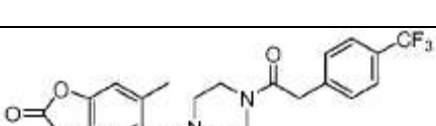
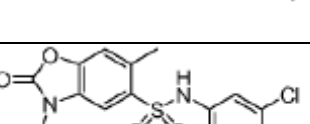
	E		B
	E		E
	D		C
	A		B
	B		B
	B		B
	B		B
	B		A

	A		B
	B		B
	B		A
	B		B
	B		B
	D		C
	A		E
	A		A

	A		A
	A		B
	A		A
	B		B
	A		A
	A		B
	B		E
	B		B
	B		C

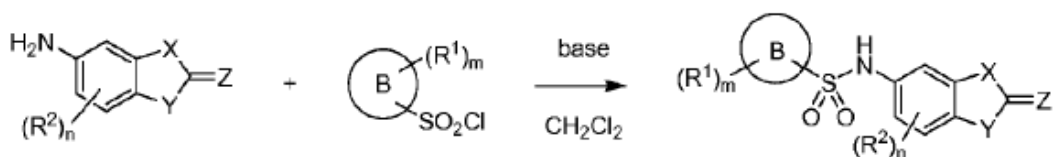
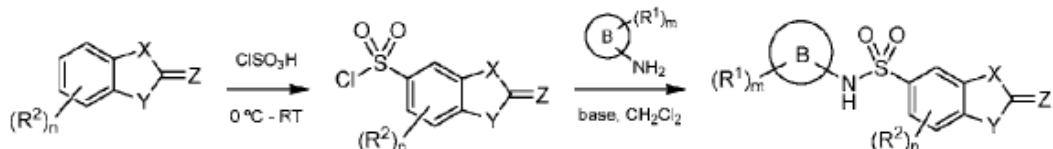
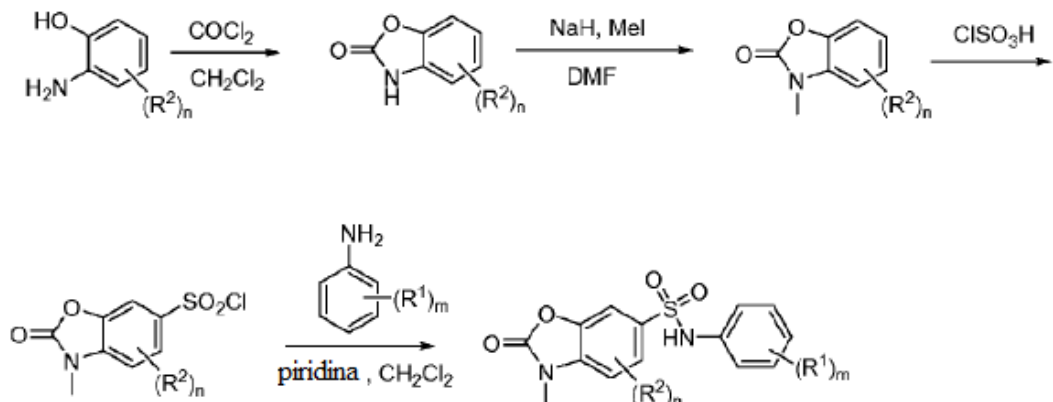
	A		B
	A		A
	A		A
	A		A
	A		A
	A		B
	A		B

	B		D
	B		B
	D		B
	A		B
	A		A
	A		D
	B		A
	B		A
	A		B

	A		D
	A		A
	B		B
	B		A
	B		A
	B		D
	B		

Los compuestos descritos en este documento se pueden preparar utilizando una variedad de técnicas de síntesis. En algunas realizaciones, un compuesto descrito en este documento puede estar disponible de una fuente comercial. Los esquemas 1 y 2 a continuación representan síntesis representativas de ciertos compuestos descritos en este documento. El esquema 3 representa la síntesis de un compuesto descrito en este documento.

5

Esquema 1**Esquema 2****Esquema 3**

Como se puede apreciar por el experto en el arte, los métodos de síntesis de los compuestos de las fórmulas en este documento serán evidentes para los expertos en el arte. 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.

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 en la presente invención. 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.

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.

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) 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.

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.

