

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 620 634**

51 Int. Cl.:

C07D 209/08 (2006.01)
C07D 243/08 (2006.01)
C07D 277/64 (2006.01)
C07D 295/26 (2006.01)
C07D 319/18 (2006.01)
C07D 407/12 (2006.01)
A61K 31/5025 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.10.2009 PCT/US2009/060237**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **15.04.2010 WO2010042867**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.10.2009 E 09740795 (1)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.12.2016 EP 2344453**

54 Título: **Activadores de piruvato quinasa humana**

30 Prioridad:

09.10.2008 US 104091 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
29.06.2017

73 Titular/es:

**THE U.S.A. AS REPRESENTED BY THE
SECRETARY, DEPARTMENT OF HEALTH AND
HUMAN SERVICES (100.0%)
Office of Technology Transfer National Institutes
of Health 6001 Executive Boulevard, Suite 325
Msc 7660
Bethesda, MD 20892-7660, US**

72 Inventor/es:

**THOMAS, CRAIG J.;
AULD, DOUGLAS S.;
INGLESE, JAMES;
SKOUMBOURDIS, AMANDA P.;
JIANG, JIAN-KANG y
BOXER, MATTHEW**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 620 634 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 piruvato quinasa humana

Antecedentes de la invención

5 La piruvato quinasa (PK) es una enzima metabólica fundamental que actúa en la última etapa de la glicolisis, en la que cataliza la transferencia de un grupo fosfato de fosfoenolpiruvato a adenosina difosfato (ADP), produciendo una molécula de piruvato y una molécula de adenosina trifosfato (ATP). En los seres humanos, hay dos genes de piruvato quinasa, y cada uno produce dos productos génicos distintos mediante corte y empalme alternativo. El gen L produce dos ARNm diferentes que solo difieren en el primer exón para producir las isozimas específicas L (específica del hígado) y R (glóbulos rojos). El corte y empalme de un solo exón dentro del gen M produce la isozima M1, que se encuentra en la mayoría de tejidos adultos, y la isozima M2 que está presente en los tejidos fetales y ha resultado sobreexpresarse en los tumores. Por lo tanto, después del desarrollo embrionario, los tejidos adultos cambian para expresar bien PK-M1 o las isozimas L o R específicas del tejido. Sin embargo, en todos los tumores o líneas celulares del linaje del cáncer (incluyendo aquellos que normalmente expresan las isozimas L o R), la expresión del gen PK se invierte por completo a la isoforma M2.

15 La PK es una enzima tetramérica compuesta de cuatro monómeros idénticos que forman un dímero de dímeros en la estructura tetramérica final. En los seres humanos, las isozimas M2, L y R son activadas por la fructosa-1,6-bis-fosfato (FBP) que se une a una región de bucle flexible en la superficie de contacto de los dos dímeros. La activación de PK desplaza la enzima a un estado que muestra alta afinidad por el fosfoenolpiruvato (PEP). Por el contrario, la isoforma M1 no está regulada por FBP, y solo muestra unión a PEP de alta afinidad similar al estado activado de PK.

Las células tumorales experimentan una transformación metabólica que se requiere para suministrar los precursores bioquímicos necesarios para un crecimiento y una proliferación celulares rápidos.

25 Diversos péptidos fosfotirosina pueden unirse a PK-M2 cerca del bucle de activación que da lugar a la eliminación de FBP de la enzima que regula negativamente de manera eficaz la actividad de PK-M2. Cuando PK-M2 se activa, la glucosa se convierte en piruvato. Sin embargo, cuando PK-M2 se activa, se produce una acumulación de productos intermedios glicolíticos, que pueden desviarse hacia la biosíntesis de nucleótidos y lípidos necesaria para el crecimiento y la proliferación celulares.

30 Además, la deficiencia de PK es la segunda causa más común de anemia hemolítica deficiente en enzimas, tras la deficiencia de G6PD. En pacientes con deficiencia de PK, se crea un bloqueo metabólico en la vía al nivel de la enzima deficiente. Los subproductos intermedios y diversos metabolitos glicolíticos próximos al bloque metabólico se acumulan en los glóbulos rojos, mientras que dichas células se agotan de los productos distales de la vía, tales como lactato y ATP. La falta de ATP perturba el gradiente de cationes a través de la membrana de los glóbulos rojos, causando la pérdida de potasio y agua, lo que provoca la deshidratación, la contracción y la crenación celulares, y conduce a la destrucción prematura de los glóbulos rojos. La supervivencia de pacientes con deficiencia de PK grave depende de una expresión compensatoria de la isozima PK-M2, ampliamente distribuida en diversos tejidos, incluyendo glóbulos rojos, en los que la PK-M2 es la isozima R.

40 El documento WO 2002/095063 A1 desvela que el análogo de somatostatina antiproliferativo TT-232 se une a la isoforma M2 de la piruvato quinasa. La unión de TT-232 a PK-M2 conduce a la translocación nuclear y a una inducción de la apoptosis. La publicación .063 enseña que este resultado demuestra que la piruvato quinasa participa en procesos apoptóticos y representa una molécula diana para el desarrollo de nuevos fármacos, en particular, de fármacos contra el cáncer y enfermedades inflamatorias.

Por consiguiente, hay un deseo de nuevos activadores de PK-M2.

Breve resumen de la invención

45 La presente invención proporciona compuestos que son activadores de la isoforma M2 de la piruvato quinasa humana. Además, la presente invención proporciona composiciones que comprenden estos compuestos, y estos compuestos para su uso como agentes terapéuticos en el tratamiento o la prevención del cáncer.

La invención proporciona un compuesto

La invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto o una sal de la invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

50 La invención proporciona además un compuesto de la invención para su uso en un procedimiento de tratamiento del cáncer que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto a un mamífero afectado del mismo.

Breve descripción de varias vistas de las figuras

La Figura 1A ilustra que el compuesto 1 aumentó la afinidad de PKM2 hacia PEP, de acuerdo con una realización de la invención.

La Figura 1B ilustra el efecto reducido del compuesto 1 sobre la cinética de ADP.

5 La Figura 2 ilustra la selectividad del compuesto 1 hacia PKM1, de acuerdo con otra realización de la invención.

La Figura 3 ilustra los datos de qHTS y sus criterios de jerarquización del esquema de clasificación seguidos en la presente solicitud.

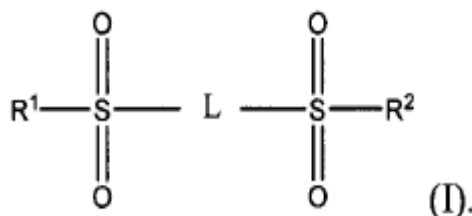
10 La Figura 4A ilustra que el compuesto 66 aumentó la afinidad de PKM2 hacia PEP, de acuerdo con otra realización de la invención.

La Figura 4B ilustra el efecto reducido del compuesto 66 sobre la cinética de ADP.

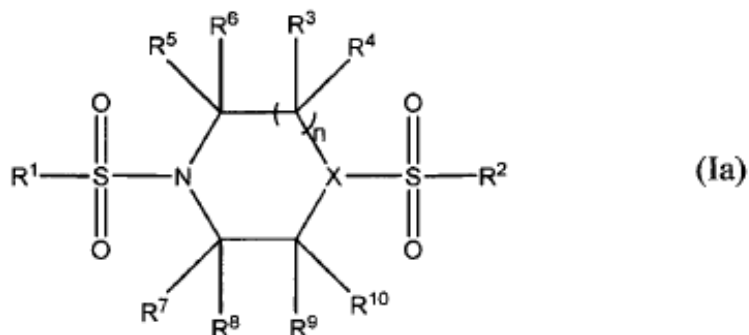
La Figura 5 ilustra la selectividad del compuesto 66 hacia PKM2, de acuerdo con una realización de la invención.

Descripción detallada de la invención

15 De acuerdo con una realización, la invención proporciona un compuesto de Fórmula I:



En una realización particular, el compuesto de fórmula I es un compuesto de fórmula (Ia):



20 en la que n = 1 a 3, R¹ se selecciona del grupo que consiste en fenilo, 4-metilfenilo, 2-metilfenilo, 2-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 4-fluorofenilo, 2,6-difluorofenilo, 2,4,5-trifluorofenilo, 4-cloro-2-fluorofenilo, 3-cloro-2-fluorofenilo, 4-trifluorometilfenilo, 3-trifluorometilfenilo, 2,6-difluoro-4-trifluorometilfenilo, 2,6-difluoro-4-metoxifenilo, 2,5-difluoro-4-propilfenilo, 2,6-difluoro-3-hidroxifenilo, 2,4-difluorofenilo, 4-bromo-2-fluorofenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 4-cianofenilo, 2-nitrofenilo, 2-piridilo, 2-piridil-1-óxido, 2-(ácido borónico)fenilo, 3-(ácido borónico)fenilo y 4-(ácido borónico)fenilo; y

25 R² es 6-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxinilo), 7-(3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepinilo), 5-benzo[d][1,4]dioxinilo, 7-(4-metil-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4-oxazinilo), 2-naftalenilo, 6-(2,2-dimetilcromanilo), 5-(1-metil-1H-indolilo), 6-(2-metilbenzo[d]tiazolilo) o 4-metoxifenilo,

30 R³ y R⁴ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₁₀, alquenilo C₂-C₁₀, alquinilo C₂-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₁₀, cicloalquenilo C₃-C₁₀, COR⁶, F, y CF₃ o, R³ y R⁴, tomados conjuntamente, forman C=O,

R⁵ y R⁷ a R¹⁰ son independientemente H, alquilo C₁-C₁₀ o F,

R⁶ es alquilo C₁-C₁₀ o cicloalquilo C₃-C₁₀ o

cada uno de R⁷ y R⁸ y de R⁹ y R¹⁰, forman conjuntamente C=O y

X es CH o N,

35 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización específica, el compuesto o la sal de acuerdo con las realizaciones descritas anteriormente es un compuesto en el que R¹ se selecciona del grupo que consiste en fenilo, 4-metilfenilo, 2-metilfenilo, 2-

fluorofenilo, 4-clorofenilo, 4-fluorofenilo, 2,6-difluorofenilo, 2,4,5-trifluorofenilo, 4-cloro-2-fluorofenilo, 3-cloro-2-fluorofenilo, 4-trifluorometilfenilo, 3-trifluorometilfenilo, 2,6-difluoro-4-trifluorometilfenilo, 2,6-difluoro-4-metoxifenilo, 2,5-difluoro-4-propilfenilo, 2,6-difluoro-3-hidroxifenilo, 2,4-difluorofenilo, 4-bromo-2-fluorofenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 4-cianofenilo, 2-nitrofenilo, 2-piridilo, 2-piridil-1-óxido, 2-(ácido borónico)fenilo, 3-(ácido borónico)fenilo y 4-(ácido borónico)fenilo; y R² es 6-(2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4]dioxinilo), 7-(3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]dioxepinilo), 5-benzo[*d*][1,4]dioxinilo, 7-(4-metil-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4-oxazinilo), 2-naftalenilo, 6-(2,2-dimetilcromanilo), 5-(1-metil-1*H*-indolilo), 6-(2-metilbenzo[*d*]tiazolilo) o 4-metoxifenilo, R³ y R⁴ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₁₀ y F, o, tomados conjuntamente, forman C=O, y R⁵ y R⁷ a R¹⁰ son independientemente H, alquilo C₁-C₁₀, o F.

10 En cualquiera de las realizaciones anteriores, R¹ se selecciona del grupo que consiste en fenilo, 4-metilfenilo, 2-metilfenilo, 2-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 4-fluorofenilo, 2,6-difluorofenilo, 2,4,5-trifluorofenilo, 4-cloro-2-fluorofenilo, 3-cloro-2-fluorofenilo, 4-trifluorometilfenilo, 3-trifluorometilfenilo, 2,6-difluoro-4-trifluorometilfenilo, 2,6-difluoro-4-metoxifenilo, 2,5-difluoro-4-propilfenilo, 2,6-difluoro-3-hidroxifenilo, 2,4-difluorofenilo, 4-bromo-2-fluorofenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 4-cianofenilo, 2-nitrofenilo, 2-piridilo, 2-piridil-1-óxido, 2-(ácido borónico)fenilo, 3-(ácido borónico)fenilo y 4-(ácido borónico)fenilo; y R² es 6-(2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4]dioxinilo), 7-(3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]dioxepinilo), 5-benzo[*d*][1,4]dioxinilo, 7-(4-metil-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4-oxazinilo), 2-naftalenilo, 6-(2,2-dimetilcromanilo), 5-(1-metil-1*H*-indolilo), 6-(2-metilbenzo[*d*]tiazolilo) o 4-metoxifenilo, y R³ a R¹⁰ son H.

En una realización particular de los compuestos descritos anteriormente, X es N.

20 En una realización preferida de los compuestos descritos anteriormente, n es 1.

Los ejemplos específicos de los compuestos descritos anteriormente incluyen aquellos en los que R¹ se selecciona del grupo que consiste en fenilo, 4-metilfenilo, 2-metilfenilo, 2-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 4-fluorofenilo, 4,2-difluorofenilo, 2,6-difluorofenilo, 2,4,5-trifluorofenilo, 4-cloro-2-fluorofenilo, 3-cloro-2-fluorofenilo, 4-trifluorometilfenilo, 3-trifluorometilfenilo, 2,6-difluoro-4-trifluorometilfenilo, 2,6-difluoro-4-metoxifenilo, 2,5-difluoro-4-propilfenilo, 2,6-difluoro-3-hidroxifenilo, 2,4-difluorofenilo, 4-bromo-2-fluorofenilo, 2,6-difluoro-3-hidroxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 4-cianofenilo, 2-nitrofenilo, 2-piridilo, 2-piridil-1-óxido, 2-(ácido borónico)fenilo, 3-(ácido borónico)fenilo, y 4-(ácido borónico)fenilo; preferentemente en los que R¹ se selecciona del grupo que consiste en 2,6-difluoro-4-trifluorometilfenilo, 2,6-difluorofenilo, 2,6-difluoro-4-metoxifenilo, 2,6-difluoro-3-hidroxifenilo y 4-metoxifenilo.

30 En cualquiera de las realizaciones anteriores, R² es 6-(2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4]dioxinilo), 7-(3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]di-oxepinilo), 5-benzo[*d*][1,4]dioxinilo, 7-(4-metil-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4-oxazinilo), 2-naftalenilo, 6-(2,2-dimetilcromanilo), 5-(1-metil-1*H*-indolilo), 6-(2-metilbenzo[*d*]tiazolilo) o 4-metoxifenilo, preferentemente 6-(2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4]dioxinilo).

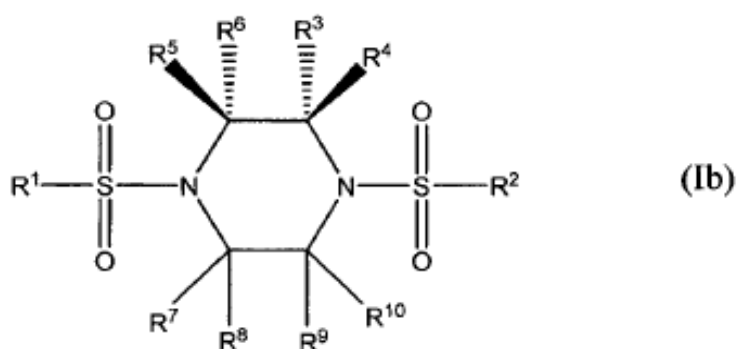
35 De acuerdo con las realizaciones descritas anteriormente, los ejemplos específicos de los compuestos incluyen los compuestos de fórmula (Ia), en la que X es N, n = 1, y R³ a R¹⁰ es H, y R¹ y R² son como se describe a continuación:

- R¹ es 4-metoxifenilo y R² es 6-(2,3-dihidro-benzo[*b*][1,4]dioxinilo);
 R¹ y R² son 6-(2,3-dihidro-benzo[*b*][1,4]dioxinilo);
 R¹ y R² son 4-metoxifenilo;
- 40 R¹ es 4-cianofenilo y R² es 6-(2,3-dihidro-benzo[*b*][1,4]dioxinilo);
 R¹ es 4-clorofenilo y R² es 6-(2,3-dihidro-benzo[*b*][1,4]dioxinilo);
 R¹ es 4-fluorofenilo y R² es 6-(2,3-dihidro-benzo[*b*][1,4]dioxinilo);
 R¹ es 3-fluorofenilo y R² es 6-(2,3-dihidro-benzo[*b*][1,4]dioxinilo);
 R¹ es 2-fluorofenilo y R² es 6-(2,3-dihidro-benzo[*b*][1,4]dioxinilo);
- 45 R¹ es 2,6-difluorofenilo y R² es 6-(2,3-dihidro-benzo[*b*][1,4]dioxinilo);
 R¹ es 2,4,5-trifluorofenilo y R² es 6-(2,3-dihidro-benzo[*b*][1,4]dioxinilo);
 R¹ es 2,6-difluoro-4-metoxifenilo y R² es 6-(2,3-dihidro-benzo[*b*][1,4]dioxinilo);
 R¹ es 2,5-difluoro-3-propilfenilo y R² es 6-(2,3-dihidro-benzo[*b*][1,4]dioxinilo);
 R¹ es 2,6-difluoro-3-hidroxifenilo y R² es 6-(2,3-dihidro-benzo[*b*][1,4]dioxinilo);
- 50 R¹ es 2,4-difluorofenilo y R² es 6-(2,3-dihidro-benzo[*b*][1,4]dioxinilo);
 R¹ es fenilo y R² es 6-(2,3-dihidro-benzo[*b*][1,4]dioxinilo);
 R¹ es 3-trifluorometilfenilo y es 6-(2,3-dihidro-benzo[*b*][1,4]dioxinilo);
 R¹ es 3-metoxifenilo y R² es 6-(2,3-dihidro-benzo[*b*][1,4]dioxinilo);
 R¹ es 4-metoxifenilo y R² es 6-(2,3-dihidro-benzo[*b*][1,4]dioxinilo);
- 55 R¹ es 2-piridilo y R² es 6-(2,3-dihidro-benzo[*b*][1,4]dioxinilo);
 R¹ es 2-piridil-1-óxido y R² es 6-(2,3-dihidro-benzo[*b*][1,4]dioxinilo);
 R¹ es 2,6-difluorofenilo y R² es 2,6-difluorofenilo;
 R¹ es 2,6-difluorofenilo y R² es 7-(3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]dioxepinilo);
 R¹ es 2,6-difluorofenilo y R² es 5-benzo[*d*][1,4]dioxinilo;
- 60 R¹ es 2,6-difluorofenilo y R² es 7-(4-metil-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazinilo);
 R¹ es 2,6-difluorofenilo y R² es 2-naftalenilo;

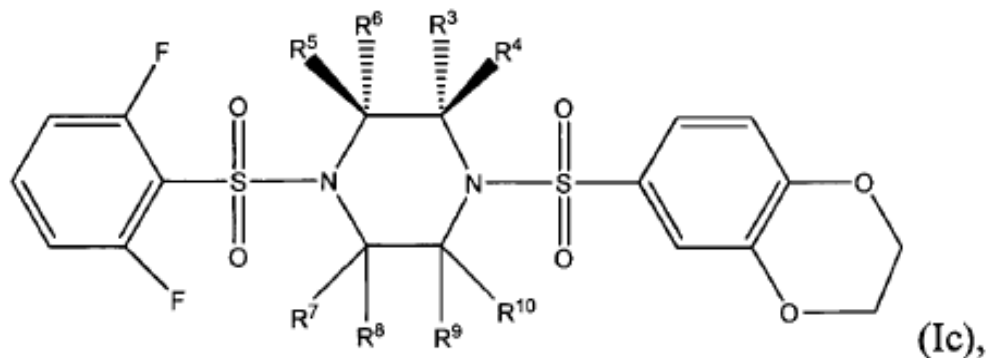
R¹ es 2,6-difluorofenilo y R² es 6-(2,2-dimetilcromanilo);
 R¹ es 2,6-difluorofenilo y R² es 5-(1-metil-1*H*-indolilo);
 R¹ es 2,6-difluorofenilo y R² es 6-(2-metilbenzo[d]tiazolilo); o
 R¹ es 2,6-difluorofenilo y R² es 6-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxinilo).

