

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 642 109**

51 Int. Cl.:

A61K 31/495 (2006.01) **A61P 35/00** (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61K 31/551 (2006.01)
C07D 243/08 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
C07D 213/72 (2006.01)
C07D 239/42 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 295/192 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.12.2010 PCT/US2010/059778**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **16.06.2011 WO11072174**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.12.2010 E 10796233 (4)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.08.2017 EP 2509600**

54 Título: **Compuestos terapéuticamente activos para su uso en el tratamiento de cáncer caracterizados por tener una mutación de IDH**

30 Prioridad:

09.12.2009 US 285122 P
12.03.2010 US 313532 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
15.11.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

SALITURO, FRANCESCO G. y
SAUNDERS, JEFFREY O.

74 Agente/Representante:

SERRAT VIÑAS, Sara

ES 2 642 109 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

Compuestos terapéuticamente activos para su uso en el tratamiento de cáncer caracterizados por tener una mutación de IDH

Reivindicación de prioridad

Esta solicitud reivindica prioridad con respecto al documento U.S.S.N. 61/285.122, presentado el 9 de diciembre de 2009, y el documento U.S.S.N. 61/313.532, presentado el 12 de marzo de 2010.

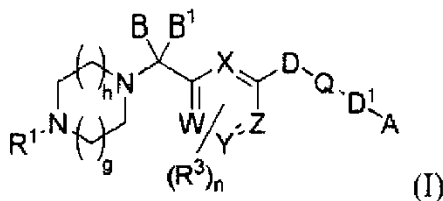
Antecedentes de la invención

La isocitrato deshidrogenasa, también conocida como IDH, es una enzima que participa en el ciclo del ácido cítrico. Cataliza la tercera etapa del ciclo: la descarboxilación oxidativa de isocitrato, produciendo alfa-cetoglutarato (α -cetoglutarato o α -KG) y CO_2 al tiempo que convierte NAD^+ en NADH. Éste es un proceso de dos etapas, que implica la oxidación de isocitrato (un alcohol secundario) a oxalosuccinato (una cetona), seguido por la descarboxilación del grupo carboxilo beta para dar la cetona, formando alfa-cetoglutarato. Otra isoforma de la enzima cataliza la misma reacción; sin embargo, esta reacción no está relacionada con el ciclo del ácido cítrico, se lleva a cabo en el citosol así como la mitocondria y peroxisoma, y usa NADP^+ como cofactor en lugar de NAD^+ .

También se ha descubierto que una neoactividad asociada con mutantes de IDH y que el producto de la neoactividad pueden estar significativamente elevados en células cancerosas. Sin desear restringirse a la teoría, se cree que el equilibrio entre la producción y eliminación de un producto neoactivo, por ejemplo, 2HG, por ejemplo, R-2HG, es importante en la enfermedad. Los mutantes neoactivos pueden aumentar el nivel de producto neoactivo, mientras que otros procesos, por ejemplo, en el caso de 2HG, por ejemplo, R-2HG, degradación enzimática de 2HG, por ejemplo, mediante 2HG deshidrogenasa, reducen el nivel de producto neoactivo. Un equilibrio incorrecto está asociado con la enfermedad. Por consiguiente, existe una necesidad en curso de moduladores de mutantes de que tengan una neoactividad de alfa hidroxilo.

Sumario de la invención

Se describen en el presente documento compuestos, composiciones (por ejemplo, composiciones farmacéuticas) para su uso en un método de tratamiento del cáncer. Los compuestos y las composiciones pueden usarse para modular un mutante de isocitrato deshidrogenasa (IDH) (por ejemplo, IDH1m o IDH2m) que tiene una neoactividad de alfa hidroxilo. También se describen en el presente documento kits que comprenden un compuesto o una composición de esta invención. Obsérvese que la materia que no está abarcada por el alcance de las reivindicaciones no forma parte de la invención reivindicada en el presente documento. La presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



en la que:

W, X, Y y Z se seleccionan cada uno independientemente de CH o N;

B y B¹ se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo o cuando se toman junto con el carbono al que están unidos forman un grupo carbonilo;

Q es $C=O$ o SO_2 :

D y D¹ se seleccionan independientemente de un enlace, oxígeno y NR^c; en el que al menos uno de D y D¹ es NR^c;

A es arilo o heteroarilo cada uno sustituido con 0-3 apariciones de R^2 ;

R¹ se selecciona independientemente de alquilo, acilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, cicloalquilalquilo, aralquilo y heteroaralquilo; cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con 0-3 apariciones de R^d.

cada R^2 se selecciona independientemente de halo, hidroxilo, haloalquilo, arilo, heteroarilo, alquilo, $-NR^cR^c$, alquil-

NR^cR^c , $-\text{OR}^a$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^c$, cicloalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, cicloalquilalquilo, aralquilo y heteroaralquilo;

cada R^3 se selecciona independientemente de halo, haloalquilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, heterociclilo y $-\text{OR}^a$, o dos R^3 adyacentes (cuando n es 2) tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un heterociclilo opcionalmente sustituido;

cada R^a se selecciona independientemente de alquilo, alcoxilo, alquilalcoxilo, alquilalcoxilalcoxilo, alquil- $\text{C}(\text{O})\text{OR}^b$, alquil- $\text{C}(\text{O})\text{OR}^b$ y haloalquilo;

cada R^b es independientemente alquilo;

cada R^c y R^c se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo, alquil- $\text{C}(\text{O})\text{OR}^b$ y alquenilo;

cada R^d se selecciona independientemente de halo, haloalquilo, alquilo, nitro, ciano y $-\text{OR}^a$, o dos R^d tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un heterociclilo opcionalmente sustituido;

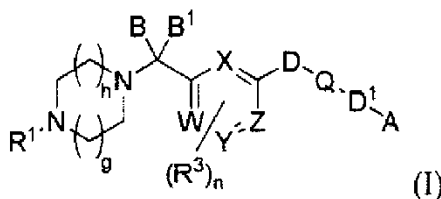
n es 0, 1 ó 2;

h es 0, 1, 2; y

g es 0, 1 ó 2;

en la fabricación de un medicamento para tratar un cáncer caracterizado por tener una mutación de IDH en un sujeto que lo necesita.

Además, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



en la que:

W , X , Y y Z se seleccionan cada uno independientemente de CH o N ;

B y B^1 se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo o cuando se toman junto con el carbono al que están unidos forman un grupo carbonilo;

Q es $\text{C}=\text{O}$ o SO_2 ;

D y D^1 se seleccionan independientemente de un enlace, oxígeno y NR^c ; en el que al menos uno de D y D^1 es NR^c ;

A es arilo o heteroarilo cada uno sustituido con 0-3 apariciones de R^2 ;

R^1 se selecciona independientemente de alquilo, acilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, cicloalquilalquilo, aralquilo y heteroaralquilo; cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con 0-3 apariciones de R^d ;

cada R^2 se selecciona independientemente de halo, hidroxilo, haloalquilo, arilo, heteroarilo, alquilo, $-\text{NR}^c\text{R}^c$, alquil- NR^cR^c , $-\text{OR}^a$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^c$, cicloalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, cicloalquilalquilo, aralquilo y heteroaralquilo;

cada R^3 se selecciona independientemente de halo, haloalquilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, heterociclilo y $-\text{OR}^a$, o dos R^3 adyacentes (cuando n es 2) tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un heterociclilo opcionalmente sustituido;

cada R^a se selecciona independientemente de alquilo, alcoxilo, alquilalcoxilo, alquilalcoxilalcoxilo, alquil- $\text{C}(\text{O})\text{OR}^b$, alquil- $\text{C}(\text{O})\text{OR}^b$ y haloalquilo;

cada R^b es independientemente alquilo;

cada R^c y $R^{c'}$ se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo, alquil- $C(O)OR^b$ y alquenilo;

cada R^d se selecciona independientemente de halo, haloalquilo, alquilo, nitro, ciano y $-OR^a$, o dos R^d tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un heterociclilo opcionalmente sustituido;

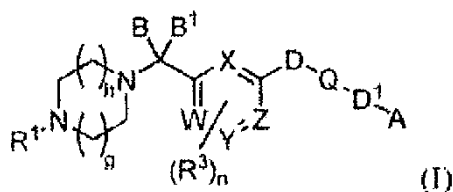
n es 0, 1 ó 2;

h es 0, 1, 2; y

g es 0, 1 ó 2;

para su uso en un método de tratamiento de un cáncer caracterizado por tener una mutación de IDH en un sujeto que lo necesita.

En una realización, se da a conocer en el presente documento un compuesto y/o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



en la que:

W, X, Y y Z se seleccionan cada uno independientemente de CH o N;

B y B^1 se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo o cuando se toman junto con el carbono al que están unidos forman un grupo carbonilo;

Q es $C=O$ o SO_2 ;

D y D^1 se seleccionan independientemente de un enlace, oxígeno o NR^c ;

A es arilo o heteroarilo cada uno sustituido con 0-3 apariciones de R^2 ;

R^1 se selecciona independientemente de alquilo, acilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, cicloalquilalquilo, aralquilo y heteroaralquilo; cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con 0-3 apariciones de R^d ;

cada R^2 se selecciona independientemente de halo, hidroxilo, haloalquilo, arilo, heteroarilo, alquilo, $-NR^cR^{c'}$, alquil- $NR^cR^{c'}$, $-OR^a$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^b$, $-C(O)NR^cR^{c'}$, cicloalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, cicloalquilalquilo, aralquilo o heteroaralquilo;

cada R^3 se selecciona independientemente de halo, haloalquilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, heterociclilo y $-OR^a$, o dos R^3 adyacentes (cuando n es 2) tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un heterociclilo opcionalmente sustituido;

cada R^a se selecciona independientemente de alquilo, alcoxilo, alquilalcoxilo, alquilalcoxilalcoxilo, alquil- $C(O)OR^b$, alquil- $C(O)OR^b$ y haloalquilo;

cada R^b es independientemente alquilo;

cada R^c y $R^{c'}$ se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo, alquil- $C(O)OR^b$ y alquenilo;

cada R^d se selecciona independientemente de halo, haloalquilo, alquilo, nitro, ciano y $-OR^a$, o dos R^d tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un heterociclilo opcionalmente sustituido;

n es 0, 1 ó 2;

h es 0, 1, 2; y

g es 0, 1 ó 2.