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, Czamik, A.W., *Curr. Opin. Chem. Bio.*, (1997) 1, 60. Por lo tanto, una realización se refiere a un método de uso 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 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 uso 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 uno o más productos resultantes de 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 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.

40 Métodos de evaluación de los compuestos

Los compuestos descritos en este documento se pueden evaluar en cuanto a su capacidad para modular PKM2 (por ejemplo, activar o inhibir PKM2) por métodos conocidos en la técnica. 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 o inhibir) PKM2. Por ejemplo, el compuesto candidato se puede poner 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 o inhibir 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.

PKM1 y PKM2 para uso en el método de cribado pueden ser producidos por cualquier método conocido en la técnica para la expresión de proteínas recombinantes. Por ejemplo, los ácidos nucleicos que codifican el polipéptido deseado pueden introducirse en diversos tipos de células o sistemas libres de células para la expresión. Se pueden generar sistemas de expresión eucariotas (por ejemplo, células 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 luego se utiliza para transformar las células vivas. Las construcciones en las que el ADNc de PKM contiene todo el marco de lectura abierto, o el fragmento biológicamente activo del mismo, se insertan en la orientación correcta en un plásmido de expresión y se pueden usar 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 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 PKM y la molécula marcadora de manera que la etiqueta pueda ser eliminada después de la purificación.

5 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 (NADH → 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. Además, la actividad de la enzima PKM2 se puede controlar directamente midiendo la producción de ATP, ya que se produce ATP cuando el fosfoenpiruvato se convierte en piruvato. Los métodos para monitorizar la cantidad de sustrato en una
10 mezcla de reacción incluyen, por ejemplo, absorbancia, fluorescencia, dispersión raman, fosforescencia, luminiscencia, ensayos de luciferasa y radiactividad.

15 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, ditioneitol), 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 condición de reacción	Cantidad en el ensayo de inhibición	Cantidad en el ensayo de activación
ADP	0.1-5.0 mM	0.1-5.0 mM
Fosfoenolpiruvato	0.1-5.0 mM	0.1-5.0 mM
NADH	10-1000 μM	10-1000 μM
Lactato deshidrogenasa	0.1-10 unidades	0.1-10 unidades
Fructosa-1,6-bisfosfato	1-500 μM	0
DTT	0.1-50 mM	0.1-50 mM
Brij 35	0.01-1%	0.01-1%
Glicerol	0.1-10%	0.1-10%
Piruvato quinasa M2 (utilizado para el tamiz)	1-100 pg	1-100 pg
DMSO	1-10%	1-10%

20 Los compuestos inhibidores candidatos se eligen si demuestran especificidad para PKM2 e inhibición de la enzima PKM2 mayor que 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 99, o 99.9%.

25 Los compuestos activadores candidatos se eligen si 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 activadores candidatos específicos de PKM2 en presencia o ausencia de un péptido de fosfotirosina. El péptido de fosfotirosina que se une a PKM2 conduce a una disociación de FBP de PKM2 y cambios conformacionales de PKM2 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 intermedios bioquímicos de la glucólisis en la biosíntesis de otros intermedios. Esto, a su vez, conducirá a la inhibición del crecimiento de células cancerosas, células inmunes activas y células de grasa.

30 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.

5 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 del 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, hacer progresos 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).

10 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 al curar, aliviar, mitigar o mejorar un sujeto con un trastorno más allá de lo esperado en ausencia de tal tratamiento.

15 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.

20 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" de la invención 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

25 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.

35 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, linfoide, 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.

40 Los cánceres de ejemplo descritos por el instituto nacional del cáncer incluyen: leucemia linfoblástica aguda en adultos; leucemia linfoblástica aguda infantil; leucemia mielóide 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, glioma de vía óptica e 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 infantiles; 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 de células T; linfoma de Hodgkin en adultos; linfoma de Hodgkin infantil; linfoma de Hodgkin durante el embarazo; linfoma no Hodgkin en adultos; linfoma no Hodgkin infantil; linfoma no Hodgkin durante el embarazo; linfoma del sistema nervioso central primario; macroglobulinemia de Waldenstrom; cáncer de mama masculino; mesotelioma maligno 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; cáncer de células de transición de pelvis renal y uréter; retinoblastoma; rhabdomyosarcoma infantil; cáncer de la glándula salival; cáncer de la glándula salival infantil; sarcoma, 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 de células 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 de 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,