- 5 De acuerdo con otra realización del compuesto de fórmula Ia, X es CH. En una realización preferida, n es 1. En cualquiera de estas realizaciones, preferentemente R³, R⁴ y R⁵ son H. Los ejemplos de dichos compuestos incluyen aquellos en los que R¹ se selecciona del grupo que consiste en 4-metilfenilo, 2-metilfenilo, 2-fluorofenilo, 4,2-difluorofenilo, 2,6-difluorofenilo, 2,4,5-trifluorofenilo, 2,6-difluoro-4-trifluorometilfenilo, 4-cloro-2-fluoro, 3-cloro-2-fluoro, 4-trifluorometilfenilo, 4-bromo-2-fluorofenilo, 4-metoxifenilo y 2-nitrofenilo, en particular, en los que R¹ se selecciona del grupo que consiste en 2,6-difluoro-4-trifluorometilfenilo, 2,6-difluorofenilo y 4-metoxifenilo. En una realización de estos compuestos, R² es 3,4-etilendioxifenilo.
- 10

En otra realización, el compuesto de fórmula Ia es el compuesto de fórmula (Ib):



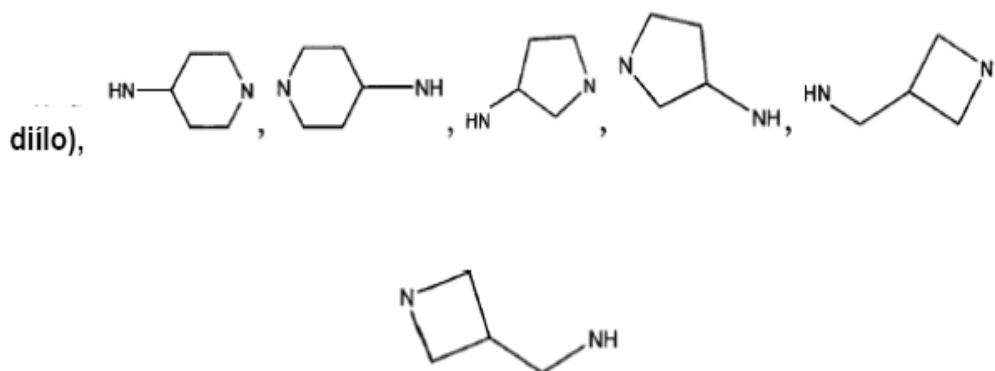
- 15 En una realización adicional y el compuesto o la sal de la reivindicación 12, en la que el compuesto es de fórmula (Ic):



- 20 en la que R³ a R¹⁰ son H o metilo, R³ a R⁶ y R⁹ y R¹⁰ son H o metilo y R⁷ forman C=O, o R³ a R⁸ son H o metilo, y R⁹ y R¹⁰ forman C=O.

De acuerdo con una realización del compuesto de formula (Ic), (i) R⁵ es metilo, y R³, R⁴ y R⁶ a R¹⁰ son H; (ii) R⁶ es metilo, y R³ a R⁵ y R⁷ a R¹⁰ son H; (iii) R³ es metilo y R⁴ a R¹⁰ son H; (iv) R⁴ es metilo, y R³ y R⁵ a R¹⁰ son H; (v) R³ a R⁸ son H, y R⁹ y R¹⁰ forman C=O; o (vi) R³ a R⁶ y R⁷ y R⁸ son H, y R⁷ y R⁸ forman C=O.

- 25 De acuerdo con una realización del compuesto de formula I, L es *N,N'*-(etan-1,2-diilo), *N,N'*-(propan-1,3-diilo), *N,N'*-(butan-1,4-diilo), *N,N'*-(pentan-1,5-diilo), *N,N'*-(hexan-1,6-diilo), *N,N'*-((*trans*)-ciclohexan-1,4-diilo), *N,N'*-((*cis*)-ciclohexan-1,4-



En una realización específica de los compuestos anteriores, R¹ es 2,6-difluorofenilo y R² es 6-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxinilo).

5 Haciendo referencia ahora a la terminología usada genéricamente en el presente documento, para los compuestos de fórmula I, el término "alquilo" significa un sustituyente alquilo de cadena lineal o ramificado que contiene, por ejemplo, de 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono, preferentemente de 1 a aproximadamente 4 átomos de carbono, más preferentemente de 1 a 2 átomos de carbono. Los ejemplos de dichos sustituyentes incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, *n*-butilo, *sec*-butilo, *isob*utilo, *terc*-butilo, pentilo, isoamilo, hexilo y similares.

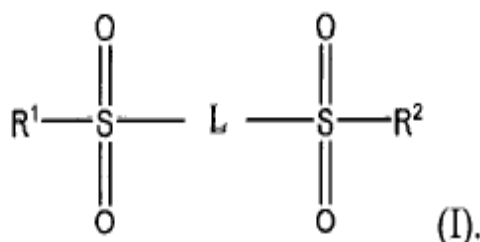
10 El término "cicloalquilo", como se usa en el presente documento, significa un sustituyente alquilo cíclico que contiene, por ejemplo, de aproximadamente 3 a aproximadamente 8 átomos de carbono, preferentemente de aproximadamente 4 a aproximadamente 7 átomos de carbono y más preferentemente de aproximadamente 4 a aproximadamente 6 átomos de carbono. Los ejemplos de dichos sustituyentes incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo y similares. El término "cicloalqueno", como se usa en el presente documento, significa lo mismo que el término "cicloalquilo", sin embargo, están presentes uno o más dobles enlaces. Los ejemplos de dichos sustituyentes incluyen ciclopentenilo y ciclohexenilo. Los grupos alquilo cíclicos pueden estar no sustituidos o sustituidos además con grupos alquilo tales como grupos metilo, grupos etilo y similares.

15 El término "halo" o "halógeno", como se usa en el presente documento, significa un sustituyente seleccionado del Grupo VIIA, tal como, por ejemplo, flúor, bromo, cloro y yodo.

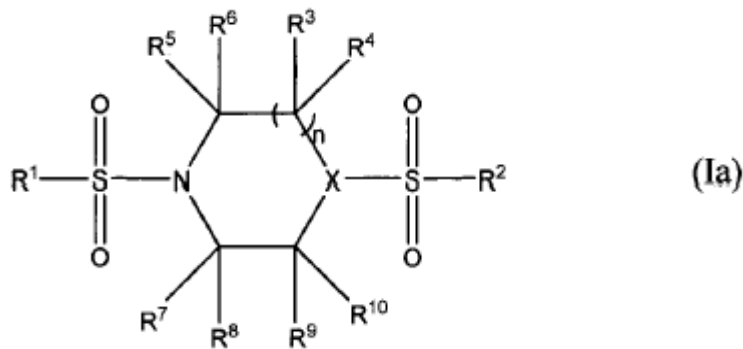
20 El término "arilo" se refiere a un sustituyente carbocíclico aromático no sustituido o sustituido, como se entiende comúnmente en la técnica, y el término "arilo C₆-C₁₀" incluye fenilo y naftilo. Se entiende que el término arilo se aplica a sustituyentes cíclicos que son planos y que comprenden 4*n* + 2 π electrones, de acuerdo con la Regla de Hückel.

25 La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto o una sal de cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

30 La presente invención proporciona además un compuesto de Fórmula I para su uso en un procedimiento de tratamiento de una enfermedad que responde a la activación de la PK-M2 humana que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto:



De acuerdo con una realización del compuesto de fórmula I para su uso en el procedimiento, el compuesto es de fórmula la:



5

10

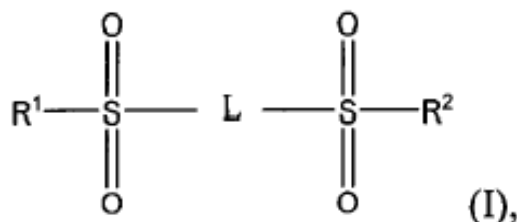
15

20

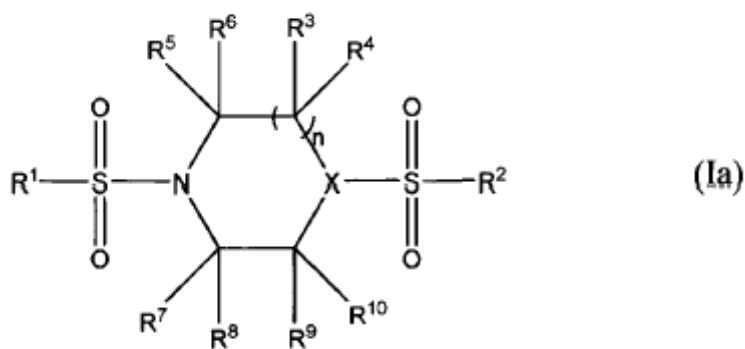
en la que n = 1 a 3, R¹ se selecciona del grupo que consiste en fenilo, 4-metilfenilo, 2-metilfenilo, 2-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 4-fluorofenilo, 2,6-difluorofenilo, 2,4,5-trifluorofenilo, 4-cloro-2-fluorofenilo, 3-cloro-2-fluorofenilo, 4-trifluorometilfenilo, 3-trifluorometilfenilo, 2,6-difluoro-4-trifluorometilfenilo, 2,6-difluoro-4-metoxifenilo, 2,5-difluoro-4-propilfenilo, 2,6-difluoro-3-hidroxifenilo, 2,4-difluorofenilo, 4-bromo-2-fluorofenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 4-cianofenilo, 2-nitrofenilo, 2-piridilo, 2-piridil-1-óxido, 2-(ácido borónico)fenilo, 3-(ácido borónico)fenilo y 4-(ácido borónico)fenilo; y R² es 6-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxinilo), 7-(3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepinilo), 5-benzo[d][1,4]dioxinilo, 7-(4-metil-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4-oxazinilo), 2-naftalenilo, 6-(2,2-dimetilcromanilo), 5-(1-metil-1H-indolilo), 6-(2-metilbenzo[d]tiazolilo) o 4-metoxifenilo, R³ y R⁴ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₁₀, alquenilo C₂-C₁₀, alquinilo C₂-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₁₀, cicloalquenilo C₃-C₁₀, COR⁶, F y CF₃ o, R³ y R⁴, tomados conjuntamente, forman C=O, R⁵ y R⁷ a R¹⁰ son independientemente H, alquilo C₁-C₁₀ o F, R⁶ es alquilo C₁-C₁₀ o cicloalquilo C₃-C₁₀ o cada uno de R⁷ y R⁸ y de R⁹ y R¹⁰, forman conjuntamente C=O y X es CH o N.

La invención proporciona además el uso de un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad que responde a la activación de la PK-M2 humana de un paciente, en el que el compuesto es de fórmula I:

25



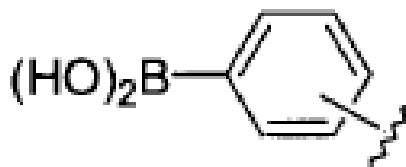
un compuesto de fórmula la:



en la que $n = 1$ a 3 , R^1 se selecciona del grupo que consiste en fenilo, 4-metilfenilo, 2-metilfenilo, 2-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 4-fluorofenilo, 2,6-difluorofenilo, 2,4,5-trifluorofenilo, 4-cloro-2-fluorofenilo, 3-cloro-2-fluorofenilo, 4-trifluorometilfenilo, 3-trifluorometilfenilo, 2,6-difluoro-4-trifluorometilfenilo, 2, 6-difluoro-4-metoxifenilo, 2,5-difluoro-4-propilfenilo, 2,6-difluoro-3-hidroxifenilo, 2,4-difluorofenilo, 4-bromo-2-fluorofenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 4-cianofenilo, 2-nitrofenilo, 2-piridilo, 2-piridil-1-óxido, 2-(ácido borónico)fenilo, 3-(ácido borónico)fenilo y 4-(ácido borónico)fenilo; y R^2 es 6-(2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4]dioxinilo), 7-(3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]dioxepinilo), 5-benzo[*d*][1,4]dioxinilo, 7-(4-metil-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4-oxazinilo), 2-naftalenilo, 6-(2,2-dimetilcromanilo), 5-(1-metil-1*H*-indolilo), 6-(2-metilbenzo[*d*]tiazolilo) o 4-metoxifenilo, R^3 y R^4 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C_1-C_{10} , alquenilo C_2-C_{10} , alquinilo C_2-C_{10} , cicloalquilo C_3-C_{10} , cicloalquenilo C_3-C_{10} , COR^6 , F y CF_3 o, R^3 y R^4 , tomados conjuntamente, forman $C=O$, R^5 y R^7 a R^{10} son independientemente H, alquilo C_1-C_{10} o F, R^6 es alquilo C_1-C_{10} o cicloalquilo C_3-C_{10} o cada uno de R^7 y R^8 y de R^9 y R^{10} , forman conjuntamente $C=O$ y X es CH o N

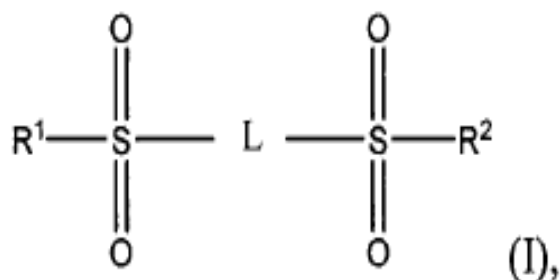
En ciertas realizaciones preferidas de los compuestos de fórmula (Ia), la invención proporciona un compuesto seleccionado del grupo que consiste en 1-(2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-ilsulfonil)-4-(2-fluorofenilsulfonil)piperazina, 1-(2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-ilsulfonil)-4-(3-fluorofenilsulfonil)piperazina, 1-(2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-ilsulfonil)-4-(2,4-difluorofenilsulfonil)piperazina, 1-(2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-ilsulfonil)-4-(2,6-difluorofenilsulfonil)piperazina, 1-(2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-ilsulfonil)-4-(2,4,5-trifluorofenilsulfonil)piperazina y 1-(2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-ilsulfonil)-4-(4-metoxifenilsulfonil)piperazina.

Se entenderá que los términos 2-(ácido borónico)fenilo, 3-(ácido borónico)fenilo y 4-(ácido borónico)fenilo se refieren a un grupo de fórmula:

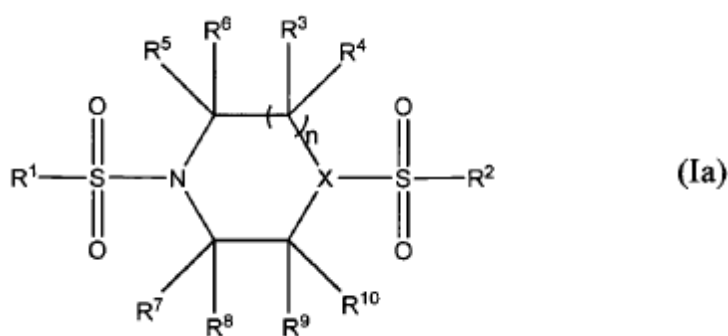


en el que el grupo fenilo está unido al grupo sulfonilo en la posición 2, 3 o 4 del anillo fenilo.

La presente invención proporciona además un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad que responde a la activación de la PK-M2 humana de un paciente, en el que el compuesto es de fórmula I:



un compuesto de fórmula Ia:



5

10

15

20

en la que $n = 1$ a 3 , R^1 se selecciona del grupo que consiste en fenilo, 4-metilfenilo, 2-metilfenilo, 2-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 4-fluorofenilo, 2,6-difluorofenilo, 2,4,5-trifluorofenilo, 4-cloro-2-fluorofenilo, 3-cloro-2-fluorofenilo, 4-trifluorometilfenilo, 3-trifluorometilfenilo, 2,6-difluoro-4-trifluorometilfenilo, 2,6-difluoro-4-metoxifenilo, 2,5-difluoro-4-propilfenilo, 2,6-difluoro-3-hidroxifenilo, 2,4-difluorofenilo, 4-bromo-2-fluorofenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 4-cianofenilo, 2-nitrofenilo, 2-piridilo, 2-piridil-1-óxido, 2-(ácido borónico)fenilo, 3-(ácido borónico)fenilo y 4-(ácido borónico)fenilo; y R^2 es 6-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxinilo), 7-(3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepinilo), 5-benzo[d][1,4]dioxinilo, 7-(4-metil-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4-oxazinilo), 2-naftalenilo, 6-(2,2-dimetilcromanilo), 5-(1-metil-1H-indolilo), 6-(2-metilbenzo[d]tiazolilo) o 4-metoxifenilo, R^3 y R^4 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C_1-C_{10} , alquenilo C_2-C_{10} , alquinilo C_2-C_{10} , cicloalquilo C_3-C_{10} , cicloalquenilo C_3-C_{10} , COR^6 , F y CF_3 o R^3 y R^4 , tomados conjuntamente, forman $C=O$, R^5 y R^7 a R^{10} son independientemente H, alquilo C_1-C_{10} o F, R^6 es alquilo C_1-C_{10} o cicloalquilo C_3-C_{10} , o cada uno de R^7 y R^8 y de R^9 y R^{10} , forman conjuntamente $C=O$ y X es CH o N.

La presente invención proporciona además el uso de un compuesto o una sal como se ha descrito anteriormente en la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad que responde a la activación de la PKM2 humana.

25

30

La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" pretende incluir sales no tóxicas sintetizadas a partir del compuesto precursor que contiene una fracción básica o ácida mediante procedimientos químicos convencionales. En general, dichas sales se pueden preparar haciendo reaccionar las formas de ácido o base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o del ácido apropiado en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de los dos. En general, se prefieren medios no acuosos tales como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. Las listas de sales adecuadas se encuentran en "Remington's Pharmaceutical Sciences", 18ª ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1990, pág. 1445 y *Journal of Pharmaceutical Science*, 66, 2-19 (1977).

35

Las bases adecuadas incluyen bases inorgánicas tales como bases de metales alcalinos y alcalinotérreos, por ejemplo, aquellas que contienen cationes metálicos tales como sodio, potasio, magnesio, calcio y similares. Los ejemplos no limitantes de bases adecuadas incluyen hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio y carbonato de potasio. Los ácidos adecuados incluyen ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido

- bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y similares, y ácidos orgánicos tales como p-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido oxálico, ácido p-bromofenilsulfónico, ácido carbónico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido acético, ácido maleico, ácido tartárico, ácidos grasos, ácidos grasos de cadena larga y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables preferidas de los compuestos de la invención que tienen una fracción ácida incluyen sales de sodio y potasio. Las sales farmacéuticamente aceptables preferidas de los compuestos de la invención que tienen una fracción básica (por ejemplo, un grupo piridilo) incluyen sales de clorhidrato y bromhidrato. Los compuestos de la presente invención que contienen una fracción ácida o básica son útiles en forma de la base o del ácido libre, o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 5
- 10 Se ha de reconocer la naturaleza del contraión particular que forma parte de cualquier sal de la presente invención no suele ser relevante, siempre que la sal en su conjunto sea farmacológicamente aceptable y siempre que el contraión no aporte calidades no deseadas a la sal en su conjunto.
- Se entiende además que los compuestos y las sales anteriores pueden formar solvatos o existir en una forma esencialmente no complejada, tal como la forma anhidra. Como se usa en el presente documento, el término "solvato" se refiere a un complejo molecular en el que la molécula de disolvente, tal como el disolvente de cristalización, se incorpora a la red cristalina. Cuando el disolvente incorporado al solvato es agua, el complejo molecular se denomina hidrato. Los solvatos farmacéuticamente aceptables incluyen hidratos, alcoholatos tales como metanolatos y etanolatos, acetoneitrilatos y similares. Estos compuestos también pueden existir en formas polimórficas.
- 15
- 20 La presente invención se refiere además a una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y al menos un compuesto o una sal que se describe en el presente documento.
- Se prefiere que el vehículo farmacéuticamente aceptable sea aquel que sea químicamente inerte a los compuestos activos y que no tenga efectos secundarios perjudiciales ni toxicidad en las condiciones de uso.
- 25 La elección del vehículo estará determinada en parte por el compuesto de la presente invención seleccionado en particular, así como por el procedimiento usado en particular para administrar la composición. Por consiguiente, existe una amplia variedad de formulaciones adecuadas de la composición farmacéutica de la presente invención. Las siguientes formulaciones para administración oral, en aerosol, parenteral, subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, intratecal, rectal y vaginal son meramente ilustrativas, y, en modo alguno, limitantes.
- 30 La composición farmacéutica se puede administrar por vía parenteral, por ejemplo, por vía intravenosa, subcutánea, intradérmica o intramuscular. Por lo tanto, la invención proporciona composiciones para administración parenteral que comprenden una solución del compuesto de la invención, o una sal disuelta o suspendida en un vehículo aceptable adecuado para la administración parenteral, incluyendo soluciones de inyección estériles isotónicas acuosas y no acuosas.
- 35 En general, los requisitos para los vehículos farmacéuticos eficaces para composiciones parenterales son bien conocidos por los expertos en la materia. Véase, por ejemplo, Banker y Chalmers, eds. "Pharmaceutics and Pharmacy Practice", J. B. Lippincott Company, Filadelfia, pág. 238-250 (1982) y Toissel, "ASHP Handbook on Injectable Drugs", 4^a ed. 622-630 (1986). Dichas soluciones pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que hacen que la formulación sea isotónica con la sangre del receptor deseado, y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión, solubilizantes, agentes espesantes, estabilizantes y conservantes. El compuesto o la sal de la presente invención se puede administrar en un diluyente fisiológicamente aceptable en un vehículo farmacéutico, tal como un líquido estéril o una mezcla de líquidos, incluyendo agua, solución salina, dextrosa acuosa y soluciones de azúcar relacionadas, un alcohol tal como etanol, isopropanol o alcohol hexadecílico, glicoles, tales como propilenglicol o polietilenglicol, sulfóxido de dimetilo, cetales de glicerol, tales como 2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-metanol, éteres, tales como poli(etilenglicol) 400, un aceite, un ácido graso, un éster de ácido graso o glicérido, o un glicérido de ácido graso acetilado con o sin adición de un tensioactivo farmacéuticamente aceptable, tal como un jabón o un detergente, agente de suspensión, tal como pectina, carbómeros, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa o carboximetilcelulosa, o agentes emulsionantes y otros adyuvantes farmacéuticos.
- 40
- 45 Los aceites útiles en las formulaciones parenterales incluyen aceites de petróleo, animales, vegetales o sintéticos. Los ejemplos específicos de aceites útiles en dichas formulaciones incluyen aceite de cacahuete, de soja, de sésamo, de semilla de algodón, de maíz, de oliva, vaselina y mineral. Los ácidos grasos adecuados para su uso en formulaciones parenterales incluyen ácido oleico, ácido esteárico y ácido isoesteárico. El oleato de etilo y el miristato de isopropilo son ejemplos de ésteres de ácidos grasos adecuados.
- 50
- 55 Los jabones adecuados para su uso en las formulaciones parenterales incluyen sales grasas de metal alcalino, de amonio y de trietanolamina, y los detergentes adecuados incluyen (a) detergentes catiónicos tales como, por ejemplo, haluros de dimetildialquilamonio y haluros de alquilpiridinio; (b) detergentes aniónicos tales como, por ejemplo, sulfonatos de alquilo, arilo y olefina, sulfatos y sulfocinatos de alquilo, olefina, éter y monoglicérido; (c) detergentes no iónicos tales como, por ejemplo, óxidos de amina grasa, alcanolamidas de ácidos grasos y

copolímeros de polioxietilénpolipropileno; (d) detergentes anfóteros tales como, por ejemplo, alquil-beta-aminopropionatos y sales de amonio cuaternario de 2-alkil-imidazolina; y (e) mezclas de los mismos.