En un aspecto, se incluye un método de tratamiento de un sujeto que tiene un trastorno relacionado con la proliferación celular, por ejemplo, un trastorno precanceroso, o cáncer, comprendiendo el método la administración al sujeto de un compuesto o una composición descritos en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de fórmula (I)), por ejemplo, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en el presente documento. En otro aspecto, se incluye un método de tratamiento de aciduria, por ejemplo, aciduria 2-hidroxiglutarica, en un sujeto. El trastorno relacionado con la proliferación celular puede caracterizarse por un alelo somático, por ejemplo, un alelo preseleccionado, o alelo mutante, de una IDH, por ejemplo, IDH1 o IDH2, que codifica para una IDH mutante, por ejemplo, IDH1 o IDH2, enzima que tiene una neoactividad.

Tal como se usa en el presente documento, neoactividad se refiere a neoactividad de alfa hidroxilo. Neoactividad y neoactividad de alfa hidroxilo se usan de manera intercambiable en el presente documento. Neoactividad de alfa hidroxilo es la capacidad de convertir una alfa cetona en un alfa hidroxilo. En realizaciones la neoactividad de alfa hidroxilo se realiza con un cofactor reductor, por ejemplo, NADPH o NADH. En realizaciones la neoactividad de alfa hidroxilo es neoactividad de 2HG. Neoactividad de 2HG, tal como se usa en el presente documento, se refiere a la capacidad de convertir alfa cetoglutarato en 2-hidroxiglutarato (algunas veces denominado en el presente documento 2HG), por ejemplo, R-2-hidroxiglutarato (algunas veces denominado en el presente documento R-2HG).

En una realización el compuesto (por ejemplo, un compuesto de fórmula (I)) o la composición descritos en el presente documento da como resultado una disminución del nivel de un producto de neoactividad, por ejemplo, 2HG, por ejemplo, R-2HG.

En una realización el compuesto (por ejemplo, un compuesto de fórmula (I)) o la composición descritos en el presente documento reduce el nivel de una neoactividad de una IDH, por ejemplo, IDH1 o IDH2, por ejemplo, neoactividad de 2HG.

En una realización el compuesto (por ejemplo, un compuesto de fórmula (I)) o la composición descrito en el presente documento reduce el nivel del producto de un mutante que tiene una neoactividad de una IDH, por ejemplo, mutante de IDH1 o IDH2, por ejemplo, reduce el nivel de 2HG, por ejemplo, R-2HG.

En una realización el compuesto descrito en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de fórmula (I)) inhibe, por ejemplo, específicamente, una neoactividad de una IDH, por ejemplo, IDH1 o IDH2, por ejemplo, neoactividad de 2HG; o inhibe tanto la actividad de tipo natural como una neoactividad de una IDH, por ejemplo, IDH1 o IDH2, por ejemplo, neoactividad de 2HG.

En una realización la IDH es IDH1 y la neoactividad es neoactividad de 2HG. Las mutaciones en IDH1 asociadas con la neoactividad de 2HG incluyen mutaciones en el residuo 132, por ejemplo, R132H o R132C.

Otras mutaciones de IDH1 asociadas con la neoactividad de alfa hidroxilo, por ejemplo, neoactividad de 2HG incluyen mutaciones en el residuo 71, por ejemplo, una mutación que tiene otro distinto de una Val en el residuo 71, por ejemplo, V71I.

Otras mutaciones de IDH1 asociadas con la neoactividad de alfa hidroxilo, por ejemplo, neoactividad de 2HG incluyen mutaciones en el residuo 100, por ejemplo, una mutación que tiene otro distinto de una Arg en el residuo 100, y mutaciones en el residuo 109, por ejemplo, una mutación que tiene otro distinto de una Arg en el residuo 109.

En una realización la IDH es IDH2 y la neoactividad del mutante de IDH2 es neoactividad de 2HG. Las mutaciones en IDH2 asociadas con neoactividad de 2HG incluyen mutaciones en el residuo 172. Las mutaciones en IDH2 asociadas con neoactividad de 2HG incluyen mutaciones en el residuo 140.

Los métodos de tratamiento descritos en el presente documento pueden comprender evaluar un genotipo o fenotipo de neoactividad. Métodos de obtención y análisis de muestras, y el análisis *in vivo* en sujetos, descritos en otra parte en el presente documento, por ejemplo, en la sección titulada, "Métodos de evaluación de muestras y/o sujetos", pueden combinarse con este método.

En una realización, antes o después del tratamiento, el método incluye evaluar el crecimiento, tamaño, peso, invasividad, estadio u otro fenotipo del trastorno relacionado con la proliferación celular.

En una realización, antes o después del tratamiento, el método incluye evaluar el genotipo de neoactividad de IDH, por ejemplo, IDH1 o IDH2, por ejemplo, genotipo de 2HG, o fenotipo de neoactividad, por ejemplo, fenotipo de 2HG, por ejemplo, R-2HG. La evaluación del genotipo de 2HG puede comprender determinar si una mutación de IDH1 o IDH2 que tiene, por ejemplo, neoactividad de 2HG, está presente, por ejemplo, una mutación dada a conocer en el presente documento que tiene neoactividad, por ejemplo, neoactividad de 2HG. El fenotipo de neoactividad, por ejemplo, fenotipo de 2HG, por ejemplo, R-2HG, tal como se usa en el presente documento, se refiere al nivel de producto de neoactividad (es decir, neoactividad de producto de alfa hidroxilo), por ejemplo, nivel de actividad de 2HG, por ejemplo, R-2HG, por ejemplo, neoactividad de 2HG, o nivel de enzima IDH mutante que tiene

neoactividad, por ejemplo, neoactividad de 2HG (o ARNm correspondiente). La evaluación puede ser mediante un método descrito en el presente documento.

En una realización el sujeto puede evaluarse, antes o después del tratamiento, para determinar si el trastorno relacionado con la proliferación celular se caracteriza por un producto de neoactividad, por ejemplo, 2HG, por ejemplo, R-2HG.

En una realización puede analizarse un cáncer, por ejemplo, un glioma o tumor cerebral en un sujeto, por ejemplo, mediante análisis de obtención de imágenes y/o espectroscópico, por ejemplo, análisis basado en resonancia magnética, por ejemplo, MRI y/o MRS, por ejemplo, antes o después del tratamiento, para determinar si se caracteriza por la presencia de una neoactividad de producto de alfa hidroxilo, por ejemplo, 2HG, por ejemplo, R-2HG.

En una realización el método comprende evaluar, por ejemplo, mediante examen directo o evaluación del sujeto, o una muestra del sujeto, o recibiendo tal información sobre el sujeto, el genotipo de IDH, por ejemplo, IDH1 o IDH2, o una neoactividad de producto de alfa hidroxilo, por ejemplo, fenotipo de 2HG, por ejemplo, R-2HG del sujeto, por ejemplo, de una célula, por ejemplo, una célula cancerosa, caracterizado por el trastorno relacionado con la proliferación celular. (La evaluación puede ser, por ejemplo, mediante secuenciación de ADN, inmunoanálisis, evaluación de la presencia, distribución o nivel de una neoactividad de producto de alfa hidroxilo, por ejemplo, 2HG, por ejemplo, R-2HG, por ejemplo, a partir del análisis espectroscópico, por ejemplo, análisis basado en resonancia magnética, por ejemplo, medición por MRI y/o MRS, análisis de muestras tales como análisis de suero o líquido cefalorraquídeo, o mediante análisis de material quirúrgico, por ejemplo, mediante espectroscopía de masas). En realizaciones esta información se usa para determinar o confirmar que un trastorno relacionado con la proliferación, por ejemplo, un cáncer, se caracteriza por una neoactividad de producto de alfa hidroxilo, por ejemplo, 2HG, por ejemplo, R-2HG. En realizaciones esta información se usa para determinar o confirmar que un trastorno relacionado con la proliferación celular, por ejemplo, un cáncer, se caracteriza por un alelo IDH, por ejemplo, IDH1 o IDH2, descrito en el presente documento, por ejemplo, un alelo IDH1 que tiene una mutación, por ejemplo, una His o Cys en el residuo 132, o un alelo IDH2 que tiene una mutación en el residuo 172 o residuo 140.

En una realización, antes y/o después de que el tratamiento haya comenzado, se evalúa o monitoriza el sujeto mediante un método descrito en el presente documento, por ejemplo, el análisis de la presencia, distribución o nivel de una neoactividad de producto de alfa hidroxilo, por ejemplo, 2HG, por ejemplo, R-2HG, por ejemplo, para seleccionar, diagnosticar o pronosticar al sujeto, para seleccionar un inhibidor, o para evaluar la respuesta al tratamiento o la evolución de la enfermedad.

En una realización el trastorno relacionado con la proliferación celular es un tumor del SNC, por ejemplo, un glioma, una leucemia, por ejemplo, LMA o LLA, por ejemplo, B-LLA o T-LLA, cáncer de próstata, o mielodisplasia o síndrome mielodisplásico y la evaluación es: evaluación de la presencia, distribución o nivel de una neoactividad de producto de alfa hidroxilo, por ejemplo, 2HG, por ejemplo, R-2HG; o evaluación de la presencia, distribución o nivel de una neoactividad, por ejemplo, neoactividad de 2HG, de una proteína mutante de IDH1 o IDH2.

En una realización, antes o después de que el tratamiento haya comenzado, se determina el genotipo de una mutación de IDH asociada con neoactividad de alfa hidroxilo, por ejemplo, neoactividad de 2HG, distinta de una mutación en el residuo 132 de IDH1 o distinta de una mutación en el residuo 140 ó 172 de IDH2.

En una realización se determina la presencia de una mutación de IDH1 en el residuo 100 ó 109 de IDH1 asociada con neoactividad de alfa hidroxilo, por ejemplo, neoactividad de 2HG, por ejemplo, una mutación que tiene otro distinto de una Arg en el residuo 100 ó 109, por ejemplo, mediante secuenciación de ADN genómico o ADNc, a partir de una célula afectada.