5 asparaginasa, atrasentan, belotecan, bexaroteno, bendamustina, bleomicina, bortezomib, busulfán, camptotecina, capecitabina, carboplatino, carboquona, carmofur, carmustina, celecoxib, clorambucilo, clormetina, cisplatino, cladribina, clofarabina, crisantaspa, ciclofosfamida, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, daunorubicina, decitabina, demecolcina, docetaxel, doxorubicina, efaproxiral, elesclomol, elsamitrucina, enocitabina, epirubicina, estramustina, etoglúcido, etopósido, floxuridina, fludarabina, fluorouracilo (5FU), fotemustina, gemcitabina, implantes de gliadel, hidroxycarbamida, hidroxurea, 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, triplatin, 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, lestaurtinib, nilotinib, semaxanib, sorafenib, sunitinib, y vandetanib, y también los inhibidores de la quinasa dependientes de la ciclina tales 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 diftitox. 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 nucleído se descompone en la vecindad de la célula. Un ejemplo de tal terapia incluye BEXXAR®.

40 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

5 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, 25, 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).

20 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

25 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.

30 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.

35 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 (SEDDS) tales como D- α -tocoferol 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, poliácridatos, ceras, polímeros de bloque de polietileno-polioxiopropileno, 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.

45 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.

55 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 seco. 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 como 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 la presente invención se pueden administrar, por ejemplo, por inyección, intravenosa, intraarterial, subdérmica, intraperitoneal, intramuscular o subcutánea; por vía oral, bucal, nasal, transmucosa, tópica, en una preparación oftálmica, o por inhalación, con una dosificación que varía desde 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 en este documento contemplan la administración de una cantidad eficaz de compuesto o composición de compuesto para lograr el efecto deseado o indicado. Por lo general, las composiciones farmacéuticas de esta invención se administrarán desde 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 desde aproximadamente 5% a aproximadamente 95% del compuesto activo (p/p). Alternativamente, tales preparaciones contienen de aproximadamente 20% a aproximadamente 80% del compuesto activo.

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.

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.

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 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.

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.

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.
- 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

Solución reguladora de reacción: KCl 100 mM, Tris 50 mM pH 7.5, MgCl₂ 5 mM, DTT 1 mM, BSA al 0.03%.

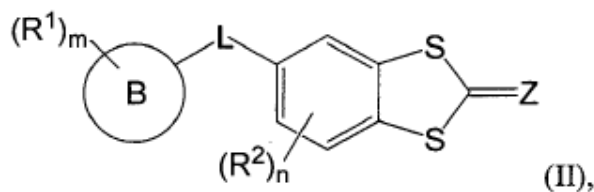
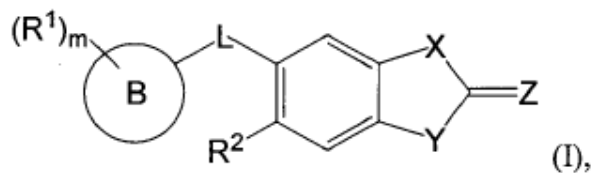
Los resultados de este ensayo se pueden ver en la tabla 1.

Habiendo descrito así varios aspectos de al menos una realización de esta invención, se debe apreciar para los expertos en el arte que se producirán fácilmente diversas alteraciones, modificaciones y mejoras. Tales alteraciones, modificaciones y mejoras pretenden ser parte de esta divulgación, en la medida en que estén dentro del alcance de las reivindicaciones.