Las formulaciones parenterales pueden contener conservantes y tampones. Para reducir al mínimo o eliminar la irritación del sitio de inyección, dichas composiciones pueden contener uno o más tensioactivos no iónicos que tienen un balance hidrófilo-lipófilo (HLB) de aproximadamente 12 a aproximadamente 17. La cantidad de tensioactivo de dichas formulaciones normalmente variará del aproximadamente 5 al aproximadamente 15 % en peso. Los tensioactivos adecuados incluyen ésteres de ácido graso de polietilensorbitán, tales como monooleato de sorbitán y los aductos de alto peso molecular de óxido de etileno con una base hidrófoba, formados por la condensación de óxido de propileno con propilenglicol. Las formulaciones parenterales pueden presentarse en recipientes sellados monodosis y multidosis, tales como ampollas y viales, y pueden almacenarse en un estado liofilizado que solo requiere la adición del excipiente líquido estéril, por ejemplo, agua, para inyecciones, inmediatamente antes del uso. Pueden prepararse soluciones y suspensiones inyectables extemporáneas a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles del tipo anteriormente descrito.

Las formulaciones tópicas, incluyendo aquellas que son útiles para la liberación transdérmica de fármacos, son bien conocidas por los expertos en la materia, y son adecuadas en el contexto de la invención para su aplicación en la piel.

Las formulaciones adecuadas para la administración oral pueden consistir en (a) soluciones líquidas, tales como una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la invención disuelto en diluyentes, tales como agua, solución salina o zumo de naranja; (b) cápsulas, sobres, comprimidos, pastilla para chupar y trociscos, conteniendo cada uno una cantidad predeterminada del principio activo, en forma de sólidos o gránulos; (c) polvos; (d) suspensiones en un líquido apropiado y (e) emulsiones adecuadas. Las formulaciones líquidas pueden incluir diluyentes, tales como agua y alcoholes, por ejemplo, etanol, alcohol bencílico y los alcoholes polietilénicos, con o sin la adición de un tensioactivo, un agente de suspensión o un agente emulsionante farmacéuticamente aceptables. Las formas en cápsulas pueden ser del tipo habitual de gelatina dura o blanda que contiene, por ejemplo, tensioactivos, lubricantes y cargas inertes, tales como lactosa, sacarosa, fosfato cálcico y almidón de maíz. Las formas en comprimidos pueden incluir uno o más de lactosa, sacarosa, manitol, almidón de maíz, almidón de patata, ácido algínico, celulosa microcristalina, goma arábiga, gelatina, goma guar, dióxido de silicio coloidal, croscarmelosa sódica, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de cinc, ácido esteárico y otros excipientes, colorantes, diluyentes, agentes tamponantes, agentes desintegrantes, agentes humectantes, conservantes, agentes aromatizantes y excipientes farmacológicamente compatibles. Las formas en pastillas para chupar pueden comprender el principio activo en un aromatizante, normalmente sacarosa y goma arábiga o tragacanto, así como pastillas que comprenden el principio activo en una base inerte, tal como gelatina y glicerina o sacarosa y goma arábiga, emulsiones, geles y similares que contienen, además del principio activo, dichos excipientes que son conocidos en la materia.

El compuesto o la sal de la presente invención, solo o en combinación con otros componentes adecuados, puede prepararse en formulaciones de aerosol para administrarse por inhalación. Los compuestos se suministran preferentemente en forma finamente dividida junto con un tensioactivo y propulsor. Los porcentajes típicos de compuesto activo son del 0,01 % al 20 % en peso, preferentemente del 1 % al 10 %. Como es evidente, el tensioactivo no debe ser tóxico y, preferentemente, debe ser soluble en el propulsor. Son representativos de dichos tensioactivos los ésteres o ésteres parciales de ácidos grasos que contienen de 6 a 22 átomos de carbono, tales como ácidos caproico, octanoico, láurico, palmítico, esteárico, linoleico, linoléico, olestérico y oleico con un alcohol polihídrico alifático o su anhídrido cíclico. Se pueden emplear ésteres mixtos tales como glicéridos mixtos o naturales. El tensioactivo puede constituir del 0,1 % al 20 % en peso de la composición, preferentemente del 0,25 % al 5 %. El resto de la composición habitualmente es propulsor. También se puede incluir un vehículo cuando se desee, por ejemplo, lecitina para la administración intranasal. Estas formulaciones en aerosol pueden colocarse en propulsores presurizados aceptables, tales como diclorodifluorometano, propano, nitrógeno y similares. También pueden formularse como productos farmacéuticos para preparaciones no presurizadas, tales como en un nebulizador o un atomizador. Dichas formulaciones de pulverización se pueden usar para pulverizar una mucosa.

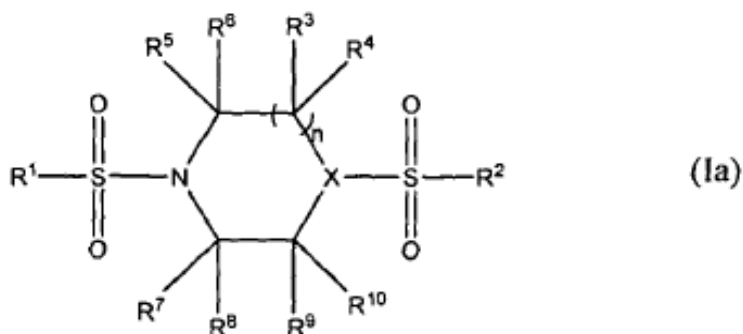
Además, el compuesto o la sal de la presente invención se pueden preparar en supositorios mezclando con una variedad de bases, tales como bases emulsionantes o bases hidrosolubles. Las formulaciones adecuadas para la administración vaginal pueden presentarse como pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o fórmulas de pulverización que contienen, además del principio activo, los vehículos que son conocidos en la materia como apropiados.

Un experto en la materia apreciará que, además de las composiciones farmacéuticas descritas anteriormente, el compuesto o la sal de la presente invención se pueden formular como complejos de inclusión, tales como complejos de inclusión de ciclodextrina o liposomas. Los liposomas sirven para dirigir los compuestos a un determinado tejido, tal como tejido linfático o células hepáticas cancerosas. Los liposomas también se pueden usar para aumentar la semivida del compuesto de la invención. Los liposomas útiles en la presente invención incluyen emulsiones, espumas, micelas, monocapas insolubles, cristales líquidos, dispersiones de fosfolípidos, capas laminares y similares. En estas preparaciones, el agente activo que se va a administrar se incorpora como

parte de un liposoma, solo o en combinación con un agente quimioterapéutico adecuado. Así pues, los liposomas rellenos con un compuesto deseado de la invención o una sal del mismo, pueden dirigirse al sitio de un tipo de tejido específico, células hepáticas, por ejemplo, en las que los liposomas suministren luego las composiciones seleccionadas. Los liposomas para su uso en la invención se forman a partir de lípidos formadores de vesículas convencionales, que incluyen, en general, fosfolípidos neutros y cargados negativamente y un estero, tal como colesterol. La selección de lípidos se guía, en general, teniendo en cuenta, por ejemplo, el tamaño de los liposomas y la estabilidad de los liposomas en la corriente sanguínea. Se dispone de una variedad de procedimientos de preparación de liposomas, como se describe, por ejemplo, en Szoka y col., *Ann. Rev. Biophys. Bioeng.*, 9, 467 (1980) y las patentes EE.UU. n.º 4.235.871, 4.501.728, 4.837.028 y 5.019.369. Para dirigirse a las células de un determinado tipo de tejido, un ligando que se vaya a incorporar en el liposoma puede incluir, por ejemplo, anticuerpos o fragmentos del mismo específicos de los determinantes de la superficie celular del tipo de tejido diana. Una suspensión de liposomas que contiene un compuesto o una sal de la presente invención puede administrarse por vía intravenosa, local, tópica, etc. en una dosis que varía de acuerdo con el modo de administración, el agente que se esté administrando y la etapa de la enfermedad que se esté tratando.

Las dosis y las pautas posológicas adecuadas pueden determinarse mediante técnicas convencionales de determinación de intervalos conocidas por los expertos en la materia. En general, el tratamiento se inicia con dosis más pequeñas que son inferiores a la dosis óptima del compuesto. Tras ello, se aumenta la dosis en pequeños incrementos hasta que se alcanza el efecto óptimo en las circunstancias. El presente procedimiento normalmente implicará la administración de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 300 mg de uno o más de los compuestos descritos anteriormente por kg de peso corporal del individuo.

La invención proporciona además un compuesto de la invención para su uso en un procedimiento de tratamiento de una enfermedad que responde a la activación de PK-M2 en un mamífero que comprende administrar una cantidad eficaz del compuesto de la invención a un mamífero afectado de la misma. De acuerdo con una realización, la invención proporciona un compuesto representado por la Fórmula la para su uso en un procedimiento de tratamiento de una enfermedad que responde a la activación de PK-M2 que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto:



en la que $n = 1$ a 3 , R^1 se selecciona del grupo que consiste en fenilo, 4-metilfenilo, 2-metilfenilo, 2-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 4-fluorofenilo, 2,6-difluorofenilo, 2,4,5-trifluorofenilo, 4-cloro-2-fluorofenilo, 3-cloro-2-fluorofenilo, 4-trifluorometilfenilo, 3-trifluorometilfenilo, 2,6-difluoro-4-trifluorometilfenilo, 2,6-difluoro-4-metoxifenilo, 2,5-difluoro-4-propilfenilo, 2,6-difluoro-3-hidroxifenilo, 2,4-difluorofenilo, 4-bromo-2-fluorofenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 4-cianofenilo, 2-nitrofenilo, 2-piridilo, 2-piridil-1-óxido, 2-(ácido borónico)fenilo, 3-(ácido borónico)fenilo y 4-(ácido borónico)fenilo; y R^2 es 6-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxinilo), 7-(3,4-dihidro-2H-benczo[b][1,4]dioxepinilo), 5-benczo[d][1,4]dioxinilo, 7-(4-metil-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4-oxazinilo), 2-naftalenilo, 6-(2,2-dimetilcromanilo), 5-(1-metil-1H-indolilo), 6-(2-metilbenzo[d]tiazolilo) o 4-metoxifenilo, R^3 y R^4 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C_1 - C_{10} , alquenilo C_2 - C_{10} , alquinilo C_2 - C_{10} , cicloalquilo C_3 - C_{10} , cicloalquenilo C_3 - C_{10} , COR⁶, F y CF₃ o tomados conjuntamente, forman C=O, R^5 es H, alquilo C_1 - C_{10} o F, R^6 a R^{10} son H, y X es CH o N.

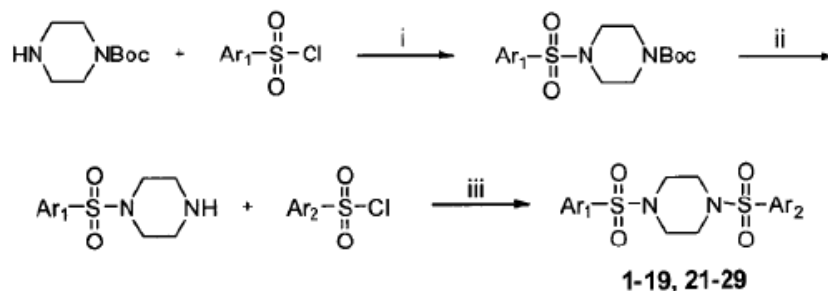
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La enfermedad que responde a la activación de PK-M2 puede ser cáncer o anemia. El cáncer puede ser cualquier cáncer adecuado, por ejemplo, cáncer renal, cáncer de ovario, cáncer de mama, cáncer del SNC, leucemia, cáncer de próstata, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de colon o melanoma, en particular, cáncer renal, cáncer del SNC, cáncer de mama y cáncer de ovario. La anemia puede ser cualquier anemia adecuada, por ejemplo, anemia hemolítica tal como la deficiencia de piruvato quinasa de tipo R de eritrocitos humanos.

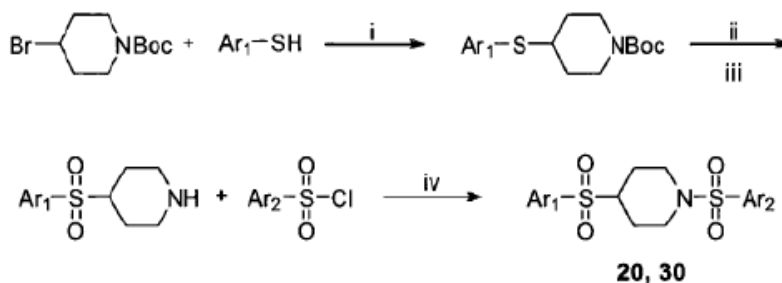
La invención proporciona además un uso de un compuesto o una sal de la invención en la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad que responde a la activación de PK-M2. El medicamento es normalmente una composición farmacéutica como se describe en el presente documento.

5 La dosis administrada a un ser humano de acuerdo con la presente invención debe ser suficiente para efectuar la respuesta deseada. Dichas respuestas incluyen la inversión o la prevención de los malos efectos de la enfermedad que responde a la activación de PK-M2 para la que se desea el tratamiento o para obtener el beneficio deseado. Un experto en la materia reconocerá que la dosis dependerá de una variedad de factores, incluyendo la edad, el estado y el peso corporal del ser humano, así como la fuente, el tipo particular de cáncer y el grado del cáncer en el ser humano. El tamaño de la dosis también estará determinado por la vía, el momento y la frecuencia de administración, así como la existencia, la naturaleza y el grado de cualquier efecto secundario adverso que pudiera acompañar a la administración de un determinado compuesto y el efecto fisiológico deseado. Un experto en la materia apreciará que varias afecciones o estados patológicos pueden requerir un tratamiento prolongado que implica múltiples administraciones.

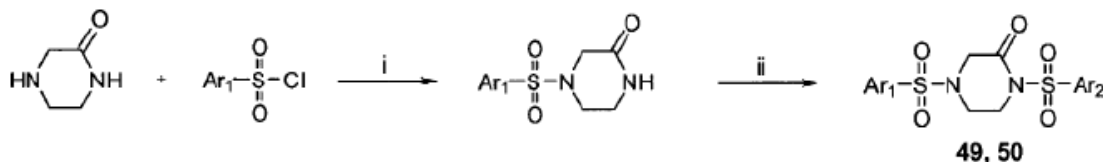
15 Los compuestos de la invención pueden prepararse mediante cualquier procedimiento adecuado. Por ejemplo, las *N,N'*-diarilsulfonamidas se prepararon mediante una secuencia de reacción de acoplamiento, desprotección y una segunda reacción de acoplamiento como se detalla en el Esquema 1. En concreto, se acopló la piperazina protegida con mono-boc en cloruro de metileno a 0 °C en presencia de trietilamina a numerosos cloruros de arilsulfonilo para proporcionar las *N*-arilsulfonamidas protegidas con boc necesarias. Estos productos intermedios se desprotegeron con TFA en cloruro de metileno a 0 °C y, posteriormente, se acoplaron a un segundo cloruro de arilsulfonilo para proporcionar los análogos de *N,N'*-diarilsulfonamida. Todos los compuestos finales se purificaron por HPLC a escala preparativa y los rendimientos para estos procedimientos normalmente fueron altos. Se utilizó el mismo procedimiento para explorar las ligaduras alternativas entre cada fracción arilsulfonamida que incluía diaminas cíclicas de diferente tamaño de anillo (análogo **31**), diaminas lineales (análogo **32-36**), sistemas de anillos con una amina secundaria interna y una amina exocíclica (análogos **37-44**) y análogos con diversas piperazinas sustituidas (análogos **45-47**) (esquema no mostrado). Se fabricaron varios de los derivados de sulfona relacionados similares a la estructura candidata de acuerdo con el Esquema 2. Para sintetizar estos derivados, se trató *N*-boc-4-bromopiperidina con varios sulfuros de arilo en DMF básica para proporcionar los tiol-éteres sustituidos apropiadamente. La oxidación a la sulfona se realizó mediante la reacción con mCPBA en cloruro de metileno a 0 °C. Después de la desprotección de boc, se acopló la amina secundaria a diversos cloruros de arilsulfonilo para proporcionar los análogos de 4-(arilsulfonil)-1-(arilsulfonil)piperidina (representados por los análogos **20** y **30**). Se prepararon análogos de *N,N'*-diarilsulfonamida que tenían el núcleo de piperazin-2-ona de acuerdo con el Esquema 3. Estos derivados se obtuvieron mediante el tratamiento de piperazin-2-ona con 1 equivalente de diversos cloruros de arilsulfonilo que se acoplaron preferentemente a la fracción amina libre. El producto intermedio resultante se convirtió en 1,4-bis(arilsulfonil)piperazin-2-onas mediante la desprotonación de la amida con LHMSD en THF a -78 °C seguido por la adición de diversos cloruros de arilsulfonilo para generar los productos deseados en buenos rendimientos (representados por los análogos **49** y **50**).

Esquema 1

Condiciones y reactivos: (i) TEA, CH₂Cl₂, 0 °C; (ii) TFA, CH₂Cl₂, 0 °C; (iii) TEA, CH₂Cl₂, 0 °C.

Esquema 2

Condiciones y reactivos: (i) K₂CO₃, DMF; (ii) MCPBA, CH₂Cl₂, 0 °C; (iii) TFA, CH₂Cl₂, 0 °C; (iv) TEA, CH₂Cl₂, 0 °C;

Esquema 3

Condiciones y reactivos: (i) TEA, CH₂Cl₂, 0 °C; (ii) LHMDS, THF, -78 °C -luego Ar₂SO₂Cl.

Los siguientes ejemplos ilustran mejor la invención pero, como es evidente, no se deben interpretar en modo alguno como limitantes de su alcance.

- 5 A menos que se indique lo contrario, todas las reacciones se llevaron a cabo bajo una atmósfera de argón seco o nitrógeno en cristalería seca. Las temperaturas de reacción indicadas se refieren a las del baño de reacción, mientras que la temperatura ambiente (TA) se indica como 25 °C. Todos los disolventes eran de calidad anhidra, adquiridos en Aldrich Chemical Co., y se usaron como se recibieron. Se adquirieron materiales de partida y reactivos disponibles en el mercado, en Aldrich, TCI y Acros, y se usaron como se recibieron.

Ejemplo 1

- 10 El presente ejemplo ilustra procedimientos generales en la preparación de compuestos de la invención de acuerdo con una realización.

- Todas las reacciones sensibles al aire o a la humedad se realizaron bajo presión positiva de nitrógeno con cristalería secada al horno. Se obtuvieron disolventes anhidros tales como tetrahidrofurano (THF), tolueno, diclorometano, *N,N*-dimetilformamida (DMF), acetonitrilo, metanol y trietilamina adquiriéndolos en Sigma-Aldrich.
- 15 La purificación preparativa se realizó en una HPLC semi-preparativa de Waters. La columna usada fue una Phenomenex Luna C18 (5 micrómetros, 30 x 75 mm) a un caudal de 45 ml/min. La fase móvil consistió en acetonitrilo y agua (conteniendo cada uno ácido trifluoroacético al 0,1 %). Durante la purificación, se usó un gradiente de acetonitrilo del 10 % al 50 % durante 8 minutos. La recolección de fracciones se desencadenó mediante detección UV (220 nm). El análisis analítico se realizó en un EMCL de Agilent (Agilent Technologies, Santa Clara, CA). Procedimiento 1: se usó un gradiente de 7 minutos de acetonitrilo del 4 % al 100 % (que
- 20

5 contenía ácido trifluoroacético al 0,025 % en agua (que contenía ácido trifluoroacético al 0,05 %) con un tiempo de procesamiento de 8 minutos a un caudal de 1 ml/min. Se usó una columna Phenomenex Luna C18 (3 micrómetros, 3 x 75 mm) a una temperatura de 50 °C. Procedimiento 2: se usó un gradiente de 3 minutos de acetonitrilo del 4 % al 100 % (que contenía ácido trifluoroacético al 0,025 %) en agua (que contenía ácido trifluoroacético al 0,05 %) con un tiempo de procesamiento de 4,5 minutos a un caudal de 1 ml/min. Se usó una columna de fenilo Phenomenex Gemini (3 micrómetros, 3 x 100 mm) a una temperatura de 50 °C. La determinación de pureza se realizó usando un detector de matriz de diodos Agilent. La determinación de la masa se realizó usando un espectrómetro de masas Agilent 6130 con ionización por electronebulización en el modo positivo. Los espectros de RMN de ¹H se registraron en espectrómetros Varian de 400 MHz. Los desplazamientos químicos se indican en ppm con tetrametilsilano (TMS) como patrón interno (0 ppm) para soluciones de CDCl₃ o disolvente no deuterado (DMSO-h₆ a 2,49 ppm) para soluciones de DMSO-d₆. Todos los análogos para el ensayo tienen una pureza superior al 95 % basada en ambos procedimientos analíticos. La espectrometría de masas de alta resolución se registró en el sistema de EMCL de tiempo de vuelo Agilent 6210. La confirmación de la fórmula molecular se realizó mediante ionización por electronebulización en el modo positivo con el software Masshunter de Agilent (versión B.02).