En una realización el trastorno es distinto de un tumor sólido. En una realización el trastorno es un tumor que, en el momento del diagnóstico o tratamiento, no tiene una parte necrótica. En una realización el trastorno es un tumor en el que al menos el 30, el 40, el 50, el 60, el 70, el 80 o el 90% de las células tumorales portan una mutación de IDH, por ejemplo, IDH1 o IDH2, que tiene neoactividad de 2HG, en el momento del diagnóstico o tratamiento.

En una realización el trastorno relacionado con la proliferación celular es un cáncer, por ejemplo, un cáncer descrito en el presente documento, caracterizado por una mutación somática de IDH1 que tiene neoactividad de alfa hidroxilo, por ejemplo, neoactividad de 2HG, por ejemplo, un mutante descrito en el presente documento. En una realización el tumor se caracteriza por niveles aumentados de una neoactividad de producto de alfa hidroxilo, 2HG, por ejemplo, R-2HG, en comparación con células no enfermas del mismo tipo.

En una realización el método comprende seleccionar un sujeto que tiene un glioma, basándose en el cáncer que se caracteriza por no ser deseado, es decir, niveles aumentados de una neoactividad de producto de alfa hidroxilo, por ejemplo, 2HG, por ejemplo, R-2HG.

En una realización el trastorno relacionado con la proliferación celular es un tumor del SNC, por ejemplo, un glioma,

por ejemplo, en el que el tumor se caracteriza por una mutación somática de IDH1 que tiene neoactividad de alfa hidroxilo, por ejemplo, neoactividad de 2HG, por ejemplo, un mutante descrito en el presente documento. Los gliomas incluyen tumores astrocíticos, tumores oligodendrogiales, tumores oligoastrocíticos, astrocitomas anaplásicos y glioblastomas. En una realización el tumor se caracteriza por niveles aumentados de una neoactividad de producto de alfa hidroxilo, por ejemplo, 2HG, por ejemplo, R-2HG, en comparación con células no enfermas del mismo tipo. Por ejemplo, en una realización, el alelo IDH1 codifica para una IDH1 que tiene otro distinto de una Arg en el residuo 132. Por ejemplo, el alelo codifica para His, Ser, Cys, Gly, Val, Pro o Leu, o cualquier residuo descrito en Yan *et al.*, en el residuo 132, según la secuencia de SEQ ID NO: 1 (véase también la figura 1). En una realización el alelo codifica para una IDH1 que tiene His en el residuo 132. En una realización el alelo codifica para una IDH1 que tiene Ser en el residuo 132.

En una realización el alelo IDH1 tiene una A (o cualquier otro nucleótido distinto de C) en la posición de nucleótido 394, o una A (o cualquier otro nucleótido distinto de G) en la posición de nucleótido 395. En una realización el alelo es una mutación C394A o G395A según la secuencia de SEQ ID NO: 2.

En una realización el método comprende seleccionar un sujeto que tiene un glioma, en el que el cáncer se caracteriza por tener un alelo IDH1 descrito en el presente documento, por ejemplo, un alelo IDH1 que tiene His o Cys en el residuo 132 (SEQ ID NO: 1).

En una realización el método comprende seleccionar un sujeto que tiene un glioma, basándose en el cáncer que se caracteriza por un alelo IDH1 descrito en el presente documento, por ejemplo, un alelo IDH1 que tiene His o Cys en el residuo 132 (SEQ ID NO: 1).

En una realización, el alelo IDH1 codifica para una IDH1 que tiene otro distinto de una Val en el residuo 71, por ejemplo, V71I.

En una realización el método comprende seleccionar un sujeto que tiene un glioma, en el que el cáncer se caracteriza por tener un alelo IDH1 descrito en el presente documento, por ejemplo, un alelo IDH1 que tiene Ile en el residuo 71 (SEQ ID NO: 1).

En una realización el método comprende seleccionar un sujeto que tiene un glioma, basándose en el cáncer que se caracteriza por un alelo IDH1 descrito en el presente documento, por ejemplo, un alelo IDH1 que tiene Ile en el residuo 71 (SEQ ID NO: 1).

En una realización, el alelo IDH1 codifica para una IDH1 que tiene otro distinto de una Arg en el residuo 109.

En una realización el método comprende seleccionar un sujeto que tiene un glioma, en el que el cáncer se caracteriza por tener un alelo IDH1 descrito en el presente documento, por ejemplo, un alelo IDH1 que tiene otro distinto de una Arg en el residuo 100 u otro distinto de una Arg en el residuo 109.

En una realización el método comprende seleccionar un sujeto que tiene un glioma, basándose en el cáncer que se caracteriza por un alelo IDH1 descrito en el presente documento, por ejemplo, un alelo IDH1 que tiene otro distinto de una Arg en el residuo 100 u otro distinto de una Arg en el residuo 109.

En una realización el método comprende seleccionar un sujeto que tiene un glioma, basándose en el cáncer que se caracteriza por no ser deseado, es decir, niveles aumentados de una neoactividad de producto de alfa hidroxilo, por ejemplo, 2HG, por ejemplo, R-2HG.

En una realización el trastorno relacionado con la proliferación celular es cáncer de próstata localizado o metastásico, por ejemplo, adenocarcinoma de próstata, por ejemplo, en el que el cáncer se caracteriza por un mutante somático de IDH1 que tiene neoactividad de alfa hidroxilo, por ejemplo, neoactividad de 2HG, por ejemplo, un mutante descrito en el presente documento. En una realización el cáncer se caracteriza por niveles aumentados de una neoactividad de producto de alfa hidroxilo, por ejemplo, 2HG, por ejemplo, R-2HG, en comparación con células no enfermas del mismo tipo.

Por ejemplo, en una realización, el alelo IDH1 codifica para una IDH1 que tiene otro distinto de una Arg en el residuo 132. Por ejemplo, el alelo codifica para His, Ser, Cys, Gly, Val, Pro o Leu, o cualquier residuo descrito en Kang *et al*, 2009, Int. J. Cancer, 125: 353-355 en el residuo 132, según la secuencia de SEQ ID NO: 1 (véase también la figura 1). En una realización el alelo codifica para una IDH1 que tiene His o Cys en el residuo 132.

En una realización el alelo IDH1 tiene una T (o cualquier otro nucleótido distinto de C) en la posición de nucleótido 394, o una A (o cualquier otro nucleótido distinto de G) en la posición de nucleótido 395. En una realización el alelo es una mutación C394T o G395A según la secuencia de SEQ ID NO: 2.

En una realización el método comprende seleccionar un sujeto que tiene cáncer de próstata, por ejemplo, adenocarcinoma de próstata, en el que el cáncer se caracteriza por un alelo IDH1 descrito en el presente

documento, por ejemplo, un alelo IDH1 que tiene His o Cys en el residuo 132 (SEQ ID NO: 1).

En una realización el método comprende seleccionar un sujeto que tiene cáncer de próstata, por ejemplo, adenocarcinoma de próstata, basándose en el cáncer que se caracteriza por un alelo IDH1 descrito en el presente documento, por ejemplo, un alelo IDH1 que tiene His o Cys en el residuo 132 (SEQ ID NO: 2).

En una realización, el alelo IDH1 codifica para una IDH1 que tiene otro distinto de una Val en el residuo 71, por ejemplo, V71I.

En una realización el método comprende seleccionar un sujeto que tiene cáncer de próstata, en el que el cáncer se caracteriza por tener un alelo IDH1 descrito en el presente documento, por ejemplo, un alelo IDH1 que tiene Ile en el residuo 71 (SEQ ID NO: 1).

En una realización el método comprende seleccionar un sujeto que tiene cáncer de próstata, basándose en el cáncer que se caracteriza por un alelo IDH1 descrito en el presente documento, por ejemplo, un alelo IDH1 que tiene Ile en el residuo 71 (SEQ ID NO: 1).

En una realización, el alelo IDH1 codifica para una IDH1 que tiene otro distinto de una Arg en el residuo 100 u otro distinto de una Arg en el residuo 109.

En una realización el método comprende seleccionar un sujeto que tiene cáncer de próstata, en el que el cáncer se caracteriza por tener un alelo IDH1 descrito en el presente documento, por ejemplo, un alelo IDH1 que tiene otro distinto de una Arg en el residuo 100 u otro distinto de una Arg en el residuo 109.

En una realización el método comprende seleccionar un sujeto que tiene cáncer de próstata, basándose en el cáncer que se caracteriza por un alelo IDH1 descrito en el presente documento, por ejemplo, un alelo IDH1 que tiene otro distinto de una Arg en el residuo 100 u otro distinto de una Arg en el residuo 109.

En una realización el método comprende seleccionar un sujeto que tiene cáncer de próstata, basándose en el cáncer que se caracteriza por no ser deseado, es decir, niveles aumentados de una neoactividad de producto de alfa hidroxilo, por ejemplo, 2HG, por ejemplo, R-2HG.

En una realización el trastorno relacionado con la proliferación celular es un cáncer hematológico, por ejemplo, una leucemia, por ejemplo, LMA o LLA, en el que el cáncer hematológico se caracteriza por un mutante somático de IDH1 que tiene neoactividad de alfa hidroxilo, por ejemplo, neoactividad de 2HG, por ejemplo, un mutante descrito en el presente documento. En una realización el cáncer se caracteriza por niveles aumentados de una neoactividad de producto de alfa hidroxilo, por ejemplo, 2HG, por ejemplo, R-2HG, en comparación con células no enfermas del mismo tipo.