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

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto seleccionado entre la fórmula (I) o la fórmula (II):



en donde:

5 m es un número entero desde 0 a 5;

cada R¹ se selecciona independientemente entre un grupo alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, halo, acetilo, -NO₂, arilo, aralquilo, heteroarilo, -SO₂-arilo, -C(O)-NR^b-arilo, -C(O)-aralquilo, -C(O)-alcoxi C₁₋₆, -NR^b-SO₂-arilo, en donde cada arilo, aralquilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con 0-3 ocurrencias de R^c y

10 en donde dos grupos R¹ tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo heterociclilo;

n es un número entero desde 1 a 3;

cada R² se selecciona independientemente entre alquilo C₁-C₆ y halo;

B es arilo, heteroarilo monocíclico, cicloalquilo, heterociclilo, aralquilo C₁₋₆, o heteroaralquilo C₁₋₆;

L es un enlazante seleccionado entre -SO₂-, -SO₂NR^a- y NR^aSO₂-;

15 cada R^a se selecciona independientemente entre hidrógeno y alquilo C₁-C₆;

en donde uno de X y Y es O y el otro es NR^b o uno de X y Y es S y el otro es NR^b;

Z es O o S;

cada R^b es alquilo C₁-C₆ sustituido con 0-1 ocurrencias de R^c;

20 R^c se selecciona independientemente entre alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, halo, NR^dR^d, y heterociclilo y en donde dos grupos R^c tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo heterociclilo; y

R^d se selecciona independientemente entre H y alquilo C₁₋₆.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde B es heteroarilo monocíclico, cicloalquilo, heterociclilo, aralquilo C₁₋₆ o heteroaralquilo C₁₋₆.

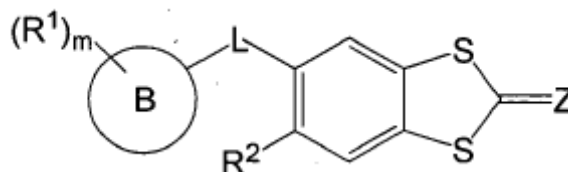
25 3. El compuesto de la reivindicación 1, en donde B es un heterociclilo monocíclico, heteroarilo monocíclico o arilo monocíclico.

4. El compuesto de la reivindicación 3, en donde B es piridilo, fenilo, piperizinilo o 1,4-diazepam.

5. El compuesto de la reivindicación 4, en donde B está sustituido con uno o dos R¹.

6. El compuesto de la reivindicación 1, en donde n es 1.

7. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto de fórmula (II) está representado por la siguiente fórmula:



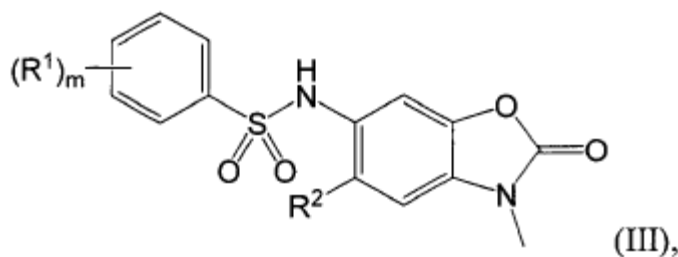
8. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, en donde L es -SO-NR^a- o -SO₂-.

5 9. El compuesto de la reivindicación 8, en donde R^a es H.

10. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en donde cada R¹ se selecciona independientemente entre alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, halo, acetilo y NO₂.

11. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en donde Z es O.

12. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene la fórmula (III):



10

en donde:

m es un número entero desde 0 a 5;

cada R¹ se selecciona independientemente entre alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆,

15 haloalcoxi C₁₋₆, halo, acetilo, -NO₂, arilo, aralquilo, heteroarilo, -SO₂-arilo, -C(O)-NR^b-arilo, -C(O)-aralquilo, -C(O)-alcoxi C₁₋₆, -NR^b-SO₂-arilo, en donde cada grupo arilo, aralquilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con 0-3 ocurrencias de R^c y

en donde dos grupos R¹ tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo heterociclilo;

cada R² se selecciona independientemente entre alquilo C₁₋₆ y halo;

20 cada R^b es alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-1 ocurrencias de R^c;

R^c se selecciona independientemente entre alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, halo, NR^dR^d, y heterociclilo y

en donde dos grupos R^c tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo heterociclilo; y

R^d se selecciona independientemente entre H y alquilo C₁₋₆.

25 13. El compuesto de la reivindicación 12, en donde m es 0, 1 o 2.

14. El compuesto de la reivindicación 12, en donde cada R¹ se selecciona independientemente entre alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, halo, acetilo y -NO₂.

15. El compuesto de la reivindicación 12, en donde R² es metilo.

16. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-15.

17. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-15, o una composición farmacéutica de la reivindicación 16 para uso en el tratamiento de cáncer.