La mayoría de las bis-sulfonamidas se sintetizaron mediante un procedimiento de dos recipientes en tres etapas (Procedimiento A y Procedimiento B) ilustrado por la síntesis de 1, mostrada en los Esquemas 1-3.

Procedimiento A:

20 Se disolvió 1-Boc-piperazina (250 mg, 1,34 mmol, 1 equiv.) en diclorometano (2,5 ml) y se enfrió en un baño de hielo bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadió trietilamina (375 µl, 2,68 mmol, 2,0 equiv.), seguida de la adición en porciones de cloruro de 2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4]dioxina-6-sulfonilo (346 mg, 1,48 mmol, 1,1 equiv.). Se agitó la reacción en el baño de hielo durante una hora, después se inactivó con solución acuosa saturada de cloruro de amonio (~3 ml). Se lavó la capa orgánica dos veces con solución saturada de cloruro de amonio, una vez con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío y después se purificó mediante cromatografía en gel de sílice usando un gradiente de hexano/EtOAc (v/v) 95/5-5/95, dando 1-boc-4-(2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-ilsulfonil)piperazina en forma de un polvo blanco (516 mg, 89 % de rendimiento).

Procedimiento B:

30 Se disolvió 1-Boc-4-(2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4]dioxina-6-sulfonil)piperazina (400 mg, 1,04 mmol) en diclorometano (1 ml) y se enfrió en un baño de hielo. Después, se añadió ácido trifluoroacético (1 ml), y la solución se agitó en el baño de hielo. Se controló la reacción mediante CCF, mostrándose que se había completado tras una hora. Se retiró la solución del baño de hielo y se eliminaron los disolventes al vacío, produciendo la sal de TFA de 1-(2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-ilsulfonil)piperazina, que se llevó a la siguiente etapa sin purificación. Se disolvió el residuo oleoso en diclorometano (2 ml) y se enfrió en un baño de hielo. Se añadió trietilamina (580 µl, 4,16 mmol, 4 equiv.) seguida de la adición en porciones de cloruro de 4-metoxibenceno-1-sulfonilo (236 mg, 1,14 mmol, 1,1 equiv.). Se controló el progreso mediante CCF, mostrándose la finalización tras 1 hora. Se inactivó la reacción con solución acuosa saturada de cloruro de amonio (~3 ml). Se lavó la capa orgánica dos veces con solución saturada de cloruro de amonio, una vez con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío, y luego se disolvió en DMSO y se purificó por HPLC de fase inversa.

40 Síntesis de la sulfona 30

45 Se disolvieron 4-bromo-1-bocpiperidina (500 mg, 1,89 mmol, 1 equiv.) y 2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4]dioxina-6-tiol (318 mg, 1,89 mmol, 1 equiv.) en DMF (4 ml). Después, se añadió carbonato de potasio (392 mg, 2,84 mmol, 1,5 equiv.) y se agitó la solución a 80 °C durante 5 horas. Se enfrió la reacción hasta la temperatura ambiente, y se diluyó con acetato de etilo (~10 ml) y agua (~10 ml). Se lavó la capa orgánica con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se eliminaron los disolventes. Se disolvió el sulfuro bruto en diclorometano (6 ml) y se enfrió hasta 0 °C. Entonces, se añadió *m*-CPAB sólido (720 mg, 4,16 mmol, 2,2 equiv. basado en el tiol inicial), y se agitó la suspensión a 0 °C durante 2 horas. A continuación, se filtró la suspensión y se lavó el filtrado con solución acuosa de tiosulfato de sodio al 10 %, solución acuosa de bicarbonato sódico y salmuera, y se secó sobre sulfato sódico. Se eliminó el disolvente y se purificó el residuo por cromatografía en gel de sílice usando un gradiente de hexano/EtOAc (v/v) de 95/5-5/95, dando la sulfona deseada. Entonces, se usó el procedimiento B (véase más arriba) para escindir el grupo boc e introducir la fracción sulfonamida (usando cloruro de 2,6-difluorobencenosulfonilo), dando el producto 30, que se disolvió en DMSO y se purificó mediante HPLC de fase inversa.

55 **1-(2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-ilsulfonil)-4-(4-metoxifenilsulfonil)piperazina (1)**. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 7,67-7,57 (m, 2H), 7,19-7,08 (m, 4H), 7,08-7,01 (m, 1H), 4,45-4,23 (m, 4H), 3,86 (s, 3H), 2,94 (m, 8H). EMCL: Procedimiento 1, tiempo de retención: 5,744 min; Procedimiento 2, tiempo de retención: 3,889 min. EMAR: *m/z* (M⁺) = 454,0872 (Calculado para C₁₉H₂₂N₂O₇S₂ = 454,0868).

- 1,4-bis(2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-ilsulfonil)piperazina (2).** RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 7,70-7,61 (m, 2H), 7,61-7,52 (m, 1H), 7,22-7,12 (m, 2H), 7,12-7,05 (m, 1H), 4,35 (m, 8H), 3,44-3,36 (m, 4H), 3,00-2,88 (m, 4H). EMCL: Procedimiento 1, tiempo de retención: 6,114 min; Procedimiento 2, tiempo de retención: 3,961 min. EMAR: m/z (M+) = 482,0816 (Calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_8\text{S}_2 = 482,0818$).
- 5 **1,4-bis(4-metoxifenilsulfonil)piperazina (3).** RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 7,58 (d, 4H, $J = 6,9$ Hz), 7,08 (d, 4H, $J = 8,4$ Hz), 3,82 (s, 6H), 2,91 (s, 8H). EMCL: Procedimiento 1, tiempo de retención: 5,828 min; Procedimiento 2, tiempo de retención: 3,895 min.
- 10 **4-(4-(2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-ilsulfonil)piperazin-1-ilsulfonil)benzonitrilo (4).** RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8,07 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 7,84 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 7,10 (m, 2H), 7,00 (m, 1H), 4,31 (m, 4H), 3,03-2,91 (m, 8H). EMCL: Procedimiento 1, tiempo de retención: 5,671 min; Procedimiento 2, tiempo de retención: 3,879 min. EMAR: m/z (M+) = 449,0716 (Calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}_2 = 449,0715$).
- 15 **1-(4-clorofenilsulfonil)-4-(2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-ilsulfonil)piperazina (5).** RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 7,67 (b, 4H), 7,12 (m, 2H), 7,03 (m, 1H), 4,32 (m, 4H), 2,95 (m, 8H). EMCL: Procedimiento 1, tiempo de retención: 6,114 min; Procedimiento 2, tiempo de retención: 3,959 min. EMAR: m/z (M+) = 458,0380 (Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{O}_6\text{S}_2 = 458,0373$).
- 20 **1-(2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-ilsulfonil)-4-(4-fluorofenilsulfonil)piperazina (6).** RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 7,72 (m, 2H), 7,43 (m, 2H), 7,18-7,09 (m, 2H), 7,09-7,01 (m, 1H), 4,32 (m, 4H), 2,93 (m, 8H). EMCL: Procedimiento 1, tiempo de retención: 5,813 min; Procedimiento 2, tiempo de retención: 3,893 min. EMAR: m/z (M+) = 442,0677 (Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{FN}_2\text{O}_6\text{S}_2 = 442,0669$).
- 25 **1-(2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-ilsulfonil)-4-(3-fluorofenilsulfonil)piperazina (7).** RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 7,75-7,64 (m, 1H), 7,64-7,49 (m, 3H), 7,18-7,09 (m, 2H), 7,09-7,01 (m, 1H), 4,43-4,25 (m, 4 H), 3,12-3,00 (m, 4H), 2,99-2,82 (m, 4H). EMCL: Procedimiento 1, tiempo de retención: 5,853 min; Procedimiento 2, tiempo de retención: 3,911 min. EMAR; m/z (M+) = 442,0662 (Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{FN}_2\text{O}_6\text{S}_2 = 442,0669$).
- 30 **1-(2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-ilsulfonil)-4-(2-fluorofenilsulfonil)piperazina (8).** RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 7,84-7,68 (m, 2H), 7,52-7,36 (m, 2H), 7,21-7,11 (m, 2H), 7,10-7,02 (m, 1H), 4,44-4,25 (m, 4H), 3,23-3,07 (m, 4H), 3,04-2,87 (m, 4H). EMCL: Procedimiento 1, tiempo de retención: 5,775 min; Procedimiento 2, tiempo de retención: 3,891 min. EMAR; m/z (M+) = 442,0664 (Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{FN}_2\text{O}_6\text{S}_2 = 442,0669$).
- 35 **1-(2,6-difluorofenilsulfonil)-4-(2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-ilsulfonil)piperazina (9).** RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,55 (m, 1H), 7,24 (m, 2H), 7,00 (m, 3H), 4,33 (m, 4H), 3,38 (m, 4H), 3,13 (m, 4H). EMCL: Procedimiento 1, tiempo de retención: 5,781 min; Procedimiento 2, tiempo de retención: 3,889 min. EMAR: m/z (M+) = 460,0570 (Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_6\text{S}_2 = 460,0574$).
- 40 **1-(2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-ilsulfonil)-4-(2,4,5-trifluorofenilsulfonil)piperazina (10).** RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8,00-7,76 (m, 2H), 7,22-7,12 (m, 2H), 7,11-7,04 (m, 1H), 4,34 (dd, 4H, $J = 12,13; 5,09$ Hz), 3,24-3,14 (m, 4H), 3,04-2,87 (m, 4H). EMCL: Procedimiento 1, tiempo de retención: 6,076 min; Procedimiento 2, tiempo de retención: EMAR; m/z (M+) = 478,0495 (Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_6\text{S}_2 = 478,0480$).
- 45 **1-(2,6-difluoro-4-metoxifenilsulfonil)-4-(2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-ilsulfonil)piperazina (11).** RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,22 (m, 2H), 6,97 (m, 1H), 6,53 (d, 2H, $J = 10,56$ Hz), 4,26 (m, 4H), 3,87 (s, 3H), 3,31 (m, 4H), 3,11 (m, 4H). EMCL: Procedimiento 1, tiempo de retención: 5,922 min; Procedimiento 2, tiempo de retención: 3,911 min. EMAR; m/z (M+) = 490,0698 (Calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_7\text{S}_2 = 490,0680$).
- 50 **1-(2,5-difluoro-4-propilfenilsulfonil)-4-(2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-ilsulfonil)piperazina (12).** RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,44 (dd, 1H, $J = 8,41; 5,67$ Hz), 7,23 (m, 2H), 7,06 (dd, 1H, $J = 10,17; 5,48$ Hz), 6,98 (d, 1H, $J = 8,22$ Hz), 4,32 (m, 4H), 3,30 (m, 4H), 3,11 (m, 4H), 2,66 (t, 2H, $J = 7,43$ Hz), 1,66 (m, 2H), 0,98 (t, 3H, $J = 7,43$ Hz). EMCL: Procedimiento 1, tiempo de retención: 6,737 min; Procedimiento 2, tiempo de retención: 4,055 min. EMAR: m/z (M+) = 502,1057 (Calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_6\text{S}_2 = 502,1044$).
- 55 **3-(4-(2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-ilsulfonil)piperazin-1-ilsulfonil)-2,4-difluorofenol (13).** RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,25 (m, 3H), 7,05 (m, 2H), 4,33 (m, 4H), 3,37 (m, 4H), 3,13 (m, 4H), 1,84 (b, 1H). EMCL: Procedimiento 1, tiempo de retención: 5,783 min; Procedimiento 2, tiempo de retención: 3,888 min. EMAR: m/z (M+) = 476,0542 (Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_7\text{S}_2 = 476,0523$).
- 50 **1-(2,4-difluorofenilsulfonil)-4-(2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-ilsulfonil)piperazina (14).** RMN de ^1H , DMSO- d_6) δ : 7,81 (m, 1H), 7,57 (ddd, 1H, $J = 10,96; 9,00; 2,3$ 5 Hz) 7,32 (td, 1H, $J = 8,51; 2,15$ Hz), 7,23-7,11 (m, 2H), 7,11-7,01 (m, 1H), 4,40-4,27 (m, 4H), 3,22-3,08 (m, 4H), 3,03-2,80 (m, 4H), EMCL: Procedimiento 1, tiempo de retención: 5,910 min; Procedimiento 2, tiempo de retención: 3,910 min. EMAR: m/z (M+) = 460,0585 (Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_6\text{S}_2 = 460,0574$).
- 55 **1-(2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-ilsulfonil)-4-(fenilsulfonil)piperazina (15).** RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 7,73-7,64 (m, 3H), 7,59 (m, 2H), 7,13-7,07 (m, 2H), 7,01 (m, 1H) 4,30 (m, 4H), 2,98-2,88 (m, 8H). EMCL:

Procedimiento 1, tiempo de retención: 5,706 min; Procedimiento 2, tiempo de retención: 3,883 min. EMAR: m/z (M+) = 424,0769 (Calculado para $C_{18}H_{20}OS_2 = 424,0763$).

5 **1-(2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-ilsulfonil)-4-(3-(trifluorometil)fenilsulfonil)piperazina (16)**. RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7,96 (s, 1H), 7,89 (m, 2H), 7,70 (m, 1H), 7,20 (m, 2H), 6,96 (d, 1H, $J = 8,61$ Hz), 4,31 (m, 4H), 3,11 (m, 8H). EMCL: Procedimiento 1, tiempo de retención: 6,249 min; Procedimiento 2, tiempo de retención: 3,920 min. EMAR: m/z (M+) = 492,0654 (Calculado para $C_{19}H_{19}F_3N_2O_6S_2 = 492,0637$).

10 **1-(2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-ilsulfonil)-4-(3-metoxifenilsulfonil)piperazina (17)**. RMN de 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 7,50 (m, 1H), 7,24 (m, 2H), 7,09 (m, 3H), 7,01 (m, 1H), 4,31 (m, 4H), 3,80 (s, 3H), 2,99 (m, 4H), 2,89 (m, 4H). EMCL: Procedimiento 1, tiempo de retención: 5,819 min; Procedimiento 2, tiempo de retención: 3,902 min. EMAR: m/z (M+) = 454,0878 (Calculado para $C_{19}H_{22}N_2O_7S_2 = 454,0868$).

15 **1-(2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-ilsulfonil)-4-(piridin-2-ilsulfonil)piperazina (18)**. RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8,68 (d, 1H, $J = 4,7$ Hz), 7,92 (m, 2H), 7,51 (m, 1H), 7,24 (m, 2H), 6,99 (d, 1H, $J = 8,61$ Hz), 4,3 (m, 4H), 3,44 (m, 4H), 3,09 (m, 4H). EMCL: Procedimiento 1, tiempo de retención: 5,205 min; Procedimiento 2, tiempo de retención: 3,772 min. EMAR: m/z (M+) = 425,0720 (Calculado para $C_{17}H_{19}N_3O_6S_2 = 425,0715$).

20 **2-(4-(2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-ilsulfonil)piperazin-1-ilsulfonil)piridin-1-óxido (19)**. RMN de 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 8,27 (m, 1H), 7,90 (m, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,06 (m, 3H), 4,30 (m, 4H), 3,40 (m, 4H), 2,87 (m, 4H). EMCL: Procedimiento 1, tiempo de retención: 4,618 min; Procedimiento 2, tiempo de retención: 3,630 min. EMAR: m/z (M+) = 441,0669 (Calculado para $C_{17}H_{19}N_3O_7S_2 = 441,0664$).

25 **1-(2,6-difluorofenilsulfonil)-4-(4-metoxifenilsulfonil)piperazina (21)**. RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7,66 (m, 2H), 7,54 (m, 2H), 7,02 (m, 3H), 3,88 (s, 3H), 3,35 (m, 4H), 3,09 (m, 4H). EMCL: Procedimiento 1, tiempo de retención: 5,829 min; Procedimiento 2, tiempo de retención: 3,904 min. EMAR: m/z (M+) = 432,0633 (Calculado para $C_{17}H_{18}F_2N_2O_5S_2 = 432,0625$).

30 **1,4-bis(2,6-difluorofenilsulfonil)piperazina (22)**. RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7,54 (m, 2H), 7,04 (t, 4H, $J = 12$ Hz), 3,40 (s, 8H). EMCL: Procedimiento 1, tiempo de retención: 5,851 min; Procedimiento 2, tiempo de retención: 3,911 min. EMAR: m/z (M+) = 438,0331 (Calculado para $C_{16}H_{14}F_4N_2O_4S_2 = 438,034$).

35 **1-(2,6-difluorofenilsulfonil)-4-(3,4-dihidro-2H-benzo[*b*][1,4]dioxepin-7-ilsulfonil)piperazina (23)**. RMN de 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 7,72 (m, 1H), 7,31-7,18 (m, 4H), 7,11 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 4,22 (dt, $J = 17,8$ Hz, 4 Hz), 3,18 (m, 4H), 2,98 (m, 4H), 2,14 (m, 2H). EMCL: Procedimiento 1, tiempo de retención: 5,973 min; Procedimiento 2, tiempo de retención: 3,925 min. EMAR: m/z (M+) = 474,0747 (Calculado para $C_{19}H_{20}F_2N_2O_6S_2 = 474,0731$).

40 **1-(benzo[*d*][1,3]dioxol-5-ilsulfonil)-4-(2,6-difluorofenilsulfonil)piperazina (24)**. RMN de 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 7,75 (m, 1H), 7,29 (m, 2H), 7,22 (m, 1H), 7,16 (m, 1H), 7,07 (d, 1H, $J = 8,2$ Hz), 6,17 (s, 2H), 3,17 (m, 4H), 2,99 (m, 4H). EMCL: Procedimiento 1, tiempo de retención: 5,741 min; Procedimiento 2, tiempo de retención: 3,879 min. EMAR: m/z (M+) = Calculado para $C_{17}H_{16}F_2N_2O_6S_2 = 446,0418$.

45 **1-(2,6-difluorofenilsulfonil)-4-(naftalen-2-ilsulfonil)piperazina (26)**. RMN de 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 8,39 (s, 1H), 8,18-8,03 (m, 3H), 7,76-7,56 (m, 4H), 7,14 (m, 2H), 3,20-3,17 (m, 8H). EMCL: Procedimiento 1, tiempo de retención: 5,532 min; Procedimiento 2, tiempo de retención: 3,814 min. EMAR: m/z (M+) = 452,0673 (Calculado para $C_{20}H_{18}F_2N_2O_4S_2 = 452,0676$).

50 **1-(2,6-difluorofenilsulfonil)-4-(2,2-dimetilcroman-6-ilsulfonil)piperazina (27)**. RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7,54 (m, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,03 (m, 2H), 6,5 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 3,36 (m, 4H), 3,11 (m, 4H), 2,81 (m, 2H), 1,84 (m, 2H), 1,36 (s, 6H). EMCL: Procedimiento 1, tiempo de retención: 5,514 min; Procedimiento 2, tiempo de retención: 3,811 min. EMAR: m/z (M+) = 486,1100 (Calculado para $C_{21}H_{24}F_2N_2O_5S_2 = 486,1095$).

55 **5-(4-(2,6-difluorofenilsulfonil)piperazin-1-ilsulfonil)-1-metil-1H-indol (28)**. RMN de 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 7,94 (s, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,54 (d, 1H, $J = 3,1$ Hz), 7,42 (m, 1H), 7,19 (t, 2H, $J = 9,0$ Hz), 6,63 (d, 1H, $J = 2,9$ Hz), 3,85 (s, 3H), 3,15 (m, 4H), 2,95 (m, 4H). EMCL: Procedimiento 1, tiempo de retención: 5,893 min; Procedimiento 2, tiempo de retención: 3,914 min. EMAR: m/z (M+) = 455,0793 (Calculado para $C_{19}H_{19}F_2N_3O_4S_2 = 455,0785$).

5-(4-(2,6-difluorofenilsulfonil)piperazin-1-ilsulfonil)-2-metilbenzo[*d*]tiazol (29). RMN de 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 8,51 (s, 1H), 8,07 (m, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,20 (m, 2H), 3,09 (m, 8H), 2,86 (s, 3H). EMCL: Procedimiento 1, tiempo de retención: 5,729 min; Procedimiento 2, tiempo de retención: 3,882 min; EMAR: m/z (M+) = 473,0353 (Calculado para $C_{18}H_{17}F_2N_3O_4S_3 = 473,0349$).

1-(2,6-difluorofenilsulfonil)-4-(2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-ilsulfonil)piperidina (30). RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7,52 (m, 1H), 7,35-7,26 (m, 2H), 7,07-6,97 (m, 3H), 4,40-4,28 (m, 4H), 4,08-4,00 (m, 2H), 2,92 (m, 1H), 2,66 (t, 2H, $J = 11,93$ Hz), 2,17-2,08 (m, 2H), 1,80-1,67 (m, 2H). EMCL: Procedimiento 1, tiempo de retención: 5,584 min; Procedimiento 2, tiempo de retención: 3,853 min; EMAR: m/z (M+) = 459,0631 (Calculado para $C_{19}H_{19}F_2NO_6S_2 = 459,0622$).