En una realización el trastorno relacionado con la proliferación celular es leucemia linfoblástica aguda (por ejemplo, una forma adulta o pediátrica), por ejemplo, en el que la leucemia linfoblástica aguda (algunas veces denominada en el presente documento LLA) se caracteriza por un mutante somático de IDH1 que tiene neoactividad de alfa hidroxilo, por ejemplo, neoactividad de 2HG, por ejemplo, un mutante descrito en el presente documento. La LLA puede ser, por ejemplo, B-LLA o T-LLA. En una realización el cáncer se caracteriza por niveles aumentados de una neoactividad de producto de alfa hidroxilo, por ejemplo, 2HG, por ejemplo, R-2HG, en comparación con células no enfermas del mismo tipo. Por ejemplo, en una realización, el alelo IDH1 es una IDH1 que tiene otro distinto de una Arg en el residuo 132 (SEQ ID NO: 1). Por ejemplo, el alelo codifica para His, Ser, Cys, Gly, Val, Pro o Leu, o cualquier residuo descrito en Kang *et al.*, en el residuo 132, según la secuencia de SEQ ID NO: 1 (véase también la figura 1). En una realización el alelo codifica para una IDH1 que tiene Cys en el residuo 132.

En una realización el alelo IDH1 tiene una T (o cualquier otro nucleótido distinto de C) en la posición de nucleótido 394. En una realización el alelo es una mutación C394T según la secuencia de SEQ ID NO: 2.

En una realización el método comprende seleccionar un sujeto que tiene LLA, por ejemplo, B-LLA o T-LLA, caracterizada por un alelo IDH1 descrito en el presente documento, por ejemplo, un alelo IDH1 que tiene Cys en el residuo 132 según la secuencia de SEQ ID NO: 1.

En una realización el método comprende seleccionar un sujeto con LLA, por ejemplo, B-LLA o T-LLA, basándose en el cáncer que se caracteriza por tener un alelo IDH1 descrito en el presente documento, por ejemplo, un alelo IDH1 que tiene Cys en el residuo 132 (SEQ ID NO: 1).

En una realización, el alelo IDH1 codifica para una IDH1 que tiene otro distinto de una Val en el residuo 71, por ejemplo, V71I.

En una realización el método comprende seleccionar un sujeto que tiene LLA, por ejemplo, B-LLA o T-LLA, en el que el cáncer se caracteriza por tener un alelo IDH1 descrito en el presente documento, por ejemplo, un alelo IDH1 que

tiene Ile en el residuo 71 (SEQ ID NO: 1).

En una realización el método comprende seleccionar un sujeto que tiene LLA, por ejemplo, B-LLA o T-LLA, basándose en el cáncer que se caracteriza por un alelo IDH1 descrito en el presente documento, por ejemplo, un alelo IDH1 que tiene Ile en el residuo 71 (SEQ ID NO: 1).

En una realización, el alelo IDH1 codifica para una IDH1 que tiene otro distinto de una Arg en el residuo 100 u otro distinto de una Arg en el residuo 109.

En una realización el método comprende seleccionar un sujeto que tiene LLA, por ejemplo, B-LLA o T-LLA, en el que el cáncer se caracteriza por tener un alelo IDH1 descrito en el presente documento, por ejemplo, un alelo IDH1 que tiene otro distinto de una Arg en el residuo 100 u otro distinto de una Arg en el residuo 109.

En una realización el método comprende seleccionar un sujeto que tiene LLA, por ejemplo, B-LLA o T-LLA, basándose en el cáncer que se caracteriza por un alelo IDH1 descrito en el presente documento, por ejemplo, un alelo IDH1 que tiene otro distinto de una Arg en el residuo 100 u otro distinto de una Arg en el residuo 109.

En una realización el método comprende seleccionar un sujeto que tiene LLA, por ejemplo, B-LLA o T-LLA, basándose en el cáncer que se caracteriza por no ser deseado, es decir, niveles aumentados de una neoactividad de producto de alfa hidroxilo, por ejemplo, 2HG, por ejemplo, R-2HG.

En una realización el trastorno relacionado con la proliferación celular es leucemia mielógena aguda (por ejemplo, una forma adulta o pediátrica), por ejemplo, en el que la leucemia mielógena aguda (algunas veces denominada en el presente documento LMA) se caracteriza por un mutante somático de IDH1 que tiene neoactividad de alfa hidroxilo, por ejemplo, neoactividad de 2HG, por ejemplo, un mutante descrito en el presente documento. En una realización el cáncer se caracteriza por niveles aumentados de una neoactividad de producto de alfa hidroxilo, por ejemplo, 2HG, por ejemplo, R-2HG, en comparación con células no enfermas del mismo tipo. Por ejemplo, en una realización, el alelo IDH1 es una IDH1 que tiene otro distinto de una Arg en el residuo 132 (SEQ ID NO: 1). Por ejemplo, el alelo codifica para His, Ser, Cys, Gly, Val, Pro o Leu, o cualquier residuo descrito en Kang *et al.*, en el residuo 132, según la secuencia de SEQ ID NO: 1 (véase también la figura 1). En una realización el alelo codifica para una IDH1 que tiene Cys en el residuo 132.

En una realización el alelo IDH1 tiene una T (o cualquier otro nucleótido distinto de C) en la posición de nucleótido 394. En una realización el alelo es una mutación C394T según la secuencia de SEQ ID NO: 2.

En una realización el método comprende seleccionar un sujeto que tiene leucemia linfoblástica mielógena aguda (LMA) caracterizada por un alelo IDH1 descrito en el presente documento, por ejemplo, un alelo IDH1 que tiene Cys en el residuo 132 según la secuencia de SEQ ID NO: 1.

En una realización el método comprende seleccionar un sujeto que tiene leucemia linfoblástica mielógena aguda (LMA) basándose en el cáncer que se caracteriza por tener un alelo IDH1 descrito en el presente documento, por ejemplo, un alelo IDH1 que tiene Cys en el residuo 132 (SEQ ID NO: 1).

En una realización el método comprende seleccionar un sujeto que tiene leucemia linfoblástica mielógena aguda (LMA), basándose en el cáncer que se caracteriza por no ser deseado, es decir, niveles aumentados de una neoactividad de producto de alfa hidroxilo, por ejemplo, 2HG, por ejemplo, R-2HG.

En una realización, el alelo IDH1 codifica para una IDH1 que tiene otro distinto de una Val en el residuo 71, por ejemplo, V71I.

En una realización el método comprende seleccionar un sujeto que tiene LMA en el que el cáncer se caracteriza por tener un alelo IDH1 descrito en el presente documento, por ejemplo, un alelo IDH1 que tiene Ile en el residuo 71 (SEQ ID NO: 1).

En una realización el método comprende seleccionar un sujeto que tiene LMA, basándose en el cáncer que se caracteriza por un alelo IDH1 descrito en el presente documento, por ejemplo, un alelo IDH1 que tiene Ile en el residuo 71 (SEQ ID NO: 1).

En una realización, el alelo IDH1 codifica para una IDH1 que tiene otro distinto de una Arg en el residuo 100 u otro distinto de una Arg en el residuo 109.

En una realización el método comprende seleccionar un sujeto que tiene LMA, en el que el cáncer se caracteriza por tener un alelo IDH1 descrito en el presente documento, por ejemplo, un alelo IDH1 que tiene otro distinto de una Arg en el residuo 100 u otro distinto de una Arg en el residuo 109.

En una realización el método comprende seleccionar un sujeto que tiene LMA, basándose en el cáncer que se

caracteriza por un alelo IDH1 descrito en el presente documento, por ejemplo, un alelo IDH1 que tiene otro distinto de una Arg en el residuo 100 u otro distinto de una Arg en el residuo 109.

5 En una realización el método comprende además evaluar el sujeto para determinar la presencia de una mutación en el gen NRAS o NPMc.

10 En una realización el trastorno relacionado con la proliferación celular es mielodisplasia o síndrome mielodisplásico, por ejemplo, en el que la mielodisplasia o síndrome mielodisplásico se caracteriza por tener un mutante somático de IDH1 que tiene neoactividad de alfa hidroxilo, por ejemplo, neoactividad de 2HG, por ejemplo, un mutante descrito en el presente documento. En una realización el trastorno se caracteriza por niveles aumentados de una neoactividad de producto de alfa hidroxilo, por ejemplo, 2HG, por ejemplo, R-2HG, en comparación con células no enfermas del mismo tipo. Por ejemplo, en una realización, el alelo IDH1 es una IDH1 que tiene otro distinto de una Arg en el residuo 132 (SEQ ID NO: 1). Por ejemplo, el alelo codifica para His, Ser, Cys, Gly, Val, Pro o Leu, o cualquier residuo descrito en Kang *et al.*, según la secuencia de SEQ ID NO: 1 (véase también la figura 1). En una
15 realización el alelo codifica para una IDH1 que tiene Cys en el residuo 132.

En una realización el alelo IDH1 tiene una T (o cualquier otro nucleótido distinto de C) en la posición de nucleótido 394. En una realización el alelo es una mutación C394T según la secuencia de SEQ ID NO: 2.

20 En una realización el método comprende seleccionar un sujeto que tiene mielodisplasia o síndrome mielodisplásico caracterizado por un alelo IDH1 descrito en el presente documento, por ejemplo, un alelo IDH1 que tiene Cys en el residuo 132 según la secuencia de SEQ ID NO: 1.

25 En una realización el método comprende seleccionar un sujeto que tiene mielodisplasia o síndrome mielodisplásico basándose en el cáncer que se caracteriza por tener un alelo IDH1 descrito en el presente documento, por ejemplo, un alelo IDH1 que tiene Cys en el residuo 132 (SEQ ID NO: 1).

30 En una realización, el alelo IDH1 codifica para una IDH1 que tiene otro distinto de una Val en el residuo 71, por ejemplo, V71I.

En una realización el método comprende seleccionar un sujeto que tiene mielodisplasia o síndrome mielodisplásico en el que el trastorno se caracteriza por tener un alelo IDH1 descrito en el presente documento, por ejemplo, un alelo IDH1 que tiene Ile en el residuo 71 (SEQ ID NO: 1).

35 En una realización el método comprende seleccionar un sujeto que tiene mielodisplasia o síndrome mielodisplásico, basándose en el trastorno que se caracteriza por un alelo IDH1 descrito en el presente documento, por ejemplo, un alelo IDH1 que tiene Ile en el residuo 71 (SEQ ID NO: 1).

40 En una realización, el alelo IDH1 codifica para una IDH1 que tiene otro distinto de una Arg en el residuo 100 u otro distinto de una Arg en el residuo 109.

45 En una realización el método comprende seleccionar un sujeto que tiene mielodisplasia o síndrome mielodisplásico en el que el trastorno se caracteriza por tener un alelo IDH1 descrito en el presente documento, por ejemplo, un alelo IDH1 que tiene otro distinto de una Arg en el residuo 100 u otro distinto de una Arg en el residuo 109.

En una realización el método comprende seleccionar un sujeto que tiene mielodisplasia o síndrome mielodisplásico basándose en el trastorno que se caracteriza por un alelo IDH1 descrito en el presente documento, por ejemplo, un alelo IDH1 que tiene otro distinto de una Arg en el residuo 100 u otro distinto de una Arg en el residuo 109.

50 En una realización el método comprende seleccionar un sujeto que tiene mielodisplasia o síndrome mielodisplásico, basándose en el cáncer que se caracteriza por no ser deseado, es decir, niveles aumentados de una neoactividad de producto de alfa hidroxilo, por ejemplo, 2HG, por ejemplo, R-2HG.

55 En una realización el trastorno relacionado con la proliferación celular es un glioma, caracterizado por una mutación, o alelo preseleccionado, de IDH2 asociado con una neoactividad de alfa hidroxilo, por ejemplo, neoactividad de 2HG. Por ejemplo, en una realización, el alelo IDH2 codifica para una IDH2 que tiene otro distinto de una Arg en el residuo 172. Por ejemplo, el alelo codifica para Lys, Gly, Met, Trp, Thr, Ser, o cualquier residuo descrito en Yan *et al.*, en el residuo 172, según la secuencia de SEQ ID NO: 4 (véase también la figura 2). En una realización el alelo codifica para una IDH2 que tiene Lys en el residuo 172. En una realización el alelo codifica para una IDH2 que tiene Met en el residuo 172.

60 En una realización el método comprende seleccionar un sujeto que tiene un glioma, en el que el cáncer se caracteriza por tener un alelo IDH2 descrito en el presente documento, por ejemplo, un alelo IDH2 que tiene Lys o Met en el residuo 172 (SEQ ID NO: 4).

65 En una realización el método comprende seleccionar un sujeto que tiene un glioma, basándose en el cáncer que se

caracteriza por un alelo IDH2 descrito en el presente documento, por ejemplo, un alelo IDH2 que tiene Lys o Met en el residuo 172 (SEQ ID NO: 4).

5 En una realización el método comprende seleccionar un sujeto que tiene un glioma, basándose en el cáncer que se caracteriza por no ser deseado, es decir, niveles aumentados de una neoactividad de producto de alfa hidroxilo, por ejemplo, 2HG, por ejemplo, R-2HG.

10 En una realización el trastorno relacionado con la proliferación celular es un cáncer de próstata, por ejemplo, adenocarcinoma de próstata, caracterizado por una mutación, o alelo preseleccionado, de IDH2 asociado con una neoactividad de alfa hidroxilo, por ejemplo, neoactividad de 2HG. Por ejemplo, en una realización, el alelo IDH2 codifica para una IDH2 que tiene otro distinto de una Arg en el residuo 172. Por ejemplo, el alelo codifica para Lys, Gly, Met, Trp, Thr, Ser, o cualquier residuo descrito en Yan *et al.*, en el residuo 172, según la secuencia de SEQ ID NO: 4 (véase también la figura 2). En una realización el alelo codifica para una IDH2 que tiene Lys en el residuo 172. En una realización el alelo codifica para una IDH2 que tiene Met en el residuo 172.

15 En una realización el método comprende seleccionar un sujeto que tiene un cáncer de próstata, por ejemplo, adenocarcinoma de próstata, en el que el cáncer se caracteriza por tener un alelo IDH2 descrito en el presente documento, por ejemplo, un alelo IDH2 que tiene Lys o Met en el residuo 172 (SEQ ID NO: 4).

20 En una realización el método comprende seleccionar un sujeto que tiene un cáncer de próstata, por ejemplo, adenocarcinoma de próstata, basándose en el cáncer que se caracteriza por un alelo IDH2 descrito en el presente documento, por ejemplo, un alelo IDH2 que tiene Lys o Met en el residuo 172 (SEQ ID NO: 4).

25 En una realización el método comprende seleccionar un sujeto que tiene un cáncer de próstata, por ejemplo, adenocarcinoma de próstata, basándose en el cáncer que se caracteriza por no ser deseado, es decir, niveles aumentados de una neoactividad de producto de alfa hidroxilo, por ejemplo, 2HG, por ejemplo, R-2HG.

30 En una realización el trastorno relacionado con la proliferación celular es LLA, por ejemplo, B-LLA o T-LLA, caracterizada por una mutación, o alelo preseleccionado, de IDH2 asociado con una neoactividad de alfa hidroxilo, por ejemplo, neoactividad de 2HG. Por ejemplo, en una realización, el alelo IDH2 codifica para una IDH2 que tiene otro distinto de una Arg en el residuo 172. Por ejemplo, el alelo codifica para Lys, Gly, Met, Trp, Thr, Ser, o cualquier residuo descrito en Yan *et al.*, en el residuo 172, según la secuencia de SEQ ID NO: 4 (véase también la figura 2). En una realización el alelo codifica para una IDH2 que tiene Lys en el residuo 172. En una realización el alelo codifica para una IDH2 que tiene Met en el residuo 172.

35 En una realización el método comprende seleccionar un sujeto que tiene LLA, por ejemplo, B-LLA o T-LLA, en el que el cáncer se caracteriza por tener un alelo IDH2 descrito en el presente documento, por ejemplo, un alelo IDH2 que tiene Lys o Met en el residuo 172 (SEQ ID NO: 4).

40 En una realización el método comprende seleccionar un sujeto que tiene LLA, por ejemplo, B-LLA o T-LLA, basándose en el cáncer que se caracteriza por un alelo IDH2 descrito en el presente documento, por ejemplo, un alelo IDH2 que tiene Lys o Met en el residuo 172 (SEQ ID NO: 4).

45 En una realización el método comprende seleccionar un sujeto que tiene LLA, por ejemplo, B-LLA o T-LLA, basándose en el cáncer que se caracteriza por no ser deseado, es decir, niveles aumentados de una neoactividad de producto de alfa hidroxilo, por ejemplo, 2HG, por ejemplo, R-2HG.

50 En una realización el trastorno relacionado con la proliferación celular es LMA, caracterizado por una mutación, o alelo preseleccionado, de IDH2 asociado con una neoactividad de alfa hidroxilo, por ejemplo, neoactividad de 2HG. Por ejemplo, en una realización, el alelo IDH2 codifica para una IDH2 que tiene otro distinto de una Arg en el residuo 172. Por ejemplo, el alelo codifica para Lys, Gly, Met, Trp, Thr, Ser, o cualquier residuo descrito en Yan *et al.*, en el residuo 172, según la secuencia de SEQ ID NO: 4 (véase también la figura 2). En una realización el alelo codifica para una IDH2 que tiene Lys en el residuo 172. En una realización el alelo codifica para una IDH2 que tiene Met en el residuo 172.

55 En una realización el método comprende seleccionar un sujeto que tiene LMA, en el que el cáncer se caracteriza por tener un alelo IDH2 descrito en el presente documento, por ejemplo, un alelo IDH2 que tiene Lys o Met en el residuo 172 (SEQ ID NO: 4).

60 En una realización el método comprende seleccionar un sujeto que tiene LMA, basándose en el cáncer que se caracteriza por un alelo IDH2 descrito en el presente documento, por ejemplo, un alelo IDH2 que tiene Lys o Met en el residuo 172 (SEQ ID NO: 4).

65 En una realización el método comprende seleccionar un sujeto que tiene LMA, basándose en el cáncer que se caracteriza por no ser deseado, es decir, niveles aumentados de una neoactividad de producto de alfa hidroxilo, por ejemplo, 2HG, por ejemplo, R-2HG.

En una realización el trastorno relacionado con la proliferación celular es mielodisplasia o síndrome mielodisplásico, caracterizado por una mutación, o alelo preseleccionado, de IDH2. Por ejemplo, en una realización, el alelo IDH2 codifica para una IDH2 que tiene otro distinto de una Arg en el residuo 172. Por ejemplo, el alelo codifica para Lys, Gly, Met, Trp, Thr, Ser, o cualquier residuo descrito en Yan *et al.*, en el residuo 172, según la secuencia de SEQ ID NO: 4 (véase también la figura 2). En una realización el alelo codifica para una IDH2 que tiene Lys en el residuo 172. En una realización el alelo codifica para una IDH2 que tiene Met en el residuo 172.

En una realización el método comprende seleccionar un sujeto que tiene mielodisplasia o síndrome mielodisplásico, en el que el cáncer se caracteriza por tener un alelo IDH2 descrito en el presente documento, por ejemplo, un alelo IDH2 que tiene Lys o Met en el residuo 172 (SEQ ID NO: 4).

En una realización el método comprende seleccionar un sujeto que tiene mielodisplasia o síndrome mielodisplásico, basándose en el cáncer que se caracteriza por un alelo IDH2 descrito en el presente documento, por ejemplo, un alelo IDH2 que tiene Lys o Met en el residuo 172 (SEQ ID NO: 4).

En una realización el método comprende seleccionar un sujeto que tiene mielodisplasia o síndrome mielodisplásico, basándose en el cáncer que se caracteriza por no ser deseado, es decir, niveles aumentados de una neoactividad de producto de alfa hidroxilo, por ejemplo, 2HG, por ejemplo, R-2HG.

En una realización un producto de la neoactividad es 2HG (por ejemplo, R-2HG) que actúa como metabolito. En otra realización un producto de la neoactividad es 2HG (por ejemplo, R-2HG) que actúa como toxina, por ejemplo, un carcinógeno.

En algunas realizaciones, los métodos descritos en el presente documento pueden dar como resultado efectos secundarios reducidos en relación con otros métodos conocidos de tratamiento del cáncer.