- 1-(2,6-difluorofenilsulfonil)-4-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-ilsulfonil)-1,4-diazepano (31).** RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,50 (m, 1H), 7,28 (m, 2H), 7,02 (m, 2H), 6,96 (d, 1H, *J* = 8,6 Hz), 4,32 (m, 4H), 3,56 (m, 4H), 3,41 (m, 4H), 2,05 (m, 2H). EMCL: Procedimiento 1, tiempo de retención: 5,812 min; Procedimiento 2, tiempo de retención: 3,891 min. EMAR: *m/z* (M+) = 474,0731 (Calculado para C₁₉H₂₀F₂N₂O₆S₂ = 474,0731).
- 5 **N-(2-(2,6-difluorofenilsulfonamido)etil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-sulfonamida (32).** RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,54 (m, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,06 (m, 2H), 6,96 (d, 1H, *J* = 8,2 Hz), 5,37 (b, 1H), 4,73 (b, 1H), 4,31 (m, 4H), 3,25 (m, 2H), 3,14 (m, 2H). EMCL: Procedimiento 1, tiempo de retención: 4,986 min; Procedimiento 2, tiempo de retención: 3,711 min. EMAR: *m/z* (M+) = 434,0434 (Calculado para C₁₆H₁₆F₂N₂O₆S₂ = 434,0418).
- 10 **N-(3-(2,6-difluorofenilsulfonamido)propil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-sulfonamida (33).** RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,52 (m, 1H), 7,34 (m, 2H), 7,04 (m, 2H), 6,96 (d, 1H, *J* = 8,22 Hz), 5,43 (t, 1H, *J* = 6,46 Hz), 4,85 (b, 1H), 4,31 (m, 4H), 3,21 (c, 2H, *J* = 6,26 Hz), 3,05 (t, 2H, *J* = 6,06 Hz), 1,74 (m, 2H). EMCL: Procedimiento 1, tiempo de retención: 5,115 min; Procedimiento 2, tiempo de retención: 3,730 min. EMAR: *m/z* (M+) = 448,0571 (Calculado para C₁₇H₁₈F₂N₂O₆S₂ = 448,0574).
- 15 **N-(4-(2,6-difluorofenilsulfonamido)butil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-sulfonamida (34).** RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,49 (m, 1H), 7,31 (m, 2H), 7,02 (m, 2H), 6,91 (d, 1H, *J* = 8,22 Hz), 5,03 (m, 1H), 4,47 (m, 1H), 4,28 (m, 4H), 3,06 (m, 2H), 2,89 (m, 2H), 1,54 (m, 4H). EMCL: Procedimiento 1, tiempo de retención: 5,238 min; Procedimiento 2, tiempo de retención: 3,757 min. EMAR: *m/z* (M+) = 462,0739 (Calculado para C₁₈H₂₀F₂N₂O₆S₂ = 462,0731).
- 20 **N-(5-(2,6-difluorofenilsulfonamido)pentil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-sulfonamida (35).** RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,52 (m, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,04 (m, 2H), 6,96 (d, 1H, *J* = 8,61 Hz), 5,00 (b, 1H), 4,32 (m, 4H), 3,07 [0103] (c, 1H, *J* = 6,65 Hz), 2,91 (t, 1H, *J* = 6,85 Hz), 2,70 (b, 1H), 1,50 (m, 4H), 1,32 (m, 2H). EMCL: Procedimiento 1, tiempo de retención: 5,450 min; Procedimiento 2, tiempo de retención: 3,798 min. EMAR: *m/z* (M+) = 476,0899 (Calculado para C₁₉H₂₂F₂N₂O₆S₂ = 476,0877).
- 25 **N-(6-(2,6-difluorofenilsulfonamido)hexil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-sulfonamida (36)** RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,52 (m, 1H), 7,36 (m, 2H), 7,04 (m, 2H), 6,96 (d, 1H, *J* = 8,61 Hz), 4,99 (b, 1H), 4,32 (m, 4H), 3,08 (m, 2H), 2,91 (m, 2H), 1,72 (b, 1H), 1,47 (m, 4H), 1,27 (m, 4H). EMCL: Procedimiento 1, tiempo de retención: 5,629 min; Procedimiento 2, tiempo de retención: 3,836 min. EMAR: *m/z* (M+) = 490,1056 (Calculado para C₂₀H₂₄F₂N₂O₆S₂ = 490,1044).
- 30 **N-((*trans*)-4-(2,6-difluorofenilsulfonamido)ciclohexil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-sulfonamida (37).** RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,49 (m, 1H), 7,30 (m, 2H), 7,00 (m, 2H), 6,91 (d, 1H, *J* = 8,61 Hz), 4,95 (m, 1H), 4,47 (m, 1H), 4,28 (m, 4H), 3,25 (b, 1H), 3,00 (b, 1H), 1,84 (m, 4H), 1,24 (m, 4H). EMCL: Procedimiento 1, tiempo de retención: 5,290 min; Procedimiento 2, tiempo de retención: 3,760 min. EMAR: *m/z* (M+) = 488,0895 (Calculado para C₂₀H₂₂F₂N₂O₆S₂ = 488,0887).
- 35 **N-((*cis*)-4-(2,6-difluorofenilsulfonamido)ciclohexil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-sulfonamida (38).** RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,49 (m, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,00 (m, 2H), 6,90 (d, 1H, *J* = 8,61 Hz), 5,21 (m, 1H), 4,85 (m, 1H), 4,29 (m, 4H), 3,42 (b, 1H), 3,20 (b, 1H), 1,45-1,65 (m, 8H). EMCL: Procedimiento 1, tiempo de retención: 5,507 min; Procedimiento 2, tiempo de retención: 3,803 min. EMAR: *m/z* (M+) = 488,0885 (Calculado para C₂₀H₂₂F₂N₂O₆S₂ = 488,0887).
- 40 **N-(1-(2,6-difluorofenilsulfonil)piperidin-4-il)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-sulfonamida (39).** RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 7,50 (m, 1H), 7,33 (m, 2H), 7,00 (m, 2H), 6,93 (d, 1H, *J* = 8,61 Hz), 4,86 (d, 1H, *J* = 6,65 Hz), 4,30 (m, 4H), 3,67 (m, 2H), 3,22 (m, 1H), 2,83 (t, 2H, *J* = 10,37 Hz), 1,86 (m, 2H), 1,56 (m, 2H). EMCL: Procedimiento 1, tiempo de retención: 5,514 min; Procedimiento 2, tiempo de retención: 3,825 min. EMAR: *m/z* (M+) = 474,0744 (Calculado para C₁₉H₂₀F₂N₂O₆S₂ = 474,0731).
- 45 **N-(1-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-ilsulfonil)piperidin-4-il)-2,6-difluorobencenosulfonamida (40).** RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,50 (m, 1H), 7,31 (m, 2H), 7,01 (m, 2H), 6,96 (d, 1H, *J* = 8,6 Hz), 4,96 (d, 1H, *J* = 6,65 Hz), 4,37 (m, 4H), 3,64 (m, 2H), 3,20 (m, 1H), 2,80 (t, 2H, *J* = 10,4 Hz), 1,89 (m, 2H), 1,55 (m, 2H). EMCL: Procedimiento 1, tiempo de retención: 5,511 min; Procedimiento 2, tiempo de retención: 3,825 min. EMAR: *m/z* (M+) = 474,0733 (Calculado para C₁₉H₂₀F₂N₂O₆S₂ = 474,0731).
- 50 **N-(1-(2,6-difluorofenilsulfonil)pirrolidin-3-il)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-sulfonamida (41).** RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,52 (m, 1H), 7,33 (m, 2H), 7,03 (m, 2H), 6,96 (d, 1H, *J* = 8,6 Hz), 4,85 (b, 1H), 4,32 (m, 4H), 3,84 (m, 1H), 3,53 (m, 2H), 3,42 (m, 1H), 3,19 (c, 1H, *J* = 4,7 Hz), 2,11 (m, 1H), 1,87 (m, 1H). EMCL: Procedimiento 1, tiempo de retención: 5,339 min; Procedimiento 2, tiempo de retención: 3,789 min. EMAR: *m/z* (M+) = 460,0578 (Calculado para C₁₈H₁₈F₂N₂O₆S₂ = 460,0574).
- 55 **N-(1-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-ilsulfonil)pirrolidin-3-il)-2,6-difluorobencenosulfonamida (42).** RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,51 (m, 1H), 7,33 (m, 2H), 7,03 (m, 2H), 6,95 (d, 1H, *J* = 8,6 Hz), 5,02 (b, 1H), 4,31 (m, 4H), 3,88 (m, 1H), 3,59 (m, 2H), 3,44 (m, 1H), 3,16 (c, 1H, *J* = 4,7 Hz), 2,08 (m, 1H), 1,88 (m, 1H). EMCL: Procedimiento 1, tiempo de retención: 5,339 min; Procedimiento 2, tiempo de retención: 3,792 min. EMAR: *m/z*

(M+) = 460,0587 (Calculado para C₁₈H₁₈F₂N₂O₆S₂ = 460,0574).

N-((1-(2,6-difluorofenilsulfonyl)azetidín-3-il)metil)-2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-sulfona-mide (43). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,53 (m, 1), 7,30 (m, 2H), 7,05 (m, 2H), 6,94 (d, 1 H, *J* = 8,6 Hz), 4,40 (m, 1H), 4,30 (m, 4H), 4,04 (t, 2H, *J* = 8,2 Hz), 3,66 (dd, 2H, *J* = 8,4; 5,65 Hz), 3,08 (t, 2H, *J* = 6,7 Hz), 2,69 (m, 1H). EMCL: Procedimiento 1, tiempo de retención: 5,295 min; Procedimiento 2, tiempo de retención: 3,780 min. EMAR: *m/z* (M+) = 460,0582 (Calculado para C₁₈H₁₈F₂N₂O₆S₂ = 460,0574).

N-((1-(2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-ilsulfonyl)azetidín-3-il)metil)-2,6-difluorobencenosulfonamida (44). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,51 (m, 1H), 7,27 (m, 2H), 7,00 (m, 3H), 5,23 (t, 1H, *J* = 6,06 Hz), 4,31 (m, 4H), 3,78 (t, 2H, *J* = 8,22 Hz), 3,47 (dd, 2H, *J* = 8,41; 5,67 Hz), 3,10 (t, 2H, *J* = 6,7 Hz), 2,62 (m, 1H). EMCL: Procedimiento 1, tiempo de retención: 5,234 min; Procedimiento 2, tiempo de retención: 3,767 min. EMAR: *m/z* (M+) = 460,0583 (Calculado para C₁₈H₁₈F₂N₂O₆S₂ = 460,0574).

(S)-4-(2,6-difluorofenilsulfonyl)-1-(2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-ilsulfonyl)-2-metilpiperazina (45). RMN de ¹H (400 Hz, CDCl₃) δ: 7,55 (m, 1H), 7,26 (m, 2H), 7,04 (m, 2H), 6,92 (m, 1H), 4,30 (m, 4H), 4,21 (m, 1H), 3,84 (d, 1H, *J* = 12,1 Hz), 3,72 (d, 1H, *J* = 12,9 Hz), 3,61 (d, 1H, *J* = 12,1 Hz), 3,24 (td, *J* = 12,5, 3,13 Hz), 2,86 (dd, 1H, *J* = 12,1; 2,74 Hz), 2,72 (td, 1H, *J* = 11,9; 3,1 Hz), 1,13 (d, 3H, *J* = 6,7 Hz). EMCL: Procedimiento 1, tiempo de retención: 5,873 min; Procedimiento 2, tiempo de retención: 3,905 min. EMAR: *m/z* (M+) = 474,0736 (Calculado para C₁₉H₂₀F₂N₂O₆S₂ = 474,0731).

(S)-1-(2,6-difluorofenilsulfonyl)-4-(2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-ilsulfonyl)-2-metilpiperazina (48). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,50 (m, 1H), 7,22 (m, 2H), 7,00 (m, 3H), 4,33 (m, 5H), 3,92 (d, 1H, *J* = 13,7 Hz), 3,70 (d, 1H, *J* = 11,4 Hz), 3,50 (d, 1H, *J* = 11,4 Hz), 3,38 (m, 1H), 2,53 (dd, 1H, *J* = 11,4; 3,5 Hz), 2,39 (td, *J* = 11,8; 3,3 Hz), 1,22 (d, 3H, *J* = 7,0 Hz). EMCL: Procedimiento 1, tiempo de retención: 5,912 min; Procedimiento 2, tiempo de retención: 3,910 min. EMAR: *m/z* (M+) = 474,0726 (Calculado para C₁₉H₂₀F₂N₂O₆S₂ = 474,0731).

(R)-1-(2,6-difluorofenilsulfonyl)-4-(2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-ilsulfonyl)-2-metilpiperazina (47). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,50 (m, 1H), 7,22 (m, 2H), 7,00 (m, 3H), 4,33 (m, 5H), 3,92 (d, 1H, *J* = 13,7 Hz), 3,70 (d, 1H, *J* = 11,4 Hz), 3,50 (d, 1H, *J* = 11,4 Hz), 3,38 (m, 1H), 2,53 (dd, 1H, *J* = 11,4; 3,5 Hz), 2,39 (td, 1H, *J* = 11,8; 3,3 Hz), 1,22 (d, 3H, *J* = 7,0 Hz). EMCL: Procedimiento 1, tiempo de retención: 5,910 min; Procedimiento 2, tiempo de retención: 3,912 min. EMAR: *m/z* (M+) = 474,0727 (Calculado para C₁₉H₂₀F₂N₂O₆S₂ = 474,0731).

Síntesis de derivados de oxo-piperazina 49 y 50

Ilustrados por 49

Se usó el Procedimiento A para introducir el grupo 2,6-difluorosulfonyl.

Se disolvió 4-(2,6-difluorofenilsulfonyl)piperazin-2-ona (500 mg, 1,81 mmol, 1 equiv.) en THF (5 ml) y se enfrió hasta -78 °C. A continuación, se añadió LHMDs (1,85 ml de solución de THF 1,0 M, 1,9 mmol, 1,05 equiv.) gota a gota, y se agitó la solución a -78 °C durante 1 h. Luego, se añadió una solución de cloruro de 2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-sulfonyl (510 mg, 2,17 mmol, 1,2 equiv.) en THF (2 ml) gota a gota a la solución fría. Se agitó la reacción a -78 °C durante 15 minutos, luego se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se agitó 1 h más. Se inactivó cuidadosamente la reacción con solución acuosa saturada de cloruro de amonio (~5 ml) y se diluyó con acetato de etilo (~15 ml). Se lavó la capa orgánica dos veces con solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y una vez con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. Se disolvió el residuo en DMSO y se purificó mediante HPLC de fase inversa.

4-(2,6-difluorofenilsulfonyl)-1-(2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-ilsulfonyl)piperazin-2-ona (49). RMN de ¹H (400 Hz, CDCl₃) δ: 7,58 (m, 1H), 7,29 (m, 3H), 7,03 (m, 2H), 4,31 (m, 4H), 4,07 (m, 2H), 3,81 (s, 2H), 3,47 (m, 2H). EMCL: Procedimiento 1, tiempo de retención: 5,631 min; Procedimiento 2, tiempo de retención: 3,858 min. EMAR: *m/z* (M+) = 474,0372 (Calculado para C₁₈H₁₆F₂N₂O₇S₂ = 474,0367).

1-(2,6-difluorofenilsulfonyl)-4-(2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-ilsulfonyl)piperazin-2-ona (50). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,58 (m, 1H), 7,29 (m, 3H), 7,03 (m, 2H), 4,33 (m, 4H), 4,07 (m, 2H), 3,78 (s, 2H), 3,44 (m, 2H). EMCL: Procedimiento 1, tiempo de retención: 5,612 min; Procedimiento 2, tiempo de retención: 3,849 min. EMAR: *m/z* (M+) = 474,0366 (Calculado para C₁₈H₁₆F₂N₂O₇S₂ = 474,0367).

Ejemplo 2

El presente ejemplo ilustra realizaciones adicionales de los compuestos de Fórmula la:

Compuesto 122: RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,35 (s, 1 H), 7,76 (d, *J* = 8,80 Hz, 3 H), 7,60 (d, *J* = 8,80 Hz, 2 H), 7,18-7,30 (m, 2 H), 3,14-3,20 (m, 4 H), 2,91-3,01 (m, 4 H), 2,08 (s, 3 H).

Compuesto 123: RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,75 (s, 1 H), 7,19-7,37 (m, 4 H), 6,60 (d, *J* = 8,80 Hz, 2 H), 3,16 (d, *J* = 4,50 Hz, 4 H), 2,79-2,95 (m, 4 H); EMCL: Procedimiento 1, tiempo de retención, 5,128 min; Procedimiento 2, tiempo de retención 3,748 min; EMAR: *m/z* (M+⁺) = 417,0634 (Calculado para C₁₆H₁₇N₃O₄S₂ = 417,0629).

Compuesto 124: RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,18 (m, 3 H), 6,98-7,09 (m, 2 H), 6,81-6,97 (m, 2 H), 4,18-4,36 (m, 4 H), 3,08-3,21 (m, 8 H), 1,66-1,83 (m, 2 H); EMCL: Procedimiento 1, tiempo de retención, 5,017 min; Procedimiento 2, tiempo de retención 3,704 min; EMAR: m/z ($\text{M}+\text{H}^+$) = 453,1035 (Calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}_2 = 453,1028$).

Compuesto 125: RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,30-7,40 (m, 2 H), 7,13-7,23 (m, 2 H), 6,95-7,09 (m, 1 H), 6,52-6,65 (m, 2 H), 4,19-4,36 (m, 4 H), 3,20-3,28 (m, 2 H), 3,15 (m, 4 H), 3,02-3,12 (m, 2 H), 1,62-1,79 (m, 2 H). Procedimiento 1, tiempo de retención, 5,100 min; Procedimiento 2, tiempo de retención 3,741 min; EMAR: m/z ($\text{M}+\text{H}^+$) = 453,1036 (Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{FN}_3\text{OS} = 453,1028$).

Compuesto 126: RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10,16-10,29 (m, 1 H), 7,99-8,15 (m, 1 H), 7,76 (dd, $J = 8,12; 0,88$ Hz, 1 H), 7,50 (t, $J = 8,02$ Hz, 1 H), 7,39 (d, $J = 8,02$ Hz, 1 H), 6,81-6,99 (m, 2 H), 3,75 (s, 3 H), 3,35-3,44 (m, 2 H), 3,30 (m, 4 H), 3,23 (t, $J = 5,77$ Hz, 2 H), 2,04 (s, 3 H), 1,69-1,89 (m, 2 H); EMCL: Procedimiento 1, tiempo de retención; Procedimiento 2, tiempo de retención 3,907 min; EMAR: m/z ($\text{M}+\text{H}^+$) = 503,1004 (Calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}_2 = 503,0996$).

Compuesto 127: RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10,31 (s, 1 H), 7,71 (m, 4 H), 6,76-7,00 (m, 2 H), 3,82 (s, 3 H), 3,16-3,32 (m, 8 H), 2,05 (s, 3 H), 1,78 (m, 2 H).

Compuesto 128: RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,16-7,30 (m, 2 H), 6,99-7,10 (m, 1 H), 6,85-6,96 (m, 2 H), 4,29 (c, $J = 5,09$ Hz, 4 H), 3,82 (s, 3 H), 3,30-3,49 (m, 4 H), 3,14-3,25 (m, 4 H), 1,75 (m, 2 H). EMCL: Procedimiento 1, tiempo de retención, 5,897 min; Procedimiento 2, tiempo de retención 3,782 min; EMAR: m/z ($\text{M}+\text{H}^+$) = 504,0851 (Calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_7\text{F}_2\text{S}_2 = 504,0836$).

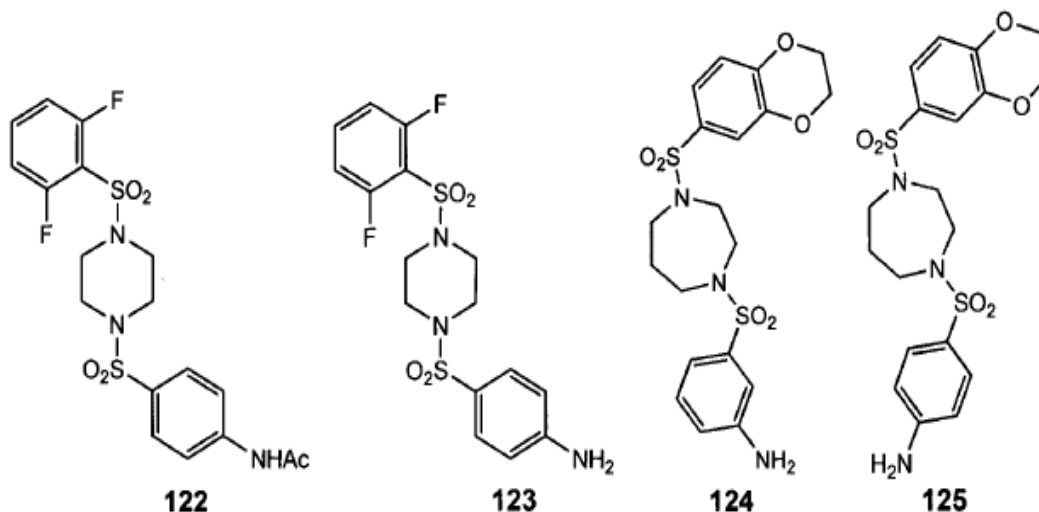
Compuesto 129: RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10,17-10,35 (s, 1 H), 7,92-8,09 (m, 1 H), 7,71-7,85 (m, 1 H), 7,44-7,57 (m, 1 H), 7,24-7,39 (m, 1 H), 6,95-7,17 (m, 3 H), 4,15-4,41 (m, 4 H), 2,82-3,03 (m, 8 H), 2,04 (s, 3 H).