En una realización, una mutación de IDH1 incluye una mutación en el residuo 70 (por ejemplo, una mutación que tiene otro distinto de una Gly en el residuo 70, (por ejemplo, G70V)), 130 (por ejemplo, una mutación que tiene otro distinto de una Ile en el residuo 130 (por ejemplo, I130M)), 133 (por ejemplo, una mutación que tiene otro distinto de una His en el residuo 133 (por ejemplo, H133Q)), 135 (por ejemplo, una mutación que tiene otro distinto de una His en el residuo 133 (por ejemplo, H133Q)), o 178 (por ejemplo, una mutación que tiene un residuo distinto de una Val en el residuo 178 (por ejemplo, V178I)), en la que tal mutación está asociada con neoactividad de alfa hidroxilo, por ejemplo, neoactividad de 2HG.

En una realización, el trastorno relacionado con la proliferación celular es cáncer de tiroides, fibrosarcoma o melanoma.

Pueden combinarse compuestos y composiciones descritos en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de fórmula (I)) y métodos de evaluación objeto descritos en el presente documento con otras modalidades terapéuticas, por ejemplo, con tratamientos conocidos en la técnica.

En una realización el método comprende proporcionar un segundo tratamiento, al sujeto, por ejemplo, extirpación quirúrgica, irradiación o administración de un agente quimioterápico, por ejemplo, una administración de un agente alquilante. La administración (o el establecimiento de niveles terapéuticos) del segundo tratamiento puede: comenzar antes del comienzo o tratamiento con (o antes del establecimiento de niveles terapéuticos de) el inhibidor; comenzar tras el comienzo o tratamiento con (o después del establecimiento de niveles terapéuticos de) el inhibidor, o puede administrarse simultáneamente con el inhibidor, por ejemplo, para lograr niveles terapéuticos de ambos simultáneamente.

En una realización el trastorno relacionado con la proliferación celular es un tumor del SNC, por ejemplo, un glioma, y la segunda terapia comprende la administración de uno o más de: radiación; un agente alquilante, por ejemplo, temozolomida, por ejemplo, Temoader®, o BCNU; o un inhibidor de HER1/EGFR tirosina cinasa, por ejemplo, erlotinib, por ejemplo, Tarceva®.

La segunda terapia, por ejemplo, en el caso de glioma, puede comprender la implantación de BCNU o carmustina en el cerebro, por ejemplo, la implantación de una oblea de Gliadel®.

La segunda terapia, por ejemplo, en el caso de glioma, puede comprender la administración de imatinib, por ejemplo, Gleevec®.

En una realización el trastorno relacionado con la proliferación celular es cáncer de próstata y la segunda terapia comprende uno o más de: supresión de andrógenos; administración de un estabilizador de los microtúbulos, por ejemplo, docetaxol, por ejemplo, Taxotere®; o administración de un inhibidor de topoisomerasa II, por ejemplo, mitoxantrona.

En una realización el trastorno relacionado con la proliferación celular es LLA, por ejemplo, B-LLA o T-LLA, y la segunda terapia comprende uno o más de:

5 tratamiento en fase de inducción que comprende la administración de uno o más de: un esteroide; un inhibidor del ensamblaje de microtúbulos, por ejemplo, vincristina; un agente que reduce la disponibilidad de asparagina, por ejemplo, asparaginasa; una antraciclina; o un antimetabolito, por ejemplo, metotrexato, por ejemplo, metotrexato intratecal, o 6-mercaptopurina;

10 tratamiento en fase de consolidación que comprende la administración de uno o más de: un fármaco enumerado anteriormente para la fase de inducción; un antimetabolito, por ejemplo, un análogo de guanina, por ejemplo, 6-tioguanina; un agente alquilante, por ejemplo, ciclofosfamida; un antimetabolito, por ejemplo, AraC o citarabina; o un inhibidor de topoisomerasa I, por ejemplo, etopósido; o

15 tratamiento en fase de mantenimiento que comprende la administración de uno o más de los fármacos enumerados anteriormente para el tratamiento en fase de inducción o consolidación.

20 En una realización el trastorno relacionado con la proliferación celular es LMA y la segunda terapia comprende la administración de uno o más de: un inhibidor de topoisomerasa II, por ejemplo, daunorubicina, idarubicina, topotecán o mitoxantrona; un inhibidor de topoisomerasa I, por ejemplo, etopósido; o un antimetabolito, por ejemplo, AraC o citarabina.

Definiciones:

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

30 El término "alquilo" se refiere a una cadena de hidrocarburo que puede ser una cadena lineal o una cadena ramificada, que contiene el número indicado de átomos de carbono. Por ejemplo, alquilo C₁-C₁₂ indica que el grupo puede tener desde 1 hasta 12 (incluidos) átomos de carbono en el mismo. El término "haloalquilo" se refiere a un alquilo en el que uno o más átomos de hidrógeno se reemplazan por halo, e incluye restos alquilo en los que todos los hidrógenos se han reemplazado por halo (por ejemplo, perfluoroalquilo). Alquilo puede estar opcionalmente sustituido. Los sustituyentes adecuados en un alquilo incluyen, sin limitación, halo, alcoxilo, haloalcoxilo (por ejemplo, perfluoroalcoxilo tal como OCF₃), hidroxilo, carboxilo, carboxilato, ciano, nitro, amino, alquilo amino, SO₃H, sulfato, fosfato, oxo, tioxo (por ejemplo, C=S), imino (alquilo, arilo, aralquilo), S(O)_nalquilo (en el que n es 0-2), S(O)_narilo (en el que n es 0-2), S(O)_nheteroarilo (en el que n es 0-2), S(O)_nheterociclilo (en el que n es 0-2), amina (mono-, di-, alquilo, cicloalquilo, aralquilo, heteroaralquilo, arilo, heteroarilo, y combinaciones de los mismos), éster (alquilo, aralquilo, heteroaralquilo, arilo, heteroarilo), amida (mono-, di-, alquilo, aralquilo, heteroaralquilo, arilo, heteroarilo, y combinaciones de los mismos), sulfonamida (mono-, di-, alquilo, aralquilo, heteroaralquilo, y combinaciones de los mismos).

40 Los términos "arilalquilo" o "aralquilo" se refieren a un resto alquilo en el que un átomo de hidrógeno del alquilo se reemplaza por un grupo arilo. Aralquilo incluye grupos en los que más de un átomo de hidrógeno se ha reemplazado por un grupo arilo. Los ejemplos de "arilalquilo" o "aralquilo" incluyen grupos bencilo, 2-feniletilo, 3-fenilpropilo, 9-fluorenilo, benzhidrido y tritilo.

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

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

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

60 El término "aralquilo", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo arilo (por ejemplo, un grupo aromático o heteroaromático).

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

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

El término "heteroarilo" se refiere a un sistema de anillos monocíclico de 5-8 miembros, bicíclico de 8-12 miembros o tricíclico de 11-14 miembros completamente aromático que tiene 1-3 heteroátomos si es monocíclico, 1-6 heteroátomos si es bicíclico o 1-9 heteroátomos si es tricíclico, dichos heteroátomos seleccionados de O, N o S (por ejemplo, átomos de carbono y 1-3, 1-6 ó 1-9 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O o S si es monocíclico, bicíclico o tricíclico, respectivamente). Cualquier átomo del anillo puede sustituirse (por ejemplo, con uno o más sustituyentes). El punto de unión de un heteroarilo es en el anillo que contiene dicho(s) heteroátomo(s).

El término "heterociclilo" se refiere a un sistema de anillos monocíclico de 3-10 miembros, bicíclico de 8-12 miembros o tricíclico de 11-14 miembros no aromático que tiene 1-3 heteroátomos si es monocíclico, 1-6 heteroátomos si es bicíclico o 1-9 heteroátomos si es tricíclico, dichos heteroátomos seleccionados de O, N o S (por ejemplo, átomos de carbono y 1-3, 1-6 ó 1-9 heteroátomos de N, O o S si es monocíclico, bicíclico o tricíclico, respectivamente). El punto de unión de un heterociclilo es en el anillo que contiene dicho(s) heteroátomo(s). El heteroátomo puede ser opcionalmente el punto de unión del sustituyente del heterociclilo. Cualquier átomo del anillo puede sustituirse (por ejemplo, con uno o más sustituyentes). Los grupos heterociclilo pueden contener anillos condensados. Los anillos condensados son anillos que comparten un átomo de carbono común. Los ejemplos de heterociclilo incluyen, pero no se limitan a, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, piperidino, morfolino, pirrolidino, pirimidino y pirrolidino.

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

El término "heterociclilo saturado o parcialmente saturado" se refiere a una estructura cíclica no aromática que incluye al menos un heteroátomo. Los grupos heterociclilo incluyen, por ejemplo, tiofeno, tiantreno, furano, pirano, isobenzofurano, cromeno, xanteno, fenoxatiina, pirrol, imidazol, pirazol, isotiazol, isoxazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, indolizina, isoindol, indol, indazol, purina, quinolizina, isoquinolina, quinolina, ftalazina, naftiridina, quinoxalina, quinazolina, cinnolina, pteridina, carbazol, carbolina, fenantridina, acridina, pirimidina, fenantrolina, fenazina, fenarsazina, fenotiazina, furazano, fenoxazina, pirrolidina, oxolano, tiolano, oxazol, piperidina, piperazina, morfolina, lactonas, lactamas tales como azetidionas y pirrolidinonas, sultamas, sultonas, y similares. El anillo heterocíclico puede estar sustituido en una o más posiciones con sustituyentes tales como los descritos anteriormente, como por ejemplo, halógeno, alquilo, aralquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, hidroxilo, amino, nitro, sulfhidrido, imino, amido, fosfato, fosfonato, fosfinato, carbonilo, carboxilo, sililo, éter, alquiltio, sulfonilo, cetona, aldehído, éster, un heterociclilo, un resto aromático o heteroaromático, -CF₃, -CN, o similar.

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

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

El término "heterocicloalqueno" se refiere a un sistema de anillos monocíclico de 5-10 miembros, bicíclico de 8-12 miembros o tricíclico de 11-14 miembros parcialmente saturado, no aromático que tiene 1-3 heteroátomos si es monocíclico, 1-6 heteroátomos si es bicíclico o 1-9 heteroátomos si es tricíclico, dichos heteroátomos seleccionados de O, N o S (por ejemplo, átomos de carbono y 1-3, 1-6 ó 1-9 heteroátomos de N, O o S si es monocíclico, bicíclico o tricíclico, respectivamente). El carbono insaturado o el heteroátomo puede ser opcionalmente el punto de unión del sustituyente del heterocicloalqueno. Cualquier átomo del anillo puede sustituirse (por ejemplo, con uno o más sustituyentes). Los grupos heterocicloalqueno pueden contener anillos condensados. Los anillos condensados son anillos que comparten un átomo de carbono común. Los ejemplos de heterocicloalqueno incluyen pero no se limitan a tetrahidropiridilo y dihidropirano.

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

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

El término "acilo" se refiere a un sustituyente alquilcarbonilo, cicloalquilcarbonilo, arilcarbonilo, heterociclilcarbonilo o

heteroarilcarbonilo, cualquiera de los cuales puede estar sustituido adicionalmente (por ejemplo, con uno o más sustituyentes).

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

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

Breve descripción de las figuras

La figura 1 representa la secuencia de aminoácidos de IDH1 (SEQ ID NO: 1).

La figura 1a representa la secuencia de ADNc de IDH1 (SEQ ID NO: 2).

La figura 1b representa la secuencia de ARNm de IDH1 (SEQ ID NO: 3).

La figura 2 representa la secuencia de aminoácidos de IDH2 (SEQ ID NO: 4).

La figura 2a representa la secuencia de ADNc de IDH2 (SEQ ID NO: 5).

La figura 2b representa la secuencia de ARNm de IDH2 (SEQ ID NO: 6).

Descripción detallada

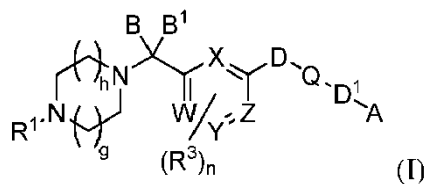
Los inventores han descubierto que determinadas formas mutadas de una enzima IDH (por ejemplo, IDH1 o IDH2) tienen una ganancia de función, denominada en el presente documento neoactividad, que puede seleccionarse como diana en el tratamiento de un trastorno relacionado con la proliferación celular, tal como cáncer. Se describen en el presente documento compuestos, composición y métodos para el tratamiento de cáncer. Los métodos incluyen, por ejemplo, tratar a un sujeto que tiene un glioma o tumor cerebral, o LMA administrando al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I).

Esta invención no se limita en su aplicación a los detalles de construcción y la disposición de componentes expuestos en la siguiente descripción o ilustrados en los dibujos. La invención puede tener otras realizaciones y ponerse en práctica o llevarse a cabo de diversos modos. Además, la fraseología y terminología usadas en el presente documento son para el fin de descripción y no deben considerarse como limitativas. El uso de "que incluye", "que comprende", o "que tiene", "que contiene", "que implica", y variaciones de los mismos en el presente documento, pretende abarcar los puntos enumerados después y equivalentes de los mismos así como puntos adicionales.

Compuestos

Se describen en el presente documento compuestos y composiciones que pueden usarse para inhibir un mutante de isocitrato deshidrogenasa (IDH) (por ejemplo, IDH1 o IDH2) que tiene neoactividad de alfa hidroxilo. Pueden usarse compuestos que inhiben IDH, por ejemplo, IDH1 para tratar trastornos tales como cáncer.

En una realización, se da a conocer en el presente documento un compuesto y/o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



en la que:

W, X, Y y Z se seleccionan cada uno independientemente de CH o N;

B y B¹ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo o cuando se toman junto con el carbono al que están unidos forman un grupo carbonilo;

Q es C=O o SO₂;

D y D¹ se seleccionan independientemente de un enlace, oxígeno o NRᶜ;

A es arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;

R¹ se selecciona independientemente de alquilo, acilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, cicloalquilalquilo, aralquilo y heteroaralquilo; cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con 0-3 apariciones de Rᵈ;

cada R³ se selecciona independientemente de halo, haloalquilo, alquilo y -ORᵃ;

cada Rᵃ se selecciona independientemente de alquilo y haloalquilo;

cada Rᶜ se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo y alqueno;

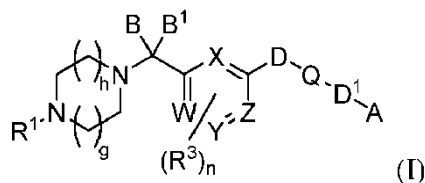
cada Rᵈ se selecciona independientemente de halo, haloalquilo, alquilo, nitro, ciano y -ORᵃ, o dos Rᵈ tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un heterociclilo opcionalmente sustituido;

n es 0, 1 ó 2;

h es 0, 1, 2; y

g es 0, 1 ó 2.

En una realización, se da a conocer en el presente documento un compuesto o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



en la que:

W, X, Y y Z se seleccionan cada uno independientemente de CH o N;

B y B¹ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo o cuando se toman junto con el carbono al que están unidos forman un grupo carbonilo;

Q es C=O o SO₂;

D y D¹ se seleccionan independientemente de un enlace, oxígeno o NRᶜ;

A es arilo o heteroarilo cada uno sustituido con 0-3 apariciones de R²;

R¹ se selecciona independientemente de alquilo, acilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, cicloalquilalquilo, aralquilo y heteroaralquilo; cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con 0-3

apariciones de R^d ;

cada R^2 se selecciona independientemente de halo, hidroxilo, haloalquilo, arilo, heteroarilo, alquilo, $-NR^cR^c$, alquil- NR^cR^c , $-OR^a$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^b$, $-C(O)NR^cR^c$, cicloalquilo, heterociclilo, heterociclicalquilo, cicloalquilalquilo, aralquilo o heteroaralquilo;

cada R^3 se selecciona independientemente de halo, haloalquilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, heterociclilo y $-OR^a$, o dos R^3 (cuando n es 2) tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un heterociclilo opcionalmente sustituido;

cada R^a se selecciona independientemente de alquilo, alcoxilo, alquilalcoxilo, alquilalcoxilalcoxilo, alquil- $C(O)OR^b$, alquil- $C(O)OR^b$ y haloalquilo;

cada R^b es independientemente alquilo;

cada R^c y R^c se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo, alquil- $C(O)OR^b$ y alquenilo;

cada R^d se selecciona independientemente de halo, haloalquilo, alquilo, nitro, ciano y $-OR^a$, o dos R^d tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un heterociclilo opcionalmente sustituido;

n es 0, 1 ó 2;

h es 0, 1, 2; y

g es 0, 1 ó 2.

En algunas realizaciones, R^1 se selecciona independientemente de alquilo, $-C(O)R^e$, $-C(O)OR^e$, $-C(O)NR^cR^c$, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, heterociclicalquilo, cicloalquilalquilo, aralquilo y heteroaralquilo; cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con 0-3 apariciones de R^d ; en los que R^e se selecciona de alquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo y heterociclilo.

En algunas realizaciones, B y B^1 se toman junto con el carbono al que están unidos para formar un grupo carbonilo.

En algunas realizaciones, h es 1. En algunas realizaciones, h es 2.

En algunas realizaciones, g es 1. En algunas realizaciones, g es 2.

En algunas realizaciones, tanto h como g son 1. En algunas realizaciones, h es 1 y g es 2. En algunas realizaciones, g es 1 y h es 2.

En algunas realizaciones, W, X, Y y Z son CH. En algunas realizaciones, al menos uno de W, X, Y y Z es N. En algunas realizaciones, al menos dos de W, X, Y y Z son N. En algunas realizaciones, al menos tres de W, X, Y y Z son N.

En algunas realizaciones, W, X, Y, Z y los carbonos a los que están unidos forman un anillo de piridilo. En algunas realizaciones, W, X, Y, Z y los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo de pirimidilo. En algunas realizaciones, W, X, Y, Z y los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo de piridazinilo.

En algunas realizaciones, W, X y Y son CH y Z es N.

En algunas realizaciones, Q es SO_2 . En un aspecto de estas realizaciones, D y D^1 son ambos NR^c . En otro aspecto de estas realizaciones, uno de D y D^1 es un enlace y el otro de D y D^1 es NR^c . En otro aspecto de estas realizaciones, D es NR^c y D^1 es un enlace. En otro aspecto de estas realizaciones, D es un enlace y D^1 es NR^c . En otro aspecto de estas realizaciones, R^c es alquilo (por ejemplo, metilo o etilo). En otro aspecto de estas realizaciones, R^c es hidrógeno (H). En otro aspecto de estas realizaciones, R^c es alquenilo (por ejemplo, alilo).

En algunas realizaciones, Q es $C=O$. En otro aspecto de estas realizaciones, uno de D y D^1 es oxígeno y el otro de D y D^1 es NR^c . En otro aspecto de estas realizaciones, uno de D y D^1 es un enlace y el otro de D y D^1 es NR^c . En otro aspecto de estas realizaciones, D es un enlace y D^1 es NR^c . En otro aspecto de estas realizaciones, D es NR^c y D^1 es un enlace. En otro aspecto de estas realizaciones, R^c es alquilo (por ejemplo, metilo o etilo). En otro aspecto de estas realizaciones, R^c es hidrógeno. En otro aspecto de estas realizaciones, R^c es alquenilo (por ejemplo, alilo).

En algunas realizaciones, A está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 apariciones de R^2 , en el que cada R^2 se selecciona independientemente de halo, hidroxilo, haloalquilo, arilo, heteroarilo, alquilo, $-NR^cR^c$, alquil- NR^cR^c , $-OR^a$, $-COOH$, $-COOR^b$ o $-CONR^cR^c$.