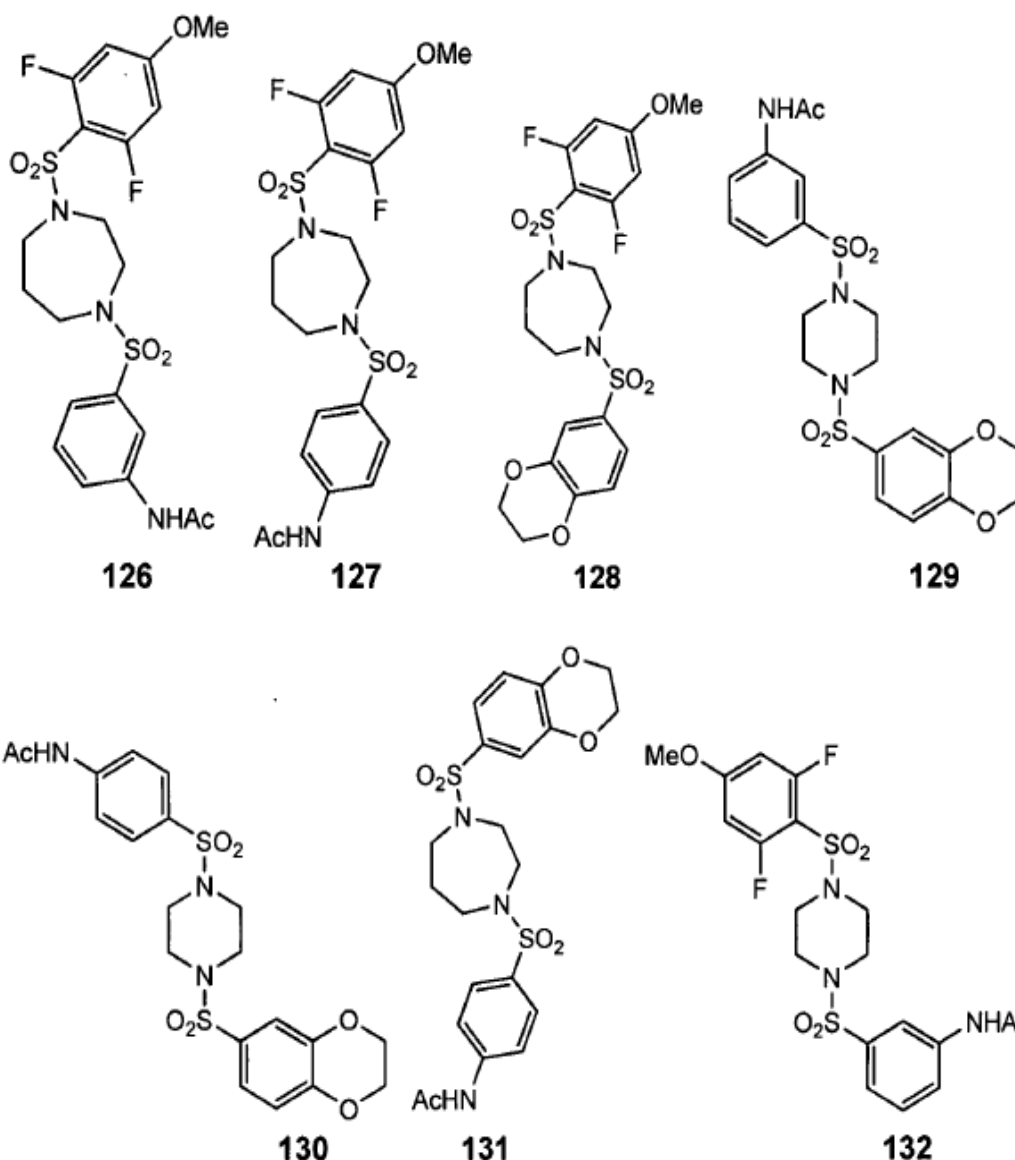
Compuesto 130: RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10,35 (s, 1 H), 7,76 (d, $J = 8,80$ Hz, 2 H), 7,58 (d, $J = 8,80$ Hz, 2 H), 7,08 (dd, $J = 4,30; 2,35$ Hz, 2 H), 6,98 (d, $J = 9,00$ Hz, 1 H), 4,29 (d, $J = 3,72$ Hz, 4 H), 2,91 (m, 8 H), 2,07 (s, 3 H).

Compuesto 131: RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10,24 (s, 1 H), 7,98-8,13 (m, 1 H), 7,72-7,79 (m, 1 H), (s, 1 H), 7,34-7,40 (m, 1 H), 7,18 (m, 2 H), 6,96-7,03 (m, 1 H), 4,20-4,35 (m, 4 H), 3,37-3,45 (m, 4 H), 3,09-3,22 (m, 4 H), 2,04 (s, 3 H), 1,70-1,82 (m, 2 H); EMCL: Procedimiento 1, tiempo de retención, 5,131 min; Procedimiento 2, tiempo de retención 3,744 min; EMAR: m/z ($\text{M}+\text{H}^+$) = 495,1133 (Calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_7\text{S}_2 = 495,1134$).

Compuesto 132: RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10,25-10,36 (m, 1 H), 7,73 (m, 2 H), 7,67 (m, 2 H), 7,17 (m, 2 H), 7,01 (m, 1 H), 4,28 (d, $J = 4,11$ Hz, 4 H), 3,16 (m, 8 H), 2,05 (s, 3 H), 1,74 (m, 2 H).

Compuesto 133: RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10,27 (s, 1 H), 7,94-8,08 (m, 1 H), 7,73-7,88 (m, 1 H), 7,51 (t, $J = 8,02$ Hz, 1 H), 7,32 (d, $J = 8,02$ Hz, 1 H), 6,89 (d, $J = 11,54$ Hz, 2 H), 3,84 (s, 3 H), 2,88-3,21 (m, 8 H), 2,04 (s, 3 H); EMCL: Procedimiento 1, tiempo de retención, 5,296 min; Procedimiento 2, tiempo de retención 3,773 min; EMAR: m/z ($\text{M}+\text{H}^+$) = 489,0845 (Calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_6\text{F}_2\text{S}_2 = 489,0840$).





Ejemplo 3

El presente ejemplo ilustra algunas de las propiedades de los compuestos de la invención.

- 5 **Reactivos:** Kinase-Glo se obtuvo en Promega (Madison, Wi). ATP, PEP, LDH y NADH procedían de Sigma. Los reactivos y disolventes se adquirieron en Sigma, Alfa Aesar, Acros, Enamine, Oakwood Products, Matrix Scientific o Chem-Impex International.

Ensayo acoplado a luciferasa de la piruvato quinasa luminiscente. Se determinó la producción de una señal luminiscente basada en la generación de ATP por la piruvato quinasa usando la luciferasa de luciérnaga de la enzima dependiente de ATP. Se distribuyeron tres μ l de mezcla de sustrato (a temperatura ambiente) en tampón de ensayo (imidazol 50 mM, pH 7,2, KCl 50 mM, MgCl₂ 7 mM, Tween 20 al 0,01 %, BSA al 0,05 %) en placas de microtitulación de 1.536 pocillos de fondo sólido blanco de Kalypsys usando un dispensador a base de solenoide de válvula de frasco (Kalypsys). Las concentraciones finales de los sustratos del ensayo fueron ADP 0,1 mM y PEP 0,5 mM. Se suministraron 23 μ l de compuesto con una herramienta de matriz de 1.536 alfileres, y se añadió 1 μ l de mezcla de enzimas en tampón de ensayo (concentración final, piruvato quinasa 0,1 nM, imidazol 50 mM, pH 7,2, BSA al 0,05 %, 4 °C). Se incubaron las placas de microtitulación a t.a. durante 1 hora y se añadieron 2 μ l de mezcla de detección de luciferasa (Kinase-Glo, Promega a 4 °C protegida de la luz), y se leyó la luminiscencia con un ViewLux (Perkin Elmer) usando una exposición de 5 segundos/placa. Los datos se normalizaron para los valores de AC₅₀ para controlar las columnas que contenían la enzima no inhibida (n) y la inhibición de AC₁₀₀ (i) de acuerdo con la siguiente ecuación: Activación (%) = [(c-n)/(n-i)] * 100, en la que c = compuesto; n = DMSO

neutro; i = control sin enzima. Un % de actividad del 100 % es aproximadamente un aumento del doble con respecto a la señal de ensayo basal (el % de activación por FBP fue variable, pero la media fue del 100 %). El control de la activación se realizó usando enzima al triple de la concentración final. Los datos primarios de qHTS y los datos de confirmación están disponibles en PubChem (AID: 1.631, 1.634 y 1.751). El seguimiento de los análogos sintetizados se determinó usando el mismo protocolo a excepción de que las concentraciones de enzima para las isoformas PKM1, L y R fueron de 1 nM, 0,1 nM y 0,1 nM respectivamente (los AID de PubChem para los ensayos de bioluminiscencia de M1, L y R son 1.780, 1.781 y 1.782).

Ensayo secundario acoplado a lactato deshidrogenasa de piruvato quinasa fluorescente. Todos los compuestos también se ensayaron en un modo cinético mediante el acoplamiento de la generación de piruvato por la piruvato quinasa hasta el agotamiento de NADH a través de la lactato deshidrogenasa. Para la PKM2, se dispensaron 3 μ l de mezcla de sustrato (concentración final, Tris-Cl 50 mM, pH 8,0, KCl 200 mM, MgCl₂ 15 mM, PEP 0,1 mM, ADP 4,0 mM y NADH 0,2 mM) en placas de 1.536 pocillos de fondo sólido negro de Kalypsys usando el dispensador de reactivos BioRAPTR Flying de Aurora Discovery (FRD; Beckton-Dickenson, Franklin Lakes, NJ) y se suministraron 23 nl de los compuestos usando una herramienta de alfileres de Kalypsys, y luego se añadió 1 μ l de mezcla de enzimas (concentraciones finales, hPK-M2 10 nM y 1 μ M de LDH). Las placas se colocaron inmediatamente en ViewLux (Perkin Elmer) y se determinó la fluorescencia de NADH a intervalos de exposición de 30 segundos durante entre 3 y 6 minutos. Los datos se normalizaron con respecto a la activación no inhibida y CE₁₀₀ usando activadores conocidos tales como fructosa-1,6-bis-fosfato. Los datos se han depositado en PubChem (AID: 1.540). El seguimiento de los análogos sintetizados se determinó usando el mismo protocolo (los AID de PubChem para los ensayos de bioluminiscencia de L, M1 y R son 1.541, 1.542 y 1.543). Este ensayo también se usó para determinar los KM para PEP y ADP en presencia y ausencia de activador. La conversión de unidades fluorescentes a pmoles de NADH se realizó usando una curva patrón de concentraciones conocidas de NADH. Los datos se recogieron en el Viewlux de Perkin Elmer.

Modo de acción. Se examinó el modo de acción para cada uno de estos quimiotipos del candidato a través del análisis de los activadores sobre la cinética de la utilización de PEP y ADP por la enzima. Como se ha comentado, se sabe que la FBP activa de forma alostérica PKM2 mediante la inducción de un estado enzimático con una alta afinidad hacia PEP. En ausencia de activador, hPK muestra una baja afinidad hacia PEP ($K_M \sim 1,5$ mM). En presencia de **1** o **FBP**, el K_M por PEP se redujo hasta $0,26 \pm 0,08$ mM o $0,1 \pm 0,02$ mM, respectivamente. La comparación de la titulación de ADP en presencia y ausencia de activadores muestra que estas cinéticas no se ven afectadas significativamente (K_M por ADP $\sim 0,1$ mM en cualquiera de las condiciones, Valores de $V_{m\acute{a}x}$ en el 20 % entre sí). Por lo tanto, el candidato principal NCGC00030335 (la *N,N'*-diarilsulfonamida **1** sustituida) aumentó la afinidad de PKM2 hacia PEP (Figura 1A) aunque tuvo menos efecto sobre la cinética de ADP (Figura 1B).

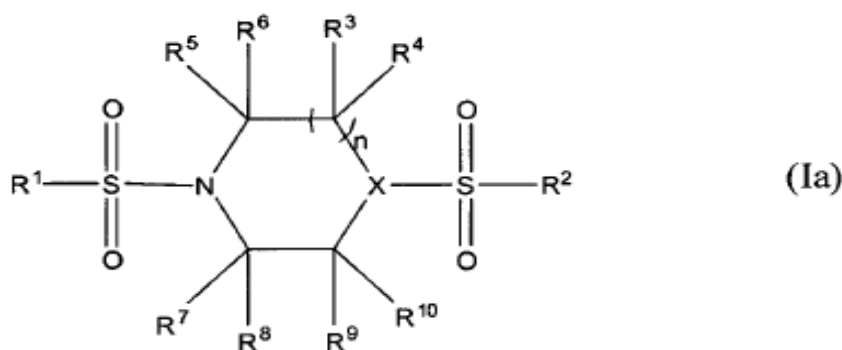
Identificación de NCGC00030355 (1): siguiendo el qHTS, se sometieron los datos de CRC a un esquema de clasificación para jerarquizar la calidad de los CRC según lo descrito por Ingles y colaboradores (*Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU.* 2006, 103, 11473-11478) (véase la Figura 3). Los agentes, incluyendo NCGC00030335 (**1**), se seleccionaron para el seguimiento basándose en su jerarquización de las clases de curva. En resumen, se distribuyeron los CRC en cuatro clases. La Clase 1 contiene los CRC completos que muestran asíntotas superior e inferior, y valores de $r^2 > 0,9$, La Clase 2 contiene los CRC incompletos que carecen de la asíntota inferior, y muestra valores de r^2 superiores a 0,9, Las curvas de la Clase 3 son de la más baja confianza, porque están definidas por un único punto de concentración en el que la actividad mínima aceptable se fija en 3 DT de la actividad media calculada a partir de la concentración más baja ensayada. Finalmente, la Clase 4 contiene compuestos que no muestran ningún CRC y, por lo tanto, se clasifican como inactivos.

La Figura 3 muestra un ejemplo de datos qHTS y un esquema de clasificación para la asignación de los datos de ajuste de curva resultantes en clases. En la parte superior, los datos de ajuste de curva de qHTS de AID 361 se reunieron en los criterios de clasificación basados en las clasificaciones de curva 1-4. Debajo, se muestran ejemplos de curvas que se ajustan a los siguientes criterios de clasificación: las curvas de la Clase 1 muestran dos asíntotas, un punto de inflexión y $r^2 \geq 0,9$; las subclases 1a (azul) frente a 1b (naranja) se diferencian en la respuesta completa (> 80 %) frente a la respuesta parcial (≤ 80 %). Las curvas de la Clase 2 muestran una sola asíntota de mano izquierda y un punto de inflexión; las subclases 2a (azul) y 2b (naranja) se diferencian por una respuesta máxima y $r^2, >80$ % y $>0,9$ o <80 % y $<0,9$, respectivamente. Las curvas de la Clase 3 tienen una sola asíntota de mano izquierda, sin punto de inflexión, y una respuesta $>3DT$ de la actividad media del campo de la muestra. La Clase 4 define aquellas muestras que no presentan actividad a lo largo del intervalo de concentración.

SAR de *N,N'*-diarilsulfonamidas sustituidas y análogos seleccionados. Se descubrió que la estructura candidata **1** identificada en la pantalla primaria poseía valores de AC₅₀ frente a PKM2 de $0,063 \pm 0,02$ μ M y $0,111 \pm 0,03$ μ M y respuestas máximas frente a PKM2 (respecto a la activación por FBP) del 122,1 % y 92,2 %, respectivamente (Tabla 1). En el ensayo de LDH, que usó altos niveles de ADP de saturación y bajos niveles de PEP (0,1 mM), se descubrió una mayor eficacia media, pero una potencia menor para el compuesto **1** que mostraba un valor de AC₅₀ de $0,3 \pm 0,1$ μ M, pero con una respuesta máxima del 224 %. El enfoque inicial consistió en versiones simétricas de las *N,N'*-diarilsulfonamidas. Como tal, se examinó la simetría utilizando el heterociclo de 6-(2,3-dihidrobenczo[*b*][1,4]dioxina (análogo **2**) y el anillo de 4-metoxibenceno (análogo **3**). Cada

análogo tenía valores ligeramente reducidos de AC_{50} (270 nM y 171 nM, respectivamente). A partir de aquí, se mantuvo constante una unidad de aril-sulfonamida mientras se exploraba la SAR de la otra aril-sulfonamida. Los compuestos **6-18** son ejemplos representativos de esta estrategia, por lo que el heterociclo de 6-(2,3-dihidrobenczo[*b*][1,4]dioxina permaneció constante y el anillo de 4-metoxibenceno se cambió utilizando análogos de anillo de fenilo convencionales. Aunque hubo tendencias selectivas asociadas con los sustituyentes aceptores de electrones y donantes de electrones, en general, no hubo tendencia discernible asociada con ninguna de las estrategias. Las sustituciones de tamaño pequeño y modesto fueron aceptadas en las posiciones *orto*, *meta* y *para*. Sin embargo, las sustituciones de moderadas a grandes no fueron toleradas en la posición *para*. Esto se demostró comparando los análogos **11** y **12** en los que el reemplazo del sustituyente *para*-metoxi en **11** con el enlace *para-n*-propilo en **12** muestra una reducción de la actividad (se observó esta tendencia general con numerosos análogos, no se muestran los datos). Las sustituciones más eficaces incluyeron grupos aceptores de electrones en las posiciones 2 y 6 del anillo de fenilo [por ejemplo, 2,6-difluorobenceno (análogo **9**, AC_{50} = 65 ± 25 nM, respuesta máxima = 94,4 %), 2,6-difluoro-4-metoxibenceno (análogo **11**, AC_{50} = 28 ± 9 nM, respuesta máxima = 91,8 %) y 2,6-difluoro-3-fenol (análogo **13**, AC_{50} = 52 ± 14 nM, respuesta máxima = 95,3 %)]. En un intento de colocar una densidad de electrones adicional en la posición *orto* de este anillo de fenilo, se sintetizó un análogo de piridina colocando el nitrógeno en la posición 2 del anillo aromático (análogo **18**) y además se oxidó al *N*-óxido **19**. Este diseño no tuvo éxito, ya que **19** mostró tanto una potencia reducida como una respuesta máxima (AC_{50} > 10 µM en ambos ensayos). Dada la ventaja establecida de los análogos de di-fluoro, los presentes inventores siguieron realizando la selección para mantener constante el anillo de 2,6-difluorobenceno y variaron el lado opuesto con ambos anillos de fenilo sustituidos y diversos heterociclos. Se sintetizaron y se ensayaron numerosos análogos de esta clase, y los compuestos **21-29** son buenas representaciones de estas SAR de los análogos. Los diversos anillos de fenilo sustituidos, en general, dieron lugar a compuestos activos según lo representado por **21** (AC_{50} = 90 ± 16 nM, respuesta máxima = 102,0 %) y **22** (AC_{50} = 66 ± nM, respuesta máxima = 74,3 %). Tanto el compuesto **21** como el **22** mostraron una actividad comparable en el ensayo de LDH acoplado con AC_{50} = 211 ± 50 nM (respuesta máxima = 124 ± 30) y 172 ± 29 nM (respuesta máxima = 85 ± 8 %), respectivamente. Sin embargo, ninguno proporcionó mejoras significativas en la potencia o la respuesta máxima. La alteración del heterociclo de la fracción 6-(2,3-dihidrobenczo[*b*][1,4]dioxina tuvo consecuencias variables. Se toleraron varios heterociclos incluyendo la fracción 7-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]dioxepina) (análogo **23**, AC_{50} = 103 ± 30 nM, respuesta máxima = 100,4 %) y la fracción 6-(2-metilbenzo[*d*]tiazol) (análogo **29**, AC_{50} = 86 ± 6 nM, respuesta máxima = 103,6 %). Además, en el ensayo de LDH, **23** y **29** mostraron potencias de ~0,5 µM con respuestas máximas de 109 ± 1 % y 156 ± 11 %. Los derivados de 2-naftilo y 6-(2,2-dimetilcromano) proporcionaron una mejora significativa en términos de respuesta máxima (análogos **26** y **27**, AC_{50} = 66 ± 4 nM y 93 ± 12 nM, respuesta máxima = 138,0 % y 119,3 % respectivamente). El compuesto **26** también mostró una buena respuesta en el ensayo de LDH con una AC_{50} = 220 ± 53 nM y una respuesta máxima de 161 ± 29 %. Los derivados de sulfona que se exploraron mostraron una pérdida de potencia. Curiosamente, esta pérdida fue más grave cuando la fracción sulfona unió el sistema de anillo de piperidina al sistema de 6-(2,3-dihidrobenczo[*b*][1,4]dioxina en relación con los anillos de fenilo sustituidos (es decir, 2,6-difluorofenilo) según lo ilustrado por los análogos **19** y **30** (AC_{50} = 254 ± 47 nM y 863 ± 56 nM, respuesta máxima = 104,3 % y 110,0 %, respectivamente, también se observaron valores similares en el ensayo de LDH).

TABLA 1



45

en la que $n = 1$ para los compuestos **1-30**; $n = 2$ para el compuesto **31**; $R^3-R^{10} = H$ para los compuestos **1-31**.

Compuesto n.º	X	R ¹	R ²	hPK, M2 AC ₅₀ (µm) ^a	hPK, M2 Res. máx. ^b
1	N	4-metoxifenilo	6-(2,3-dihidro-benzo[<i>b</i>][1,4]dioxinilo)	0,111 ± 0,03	92,2 ± 12,0
2	N	6-(2,3-dihidro-benzo[<i>b</i>][1,4]dioxinilo)	6-(2,3-dihidro-benzo[<i>b</i>][1,4]dioxinilo)	0,270 ± 0,08	89,7 ± 2,2
3	N	4-metoxifenilo	4-metoxifenilo	0,171 ± 0,01	87,6 ± 16,2
4	N	4-cianofenilo	6-(2,3-dihidro-benzo[<i>b</i>][1,4]dioxinilo)	0,029 ± 0,02	44,1 ± 6,1
5	N	4-clorofenilo	6-(2,3-dihidro-benzo[<i>b</i>][1,4]dioxinilo)	0,154 ± 0,08	99,6 ± 2,5
6	N	4-fluorofenilo	6-(2,3-dihidro-benzo[<i>b</i>][1,4]dioxinilo)	0,094 ± 0,03	99,7 ± 4,2
7	N	3-fluorofenilo	6-(2,3-dihidro-benzo[<i>b</i>][1,4]dioxinilo)	0,316 ± 0	106,7 ± 8,8
8	N	2-fluorofenilo	6-(2,3-dihidro-benzo[<i>b</i>][1,4]dioxinilo)	0,089 ± 0,03	114,4 ± 4,0
9	N	2,6-difluorofenilo	6-(2,3-dihidro-benzo[<i>b</i>][1,4]dioxinilo)	0,065 ± 0,03	94,4 ± 2,8
10	N	2,4,5-trifluorofenilo	6-(2,3-dihidro-benzo[<i>b</i>][1,4]dioxinilo)	0,090 ± 0,01	104,9 ± 7,6
11	N	2,6-difluoro-4-metoxifenilo	6-(2,3-dihidro-benzo[<i>b</i>][1,4]dioxinilo)	0,028 ± 0,01	91,8 ± 9,6
12	N	2,5-difluoro-3-propilfenilo	6-(2,3-dihidro-benzo[<i>b</i>][1,4]dioxinilo)	0,757 ± 0,22	69,2 ± 10,4
13	N	2,6-difluoro-3-hidroxifenilo	6-(2,3-dihidro-benzo[<i>b</i>][1,4]dioxinilo)	0,052 ± 0,01	95,3 ± 8,4
14	N	2,4-difluorofenilo	6-(2,3-dihidro-benzo[<i>b</i>][1,4]dioxinilo)	0,124 ± 0,03	112,9 ± 6,3
15	N	Fenilo	6-(2,3-dihidro-benzo[<i>b</i>][1,4]dioxinilo)	0,202 ± 0,04	108,2 ± 4,3
16	N	3-(trifluorometil)fenilo	6-(2,3-dihidro-benzo[<i>b</i>][1,4]dioxinilo)	0,209 ± 0,07	39,3 ± 6,2
17	N	3-metoxifenilo	6-(2,3-dihidro-benzo[<i>b</i>][1,4]dioxinilo)	0,113 ± 0,04	90,0 ± 4,5
18	N	2-piridilo	6-(2,3-dihidro-benzo[<i>b</i>][1,4]dioxinilo)	0,542 ± 0,04	103,1 ± 6,6
19	N	2-piridil-1-óxido	6-(2,3-dihidro-benzo[<i>b</i>][1,4]dioxinilo)	>10	81,5 ± 3,2
21	N	4-metoxifenilo	6-(2,3-dihidro-benzo[<i>b</i>][1,4]dioxinilo)	0,090 ± 0,02	102,0 ± 9,2
22	N	2,6-difluorofenilo	2,6-difluorofenilo	0,066 ± 0,01	74,3 ± 9,8
23	N	2,6-difluorofenilo	7-(3,4-dihidro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]dioxepina	0,103 ± 0,03	100,4 ± 6,6
24	N	2,6-difluorofenilo	5-benzo[<i>d</i>][1,3]dioxinilo	0,191 ± 0,06	61,0 ± 1,2
26	N	2,6-difluorofenilo	2-naftalenilo	0,066 ± 0	138,0 ± 11,3
27	N	2,6-difluorofenilo	6-(2,2-dimetilcroman)ilo	0,093 ± 0,01	119,3 ± 5,4
28	N	2,6-difluorofenilo	5-(1-metil-1 <i>H</i> -indolilo)	0,387 ± 0,07	91,1 ± 4,7
29	N	2,6-difluorofenilo	6-(2-metilbenzo[<i>d</i>]tiazolilo)	0,086 ± 0,01	103,6 ± 5,8
30	CH	2,6-difluorofenilo	6-(2,3-dihidro-benzo[<i>b</i>][1,4]dioxinilo)	0,863 ± 0,12	110,0 ± 5,4
31	N	2,6-difluorofenilo	6-(2,3-dihidro-benzo[<i>b</i>][1,4]dioxinilo)	0,866 ± 0,15	119,9 ± 7,3

^aLos valores de AC₅₀ se determinaron utilizando el ensayo acoplado a la luciferasa de la piruvato quinasa luminiscente, y los datos representan los resultados de tres experimentos separados. ^bRes. Máx. (Respuesta máxima) es el % de actividad que representa el % de activación a 57 µM de compuesto.

En la Tabla 2, se exponen compuestos adicionales de Fórmula la y sus propiedades.

TABLA 2

Compuesto n.º	X	R ¹	R ²	KinaseGlo		LDH	
				hPK, M2 AC ₅₀ (µM)	hPK, M2 Res. máx. ^a	hPK, M2 AC ₅₀ (µM)	hPK, M2 Res. máx. ^a
122	N	2,6-difluorofenilo	p-acetilaminofenilo				
123	N	2,6-difluorofenilo	p-aminofenilo	0,6506	82,61	0,4105	170,98
*124	N	m-aminofenilo	6-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxinilo)	0,0326	88,94	0,0919	169,71
*125	N	p-aminofenilo	6-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxinilo)	0,1031	86,64	0,1634	131,59
*126	N	m-acetilaminofenilo	2,6-difluoro-4-metoxifenilo	2,9063	83,79	2,9063	114,61
*127	N	p-acetilaminofenilo	2,6-difluoro-4-metoxifenilo				
*128	N	2,6-difluoro-4-metoxifenilo	6-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxinilo)	0,0366	96,67	0,058	159,85
129	N	m-acetilaminofenilo	6-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxinilo)				
130	N	p-acetilaminofenilo	6-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxinilo)				
*131	N	m-acetilaminofenilo	6-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxinilo)	0,8191	91,11	0,8191	123,67
*132	N	p-acetilaminofenilo	6-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxinilo)	4,1053	81,07	2,5902	123,97
133	N	m-acetilaminofenilo	2,6-difluoro-4-metoxifenilo	1,63	60,00	1,0312	94,88
134	N	m-aminofenilo	2,6-difluoro-4-metoxifenilo	0,0231	87,00	0,073	141,67
135	N	m-aminofenilo	6-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxinilo)	0,0411	82,08	0,1457	98,13
136	N	m-(etilamino)fenilo	6-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxinilo)	0,081	63,00	nd	nd
137	N	p-aminofenilo	2,6-difluorofenilo	0,0919	81,51	0,2058	154,42
138	N	m-(N,N-dimetilamino)fenilo	6-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxinilo)	0,092	54,00	nd	nd
139	N	p-aminofenilo	2,6-difluoro-4-metoxifenilo	0,1298	92,46	0,1834	166,00
140	N	m-hidroxifenilo	2,6-difluorofenilo	0,1834	89,61	0,1834	148,41
*141	N	m-aminofenilo	2,6-difluoro-4-metoxifenilo	0,2058	93,20	0,1457	157,96
142	N	m-(metilamino)fenilo	6-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxinilo)	0,29	67,00	nd	nd
*143	N	p-aminofenilo	2,6-difluoro-4-metoxifenilo	1,2982	89,36	1,2982	150,25
144	N	2,6-difluoro-4-metoxifenilo	2-tiofenilo	0,0366	95,08	0,0517	125,28
145	N	2,6-difluoro-4-metoxifenilo	2-furanilo	0,1834	82,49	0,1157	106,13
146	N	2-amino-4-piridilo	6-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxinilo)	1,6	81,00	nd	nd
151	N	p-aminofenilo	6-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxinilo)	0,4105	91,84	0,3659	174,46

*n = 2; otros n = 1; R³-R¹⁰ = H.

^aRes. Máx. (respuesta máxima) es el % de actividad que representa el % de activación a 57 µM de compuesto.

- 5 Se examinaron varias diaminas lineales y varios sistemas de anillo de núcleo de diamina alternativos. Para estos estudios, se mantuvo el heterociclo 2,6-difluorofenilo y 6-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina) como los dos sustituyentes arilo para proporcionar una uniformidad comparativa. Los resultados se muestran en la Tabla 1, y demuestran que la piperazina y el 1,4-diazepano relacionado (análogo **31**, AC₅₀ = 866 nM, respuesta máxima =

119,9 %) tenían claras ventajas frente a otras fracciones diamina. Se descubrió que las ligaciones con diaminas lineales que varían de 2 a 6 átomos de carbono de longitud (análogos **32-36**) tienen potencias reducidas, como se muestra en la Tabla 3. Las versiones *cis* y *trans* de la ligación de ciclohexano-1,4-diamina confirieron una pérdida similar en la potencia de activación. Curiosamente, la versión *trans* de este análogo fue significativamente mejor que la versión *cis* (análogos **37** y **38**, $AC_{50} = 2,11 \pm 0,64 \mu M$ y $37,1 \pm 5 \mu M$, respuesta máxima del 90,8 % y 60,7 % respectivamente, AC_{50} de $7 \pm 1,5 \mu M$ y $56 \pm 11 \%$ para ambos compuestos en el ensayo de LDH). Se examinaron numerosos análogos con una amina secundaria contenida en anillos de 4, 5 y 6 miembros y una amina primaria exocíclica (análogos **39-44**) y resultaron ser menos activos que los compuestos candidatos originales en ambos ensayos. Además de los derivados mostrados en la Tabla 3, se examinaron numerosas diaminas bicyclicas y espirocíclicas (por ejemplo, 2,6-diazabicyclo[3.2.2]nonano y 2,7-diazaspiro[4.4]nonano), y resultaron ser menos activas que los correspondientes análogos de piperazina y 1,4-diazepano (datos no mostrados).

TABLA 3

Compuesto n.º	L	hPK, M2 AC_{50} (μM) ^a	hPK, M2 Res. Máx. ^b
en la que $R^1 = 2,6$ -difluorofenilo; $R^2 = 6$ -(2,3-dihidro-benzo[<i>b</i>][1,4]dioxinilo).			
32	<i>N,N'</i> -(etan-1,2-diilo)	>15	60,3 ± 20,6
33	<i>N,N'</i> -(propan-1,3-diilo)	3,85 ± 0,53	105,7 ± 5,1
34	<i>N,N'</i> -(butan-1,4-diilo)	7,97 ± 4,05	113,0 ± 14,6
35	<i>N,N'</i> -(pentan-1,5-diilo)	2,33 ± 0,16	113,9 ± 1,4
36	<i>N,N'</i> -(hexan-1,6-diilo)	4,83 ± 0,31	110,4 ± 3,0
37	<i>N,N'</i> -((<i>trans</i>)-ciclohexan-1,4-diilo)	2,11 ± 0,48	90,8 ± 12,4
38	<i>N,N'</i> -((<i>cis</i>)- ciclohexan-1,4-diilo)	>35	60,7 ± 5,6
39		3,69 ± 1,26	100,9 ± 1,9
40		9,00 ± 4,5	99,6 ± 3,1
41		>15	82,4 ± 18
42		>10	83,7 ± 24,2
43		4,47 ± 0	93,3 ± 9
44		3,05 ± 0,2	108,3 ± 5,3

^aLos valores de AC_{50} se determinaron utilizando el ensayo acoplado a luciferasa de piruvato quinasa luminiscente, y los datos representan los resultados de tres experimentos separados. ^bRes. Máx. (respuesta máxima) es el % de actividad que representa el % de activación a 57 μM de compuesto.

15 Se realizaron investigaciones adicionales en sustituciones directamente sobre el anillo de piperazina. Con este fin, se sintetizaron varios anillos de piperazina y se evaluaron con una sola adición de metilo proximal a bien el heterociclo 2,6-difluorofenilo o 6-(2,3-dihidrobenczo[*b*][1,4]dioxina). Se dio una consideración adicional a la estereoquímica absoluta del grupo metilo. Los resultados se detallan en la Tabla 43, y muestran que estos

análogos eran menos potentes que los sistemas de anillos sin modificar. Otra modificación del anillo de piperazina fue la incorporación de una fracción carbonilo alfa a los nitrógenos del anillo. En este caso, la conversión de amina a lactama proximal al heterociclo de 6-(2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4]dioxina) dio lugar a un derivado activo (análogo **49**, AC₅₀ = 114 ± 10 nM, respuesta máxima = 105,1 %; el ensayo de LDH mostró AC₅₀ = 0,44 ± 0,24 μM, respuesta máxima = 87 ± 37 %). La misma conversión de amina a lactama adyacente al 2,6-difluorobenceno dio lugar a una pérdida de potencia (análogo **50**, AC₅₀ = 2,42 ± 0,94 μM, respuesta máxima = 96,9 %; el análisis de LDH mostró AC₅₀ = 3,16 μM, respuesta máxima = 82 %). Las actividades de estos agentes demuestran una vez más la falta de SAR simétrica para este quimiotipo.

TABLA 4

Compuesto n.º	hPK, M2 AC ₅₀ (μM) ^a	hPK, M2 Res. Máx. ^b
45	4,34 ± 0,74	109,0 ± 9,4
47	9,18 ± 2,56	107,6 ± 9,9
48	2,96 ± 0,2	107,9 ± 8,4
49	0,114 ± 0,02	105,1 ± 9
50	2,42 ± 0,16	96,9 ± 5,6

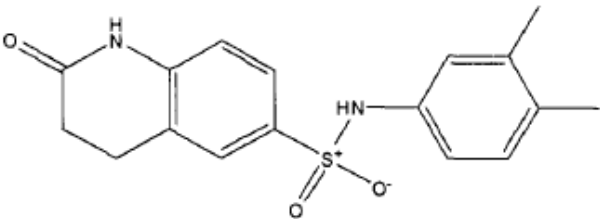
^aLos valores de AC₅₀ se determinaron utilizando el ensayo acoplado a luciferasa de piruvato quinasa luminiscente, y los datos representan los resultados de tres experimentos separados. ^bRes. Máx. (respuesta máxima) es el % de actividad que representa el % de activación a 57 μM de compuesto.

Selectividad de los análogos de *N,N'*-diarilsulfonamida seleccionados. Con una mejor comprensión de la SAR para este quimiotipo, los presentes inventores se ocuparon de la activación selectiva de PKM2 frente a PKM1, PKR y PKL. Un compuesto de herramienta apropiado dirigido a delimitar además el papel de PKM2 como contribuyente fundamental en el efecto de Warburg requiere un alto grado de activación selectiva de PKM2 con respecto a otras dianas de PK, prestando especial atención a PKM1. Se ensayaron los miembros de cada quimiotipo frente a PKM1, PKR y PKL. Se descubrió que todos los análogos de la clase de *N,N'*-diarilsulfonamidas eran inactivos frente a PKM1. Esto coincide con la falta de regulación alostérica para la isoforma de PKM1. Los datos variaron de un compuesto a otro, sin embargo todos los compuestos mostraron una respuesta débil o nula frente a PKR (<32 % en ambos formatos de ensayo) y se observó una selectividad similar hacia PKL (respuesta máxima <30 %, ambos formatos de ensayo). La selectividad para NCGC00030335 (**1**) se muestra en la Figura 2; PKM2 (círculos vacíos), PKM1 (cuadrados rellenos), PKL (cuadrados vacíos) y PKR (círculos rellenos).

Ejemplo 4

El presente ejemplo ilustra algunas de las propiedades de un compuesto de Fórmula III:

TABLA 8

Compuesto n.º	Fórmula	KinaseGlo		LDH	
		hPK, M2 AC ₅₀ (μm)	hPK, M2 Res. máx. ^a	hPK, M2 AC ₅₀ (μm)	hPK, M2 Res. máx. ^a
150	 <p style="text-align: center;">150</p>	0,1634	84,04	0,1457	153,98

^aRes. Máx. (respuesta máxima) es el % de actividad que representa el % de activación a 57 μM de compuesto.

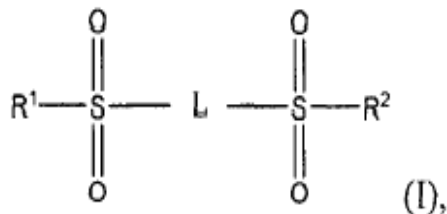
Se ha de interpretar que el uso de los términos "un" y "una", y "el" y "ella", y referentes similares en el contexto de la descripción de la invención (en especial, en el contexto de las siguientes reivindicaciones) engloba tanto el singular como el plural, a menos que se indique lo contrario en el presente documento o esté claramente contradicho por el contexto. Las expresiones "que comprende", "que tiene", "que incluye" y "que contiene" deben interpretarse como expresiones abiertas (es decir, que significan "incluyendo, pero sin limitación") a menos que

se indique lo contrario. La mención de los intervalos de valores en el presente documento pretende servir simplemente como un procedimiento abreviado para referirse individualmente a cada valor separado que esté dentro del intervalo, a menos que se indique de otro modo en el presente documento, y cada valor separado se incorpora en la memoria descriptiva como si se citara individualmente en el presente documento. Todos los procedimientos descritos en el presente documento pueden realizarse en cualquier orden adecuado a menos que se indique lo contrario en el presente documento o que esté claramente contradicho por el contexto. El uso de todos y cada uno de los ejemplos o una expresión ilustrativa (por ejemplo, "tal como") proporcionado en el presente documento solo tiene por objeto ilustrar mejor la invención, y no plantea una limitación en el alcance de la invención a menos que se reivindique lo contrario. Ninguna expresión de la memoria descriptiva debe interpretarse como indicativo de un elemento no reivindicado como esencial para la práctica de la invención.

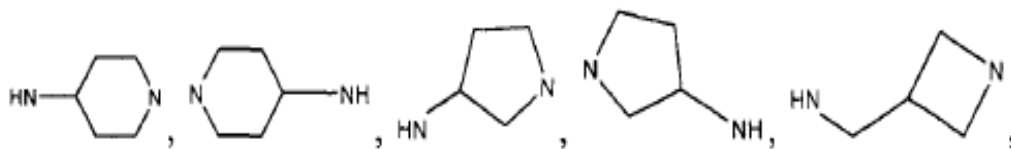
En el presente documento, se describen realizaciones preferidas de la presente invención, incluyendo el mejor modo conocido por los inventores para llevar a cabo la invención. Las variaciones de esas realizaciones preferidas pueden resultar evidentes para los expertos en la materia al leer la descripción anterior. Además, cualquier combinación de los elementos descritos anteriormente en todas sus posibles variaciones está comprendida en la invención, a menos que se indique de otro modo en el presente documento o esté claramente contradicho por el contexto.

REIVINDICACIONES

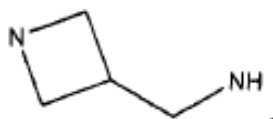
1. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en (i)-(iv) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en la que (i) es un compuesto de Fórmula I:



5 en la que L es *N,N'*-(etan-1,2-diilo), *N,N'*-(propan-1,3-diilo), *N,N'*-(butan-1,4-diilo), *N,N'*-(pentan-1,5-diilo), *N,N'*-(hexan-1,6-diilo), *N,N'*-((*trans*)-ciclohexan-1,4-diilo), *N,N'*-((*cis*)-ciclohexan-1,4-diilo),



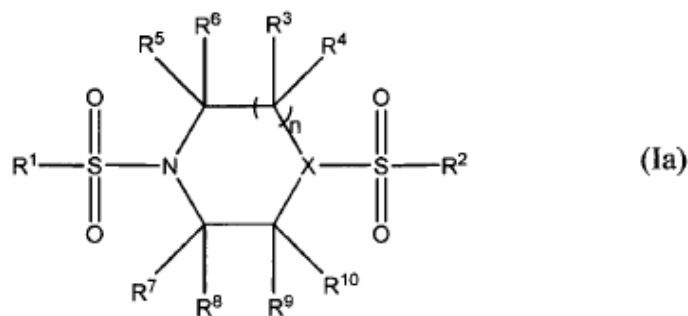
o



10

y R^1 es 2,6-difluorofenilo y R^2 es 6-(2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4]dioxinilo);

(ii) es un compuesto de fórmula (Ia):



15

en la que R^1 se selecciona del grupo que consiste en fenilo, 4-metilfenilo, 2-metilfenilo, 2-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 4-fluorofenilo, 2,6-difluorofenilo, 2,4,5-trifluorofenilo, 4-cloro-2-fluorofenilo, 3-cloro-2-fluorofenilo, 4-trifluorometilfenilo, 3-trifluorometilfenilo, 2,6-difluoro-4-trifluorometilfenilo, 2,6-difluoro-4-metoxifenilo, 2,5-difluoro-4-propilfenilo, 2,6-difluoro-3-hidroxifenilo, 2,4-difluorofenilo, 4-bromo-2-fluorofenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 4-cianofenilo, 2-nitrofenilo, 2-piridilo, 2-piridil-1-óxido, 2-(ácido borónico)fenilo, 3-(ácido borónico)fenilo y 4-(ácido borónico)fenilo; y

20

R^2 es 6-(2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4]dioxinilo), 7-(3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]dioxepinilo), 5-benzo[*d*][1,4]dioxinilo, 7-(4-metil-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4-oxazinilo), 2-naftalenilo, 6-(2,2-dimetilcromanilo), 5-(1-metil-1*H*-indolilo), 6-(2-metilbenzo[*d*]tiazolilo) o 4-metoxifenilo,

R³ y R⁴ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₁₀, alquenilo C₂-C₁₀, alquinilo C₂-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₁₀, cicloalquenilo C₃-C₁₀, COR⁶, F y CF₃ o, R³ y R⁴, tomados conjuntamente, forman C=O;

R⁵ y R⁷ a R¹⁰ son independientemente H, alquilo C₁-C₁₀ o F,

5 R⁶ es alquilo C₁-C₁₀, o cicloalquilo C₃-C₁₀ sustituido con alquilo o no sustituido, o cada uno de R⁷ y R⁸ y de R⁹ y R¹⁰, forman conjuntamente C=O;

n = 1 a 3;

y

X es CH o N,

10 (iii) es un compuesto de fórmula (Ia), en la que

X es N, n = 1, R³-R¹⁰ son H, y R¹ y R² son los siguientes:

R¹ es 2,6-difluorofenilo y R² es p-acetilaminofenilo;

R¹ es 2,6-difluorofenilo y R² es p-aminofenilo;

15 R¹ es m-acetilaminofenilo y R² es 6-(2,3-dihidro-benzo[b][1,4]dioxinilo);

R¹ es p-acetilaminofenilo y R² es 6-(2,3-dihidro-benzo[b][1,4]dioxinilo);

R¹ es m-acetilaminofenilo y R² es 2,6-difluoro-4-metoxifenilo;

R¹ es m-aminofenilo y R² es 2,6-difluoro-4-metoxifenilo;

R¹ es m-aminofenilo y R² es 6-(2,3-dihidro-benzo[b][1,4]dioxinilo);

20 R¹ es m-(etilamino)fenilo y R² es 6-(2,3-dihidro-benzo[b][1,4]dioxinilo);

R¹ es m-aminofenilo y R² es 2,6-difluorofenilo;

R¹ es m-(N,N-dimetilamino)fenilo y R² es 6-(2,3-dihidro-benzo[b][1,4]dioxinilo);

R¹ es p-aminofenilo y R² es 2,6-difluoro-4-metoxifenilo;

R¹ es m-hidroxifenilo y R² es 2,6-difluorofenilo;

R¹ es m-(metilamino)fenilo y R² es 6-(2,3-dihidro-benzo[b][1,4]dioxinilo);

25 R¹ es 2,6-difluoro-4-metoxifenilo y R² es 2-tiofenilo;

R¹ es 2,6-difluoro-4-metoxifenilo y R² es 2-furanilo;

R¹ es 2-amino-4-piridilo y R² es 6-(2,3-dihidro-benzo[b][1,4]dioxinilo);

R¹ es p-aminofenilo y R² es 6-(2,3-dihidro-benzo[b][1,4]dioxinilo);

R¹ es 4-metoxifenilo y R² es 6-(2,3-dihidro-benzo[b][1,4]dioxinilo);

30 R¹ y R² son 6-(2,3-dihidro-benzo[b][1,4]dioxinilo);

R¹ es 4-cianofenilo y R² es 6-(2,3-dihidro-benzo[b][1,4]dioxinilo);

R¹ es 4-clorofenilo y R² es 6-(2,3-dihidro-benzo[b][1,4]dioxinilo);

R¹ es 4-fluorofenilo y R² es 6-(2,3-dihidro-benzo[b][1,4]dioxinilo);

R¹ es 3-fluorofenilo y R² es 6-(2,3-dihidro-benzo[b][1,4]dioxinilo);

35 R¹ es 2-fluorofenilo y R² es 6-(2,3-dihidro-benzo[b][1,4]dioxinilo);

R¹ es 2,6-difluorofenilo y R² es 6-(2,3-dihidro-benzo[b][1,4]dioxinilo);

R¹ es 2,4,5-trifluorofenilo y R² es 6-(2,3-dihidro-benzo[b][1,4]dioxinilo);

R¹ es 2,6-difluoro-4-metoxifenilo y R² es 6-(2,3-dihidro-benzo[b][1,4]dioxinilo);

R¹ es 2,5-difluoro-3-propilfenilo y R² es 6-(2,3-dihidro-benzo[b][1,4]dioxinilo);

40 R¹ es 2,6-difluoro-3-hidroxifenilo y R² es 6-(2,3-dihidro-benzo[b][1,4]dioxinilo);

R¹ es 2,4-difluorofenilo y R² es 6-(2,3-dihidro-benzo[b][1,4]dioxinilo);

R¹ es fenilo y R² es 6-(2,3-dihidro-benzo[b][1,4]dioxinilo);

R¹ es 3-trifluorometilfenilo y R² es 6-(2,3-dihidro-benzo[b][1,4]dioxinilo);

R¹ es 3-metoxifenilo y R² es 6-(2,3-dihidro-benzo[b][1,4]dioxinilo);

45 R¹ es 2-piridilo y R² es 6-(2,3-dihidro-benzo[b][1,4]dioxinilo);

R¹ es 2-piridil-1-óxido y R² es 6-(2,3-dihidro-benzo[b][1,4]dioxinilo);

R¹ es 2,6-difluorofenilo y R² es 2,6-difluorofenilo;

R¹ es 2,6-difluorofenilo y R² es 7-(3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepinilo);

R¹ es 2,6-difluorofenilo y R² es 5-benzo[d][1,4]dioxinilo;

50 R¹ es 2,6-difluorofenilo y R² es 7-(4-metil-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazinilo);

R¹ es 2,6-difluorofenilo y R² es 2-naftalenilo;

R¹ es 2,6-difluorofenilo y R² es 6-(2,2-dimetilcromanilo);

R¹ es 2,6-difluorofenilo y R² es 5-(1-metil-1H-indolilo);

R¹ es 2,6-difluorofenilo y R² es 6-(2-metilbenzo[d]tiazolilo); o

55 R¹ es 2,6-difluorofenilo y R² es 6-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxinilo);

(iv) es un compuesto de fórmula (Ia), en la que

X es N, n = 2, R³-R¹⁰ son H, y R¹ y R² son los siguientes:

R¹ es m-aminofenilo y R² es 6-(2,3-dihidro-benzo[b][1,4]dioxinilo);

R¹ es p-aminofenilo y R² es 6-(2,3-dihidro-benzo[b][1,4]dioxinilo);

60 R¹ es m-acetilaminofenilo y R² es 2,6-difluoro-4-metoxifenilo;

R¹ es p-acetilaminofenilo y R² es 2,6-difluoro-4-metoxifenilo;

R¹ es 2,6-difluoro-4-metoxifenilo y R² es 6-(2,3-dihidro-benzo[b][1,4]dioxinilo);

R¹ es m-acetilaminofenilo y R² es 6-(2,3-dihidro-benzo[b][1,4]dioxinilo);

R¹ es p-acetilaminofenilo y R² es 6-(2,3-dihidro-benzo[*b*][1,4]dioxinilo);
 R¹ es m-aminofenilo y R² es 2,6-difluoro-4-metoxifenilo; o
 R¹ es p-aminofenilo y R² es 2,6-difluoro-4-metoxifenilo.

2. El compuesto o una sal de la reivindicación 1, en la que el compuesto es (ii) y se selecciona del grupo que
 5 consiste en (S)-4-(2,6-difluorofenilsulfonil)-1-(2,3-dihidrobenczo[*b*][1,4]dioxin-6-ilsulfonil)-2-metilpiperazina, (R)-4-
 (2,6-difluorofenilsulfonil)-1-(2,3-dihidrobenczo[*b*][1,4]dioxin-6-ilsulfonil)-2-metilpiperazina, (R)-1-(2,6-
 difluorofenilsulfonil)-4-(2,3-dihidrobenczo[*b*][1,4]dioxin-6-ilsulfonil)-2-metilpiperazina, (S)-1-(2,6-difluorofenilsulfonil)-
 4-(2,3-dihidrobenczo[*b*][1,4]dioxin-6-ilsulfonil)-2-metilpiperazina, 4-(2,6-difluorofenilsulfonil)-1-(2,3-
 10 dihidrobenczo[*b*][1,4]dioxin-6-ilsulfonil)piperazin-2-ona, y 1-(2,6-difluorofenilsulfonil)-4-(2,3-
 dihidrobenczo[*b*][1,4]dioxin-6-ilsulfonil)piperazin-2-ona.

3. El compuesto o la sal de la reivindicación 1, en el que el compuesto es (iii), en el que X es N, n = 1, R³-R¹⁰ son
 H, y R¹ y R² son los siguientes:

R¹ es 2,6-difluorofenilo y R² es p-acetilaminofenilo;
 R¹ es 2,6-difluorofenilo y R² es p-aminofenilo;
 15 R¹ es m-acetilaminofenilo y R² es 6-(2,3-dihidro-benzo[*b*][1,4]dioxinilo);
 R¹ es p-acetilaminofenilo y R² es 6-(2,3-dihidro-benzo[*b*][1,4]dioxinilo);
 R¹ es m-acetilaminofenilo y R² es 2,6-difluoro-4-metoxifenilo;
 R¹ es m-aminofenilo y R² es 2,6-difluoro-4-metoxifenilo;
 20 R¹ es m-aminofenilo y R² es 6-(2,3-dihidro-benzo[*b*][1,4]dioxinilo);
 R¹ es m-(etilamino)fenilo y R² es 6-(2,3-dihidro-benzo[*b*][1,4]dioxinilo);
 R¹ es m-aminofenilo y R² es 2,6-difluorofenilo;
 R¹ es m-(N,N-dimetilamino)fenilo y R² es 6-(2,3-dihidro-benzo[*b*][1,4]dioxinilo);
 R¹ es p-aminofenilo y R² es 2,6-difluoro-4-metoxifenilo;
 25 R¹ es m-hidroxifenilo y R² es 2,6-difluorofenilo;
 R¹ es m-(metilamin)fenilo y R² es 6-(2,3-dihidro-benzo[*b*][1,4]dioxinilo);
 R¹ es 2,6-difluoro-4-metoxifenilo y R² es 2-tiofenilo;
 R¹ es 2,6-difluoro-4-metoxifenilo y R² es 2-furanilo;
 R¹ es 2-amino-4-piridilo y R² es 6-(2,3-dihidro-benzo[*b*][1,4]dioxinilo); o
 R¹ es p-aminofenilo y R² es 6-(2,3-dihidro-benzo[*b*][1,4]dioxinilo).

4. El compuesto o la sal de la reivindicación 1, en el que el compuesto es (iv), en el que X es N, n = 2, R³-R¹⁰ son
 H, y R¹ y R² son los siguientes:

R¹ es m-aminofenilo y R² es 6-(2,3-dihidro-benzo[*b*][1,4]dioxinilo);
 R¹ es p-aminofenilo y R² es 6-(2,3-dihidro-benzo[*b*][1,4]dioxinilo);
 35 R¹ es m-acetilaminofenilo y R² es 2,6-difluoro-4-metoxifenilo;
 R¹ es p-acetilaminofenilo y R¹ es 2,6-difluoro-4-metoxifenilo;
 R¹ es 2,6-difluoro-4-metoxifenilo y R² es 6-(2,3-dihidro-benzo[*b*][1,4]dioxinilo);
 R¹ es m-acetilaminofenilo y R² es 6-(2,3-dihidro-benzo[*b*][1,4]dioxinilo);
 R¹ es p-acetilaminofenilo y R² es 6-(2,3-dihidro-benzo[*b*][1,4]dioxinilo);
 40 R¹ es m-aminofenilo y R² es 2,6-difluoro-4-metoxifenilo; o
 R¹ es p-aminofenilo y R² es 2,6-difluoro-4-metoxifenilo

5. El compuesto o la sal de la reivindicación 1, en el que el compuesto es (iii), en el que X es N, n = 1, R³-R¹⁰ es
 H, y R¹ y R² son los siguientes:

R¹ es 4-metoxifenilo y R² es 6-(2,3-dihidro-benzo[*b*][1,4]dioxinilo);
 45 R¹ y R² son 6-(2,3-dihidro-benzo[*b*][1,4]dioxinilo);
 R¹ es 4-cianofenilo y R² es 6-(2,3-dihidro-benzo[*b*][1,4]dioxinilo);
 R¹ es 4-clorofenilo y R² es 6-(2,3-dihidro-benzo[*b*][1,4]dioxinilo);
 R¹ es 4-fluorofenilo y R² es 6-(2,3-dihidro-benzo[*b*][1,4]dioxinilo);
 R¹ es 3-fluorofenilo y R² es 6-(2,3-dihidro-benzo[*b*][1,4]dioxinilo);
 50 R¹ es 2-fluorofenilo y R² es 6-(2,3-dihidro-benzo[*b*][1,4]dioxinilo);
 R¹ es 2,6-difluorofenilo y R² es 6-(2,3-dihidro-benzo[*b*][1,4]dioxinilo);
 R¹ es 2,4,5-trifluorofenilo y R² es 6-(2,3-dihidro-benzo[*b*][1,4]dioxinilo);
 R¹ es 2,6-difluoro-4-metoxifenilo y R² es 6-(2,3-dihidro-benzo[*b*][1,4]dioxinilo);
 R¹ es 2,5-difluoro-3-propilfenilo y R² es 6-(2,3-dihidro-benzo[*b*][1,4]dioxinilo);
 55 R¹ es 2,6-difluoro-3-hidroxifenilo y R² es 6-(2,3-dihidro-benzo[*b*][1,4]dioxinilo);
 R¹ es 2,4-difluorofenilo y R² es 6-(2,3-dihidro-benzo[*b*][1,4]dioxinilo);
 R¹ es fenilo y R² es 6-(2,3-dihidro-benzo[*b*][1,4]dioxinilo);
 R¹ es 3-trifluorometilfenilo y R² es 6-(2,3-dihidro-benzo[*b*][1,4]dioxinilo);
 R¹ es 3-metoxifenilo y R² es 6-(2,3-dihidro-benzo[*b*][1,4]dioxinilo);
 60 R¹ es 2-piridilo y R² es 6-(2,3-dihidro-benzo[*b*][1,4]dioxinilo);
 R¹ es 2-piridil-1-óxido y R² es 6-(2,3-dihidro-benzo[*b*][1,4]dioxinilo);
 R¹ es 2,6-difluorofenilo y R² es 2,6-difluorofenilo;

- R^1 es 2,6-difluorofenilo y R^2 es 7-(3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepinilo);
 R^1 es 2,6-difluorofenilo y R^2 es 5-benzo[d][1,4]dioxinilo;
 R^1 es 2,6-difluorofenilo y R^2 es 7-(4-metil-3,4-dihidro-2H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazinilo);
5 R^1 es 2,6-difluorofenilo y R^2 es 2-naftalenilo;
 R^1 es 2,6-difluorofenilo y R^2 es 6-(2,2-dimetilcromanilo);
 R^1 es 2,6-difluorofenilo y R^2 es 5-(1-metil-1H-indolilo);
 R^1 es 2,6-difluorofenilo y R^2 es 6-(2-metilbenzo[d]tiazolilo); o
 R^1 es 2,6-difluorofenilo y R^2 es 6-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxinilo).
- 10 6. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto o una sal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
7. El compuesto o la sal de cualquiera de las reivindicaciones 1-5 o la composición farmacéutica de la reivindicación 6 para su uso en el tratamiento de una enfermedad que responde a la activación de la PK-M2 humana.
- 15 8. El compuesto, la sal o la composición farmacéutica de la reivindicación 7, en la que la enfermedad que responde a la activación de la PK-M2 humana es cáncer.
9. El compuesto, la sal o la composición farmacéutica de la reivindicación 8, en la que el cáncer es cáncer renal, cáncer de ovario, cáncer de mama, cáncer del SNC, leucemia, cáncer de próstata, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de colon o melanoma.

Figura 1A

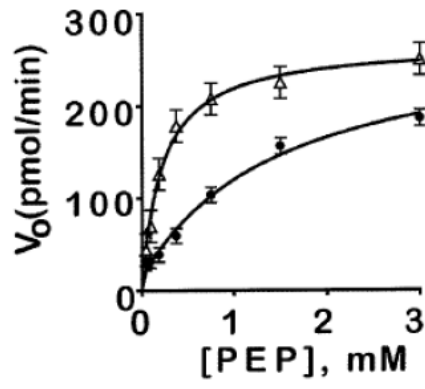


Figura 1B

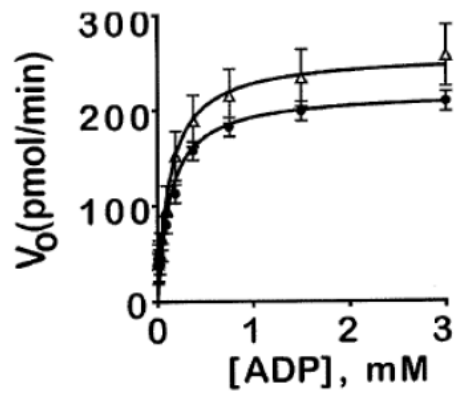


Figura 2

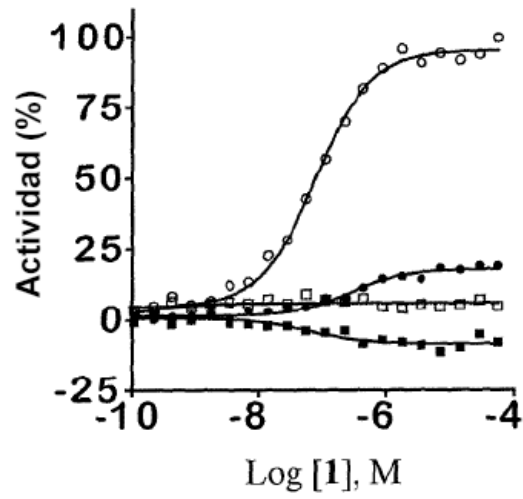


Figura 3

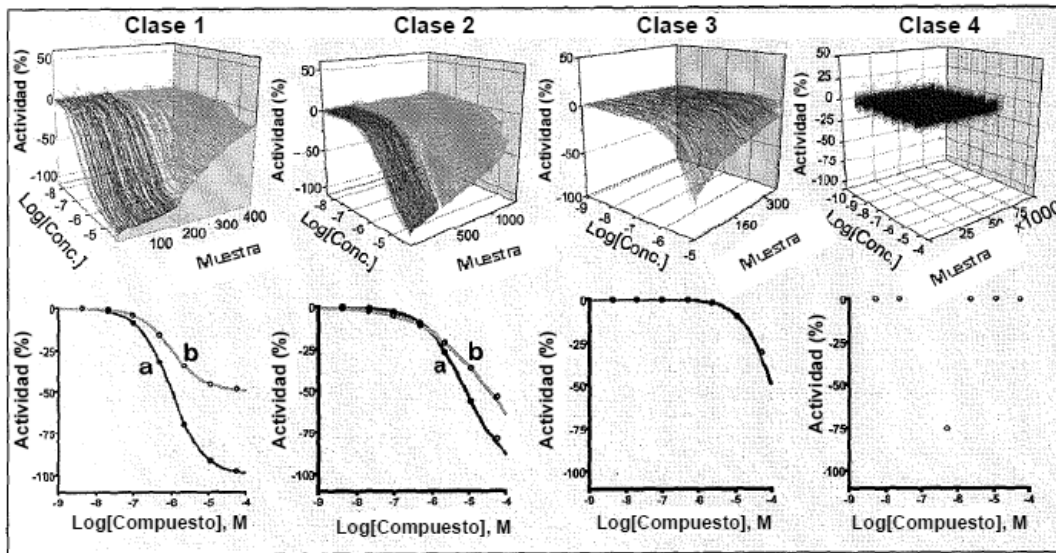


Figura 4A

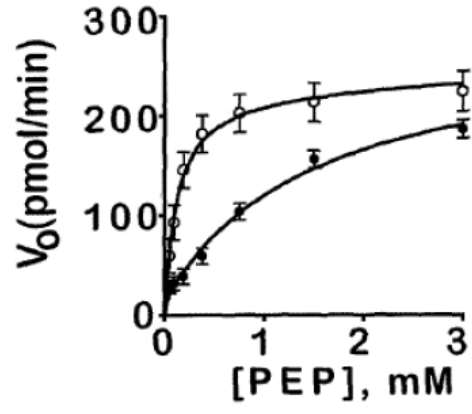


Figura 4B

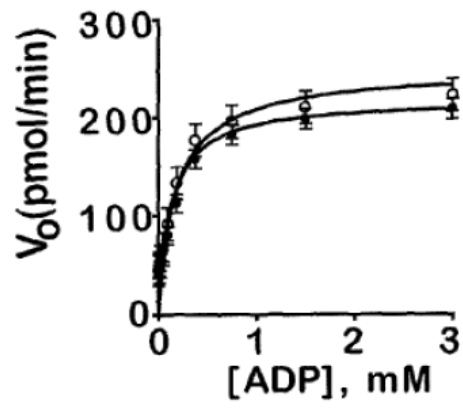


Figura 5