En algunas realizaciones, A es arilo. En un aspecto de estas realizaciones, A es fenilo opcionalmente sustituido con 1 ó 2 apariciones de R^2 , en el que cada R^2 se selecciona independientemente de halo, haloalquilo, arilo, heteroarilo, alquilo (por ejemplo, alquilo C_1 - C_4), $-OR^a$, $-COOR^b$ o $-CONR^cR^c$. En aún otro aspecto de estas realizaciones, A es fenilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, fenilo, para-tolilo, p-etilfenilo, orto-n-propilfenilo, para-n-propilfenilo, para-isopropilfenilo, para-n-butilfenilo, para-t-butilfenilo, para-sec-butilfenilo, orto-anisililo, para-anisililo, meta-etoxifenilo, para-etoxifenilo, para-propoxifenilo, meta-isopropoxifenilo, para-butoxifenilo, para-(ciclopropilmetoxi)fenilo, orto-fluorofenilo, para-clorofenilo, para-fluoro-orto-metilfenilo, para-metilsulfonilbenceno, 2,5-dimetoxi-5-clorofenilo, para-etilpirrolidinilfenilo, para-propilaminofenilo).

En algunas realizaciones, A es fenilo sustituido con 1 aparición de R^2 . En algunos aspectos de estas realizaciones, R^2 es alquilo (por ejemplo, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *t*-butilo o sec-butilo). En algunos aspectos de estas realizaciones, R^2 es halo. En un aspecto más particular de estas realizaciones, R^2 es flúor (F). En otro aspecto más particular de estas realizaciones, R^2 es bromo (Br). En otro aspecto más particular de estas realizaciones, R^2 es cloro (Cl). En otro aspecto de estas realizaciones, R^2 es alquil- NR^cR^c (por ejemplo, etil- NR^cR^c). En un aspecto más particular de estas realizaciones, R^c y R^c son alquilo (por ejemplo, metilo). En otro aspecto de estas realizaciones, R^2 es aralquilo (por ejemplo, bencilo o 2-feniletilo). En algunas realizaciones, R^2 es NR^cR^c . En un aspecto de esta realización, R^c y R^c son alquilo (por ejemplo, metilo). En algunas realizaciones, R^2 es $-OR^a$. En algunos aspectos de esta realización, R^a es alquilo (por ejemplo, metilo, *n*-etilo, propilo, isopropilo, *n*-butilo o metilciclopropil). En otro aspecto de esta realización, R^a es alquilalcoxilo (por ejemplo, metilmetoxilo). En otro aspecto de esta realización, R^a es alquilalcoxilalcoxilo (por ejemplo, metiletiloximetoxilo). En otro aspecto de esta realización, R^a es alquil- $C(O)OR^b$ (por ejemplo, metil- $C(O)OR^b$ o etil-1- $C(O)OR^b$). En un aspecto adicional de esta realización, R^b es etilo.

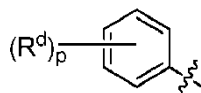
En algunas realizaciones, A es fenilo sustituido con 2 apariciones de R^2 . En algunas realizaciones, ambos R^2 son halo (por ejemplo, flúor o cloro). En algunas realizaciones, ambos R^2 son alquilo (por ejemplo, metilo). En algunas realizaciones, ambos R^2 son $-OR^a$. En algunas realizaciones, un R^2 es halo y el otro es $-OR^a$. En algunas realizaciones, un R^2 es bromo (BR) y el otro es $-OR^a$. En algunas realizaciones, un R^2 es cloro (Cl) y el otro es $-OR^a$. En algunas realizaciones, un R^2 es flúor (F) y el otro es $-OR^a$. En algunas realizaciones, R^a es alquilo (por ejemplo, metilo o etilo). En algunas realizaciones, un R^2 es alquilo (por ejemplo, *n*-butilo) y el otro R^2 es $-COOH$. En algunas realizaciones, un R^2 es hidroxilo y un R^2 es $-OR^a$. En algún aspecto de estas realizaciones, R^a es alquilo (por ejemplo, metilo). En algunas realizaciones, un R^2 es alquilo (por ejemplo, *n*-butilo) y un R^2 es $-NR^cR^c$. En un aspecto de esta realización, R^c y R^c son alquilo (por ejemplo, metilo).

En algunas realizaciones, A es fenilo sustituido con 3 apariciones de R^2 . En un aspecto de esta realización, dos R^2 son alquilo (por ejemplo, metilo) y uno es $-OR^a$. En un aspecto de esta realización, R^a es alquilo (por ejemplo, *n*-butilo).

En algunas realizaciones, R^1 es acilo. En un aspecto de esta realización, R^1 es una cetona (por ejemplo, fenilcarbonilo o bencilcarbonilo). En otro aspecto de esta realización, R^1 es un éster (por ejemplo, $-C(O)Obencilo$, $-C(O)Oisobutilo$ o $-C(O)Oisopropilo$).

En algunas realizaciones, R^1 es arilo (por ejemplo, arilo monocíclico o bicíclico). En algunas realizaciones, R^1 es arilo monocíclico de 5-8 miembros (por ejemplo, fenilo). En algunas realizaciones, R^1 es fenilo opcionalmente sustituido.

En algunas realizaciones, R^1 es fenilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R^1 está representado por la siguiente estructura:



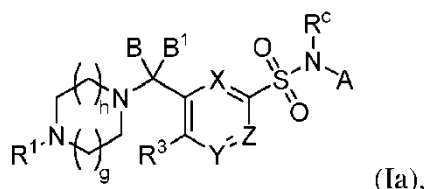
en la que p es 0, 1 ó 2;

y cada R^d se selecciona independientemente de halo, haloalquilo, alquilo, arilo, $-OR^a$ en el que R^a es tal como se definió anteriormente.

En algunas realizaciones, p es 0. En algunas realizaciones, p es 1. En algunas realizaciones, R^d está sustituido en orto. En algunas realizaciones, R^d está sustituido en meta. En algunas realizaciones, R^d está sustituido en para. En algunas realizaciones, R^d es halo (por ejemplo, flúor, cloro o bromo). En algunas realizaciones, R^d es arilo (por ejemplo, fenilo). En algunas realizaciones, R^d es $-OR^a$. En algunas realizaciones, R^a es alquilo (por ejemplo, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, isobutilo, metilciclopropilo). En otro aspecto de estas realizaciones, R^a es arilo (por ejemplo, fenilo). En otro aspecto de esta realización, R^a es aralquilo (por ejemplo, bencilo o 2-feniletilo).

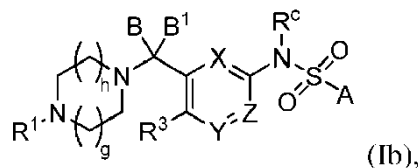
En algunas realizaciones, p es 2. En alguna realización, los dos R^d están sustituidos en orto y meta. En algunas realizaciones, los dos R^d están sustituidos en orto y para. En algunas realizaciones, los dos R^d están sustituidos en meta y para. En algunas realizaciones, ambos R^d son alquilo (por ejemplo, metilo).

- En algunas realizaciones, R^1 es heteroarilo (por ejemplo, heteroarilo monocíclico que contiene N o heteroarilo bicíclico que contiene N). En algunas realizaciones, R^1 es un heteroarilo monocíclico de 5-8 miembros (por ejemplo, piridilo, pirimidilo o pirizilo). En algunas realizaciones, R^1 es piridilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 4-trifluorometil-6-cloro-2-piridilo o 2-metoxi-3-piridilo), pirimidilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, 2-pirimidilo o 5-pirimidilo) o pirazinilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, 2-pirazinilo). En algunas realizaciones, R^1 es tiazolilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, 2-tiazolilo). En algunas realizaciones, R^1 es un heteroarilo bicíclico de 8-12 miembros. En algunas realizaciones, R^1 es pirrolo[2,3-b]piridilo (por ejemplo, 4-pirrolo[2,3-b]piridilo).
- En algunas realizaciones, R^1 es alquilo. En algunas realizaciones, R^1 es metilo. En algunas realizaciones, R^1 es etilo. En algunas realizaciones, R^1 es acilo (por ejemplo, acetilo). En algunas realizaciones, R^1 es pirimidilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, 2-pirimidilo). En algunas realizaciones, R^1 es 4-cloro-2-pirimidilo. En algunas realizaciones, R^1 es pirazinilo opcionalmente sustituido.
- En algunas realizaciones, R^1 es aralquilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, bencilo, feniletilo, 2-feniletilo, 2-etilbencilo, 2-metilbencilo, 3-metilbencilo, 2,4,5-trimetilbencilo, 2,3,4-trimetilbencilo, 2-fenilpropilo o 3-fenilpropil). En algunas realizaciones, R^1 es heteroaralquilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, metil-piridilo o metil-pirimidilo).
- En algunas realizaciones, n es 0. En algunas realizaciones, n es 1. En algunas realizaciones, n es 1 y R^3 está situado en W.
- En algunas realizaciones, R^3 es alquilo (por ejemplo, metilo o etilo). En algunas realizaciones, R^3 es halo (por ejemplo, flúor, bromo o cloro). En algunas realizaciones, R^3 es haloalquilo (por ejemplo, trifluorometilo). En algunas realizaciones, R^3 es alquenilo (por ejemplo, vinilo). En algunas realizaciones, R^3 es alquinilo (por ejemplo, propinilo). En algunas realizaciones, R^3 es heterocíclico (por ejemplo, morfolinilo o pirrolidinilo).
- En algunas realizaciones, n es 2. En algunas realizaciones, n es 2 y un R^3 está situado en W y el otro R^3 está situado en Y.
- En un aspecto de esta realización, dos R^3 adyacentes se toman junto con los átomos de carbono a los que están unidos para formar un anillo de heterocíclico (por ejemplo, 1,4-dioxano o morfolina).
- En otra realización, se da a conocer en el presente documento un compuesto y/o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (Ia) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



en la que A, R^1 , R^3 , R^a , R^b , R^c , B, B^1 , n , h y g son tal como se definieron anteriormente.

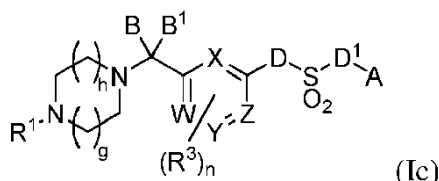
- En algunas realizaciones, cada uno de X, Y y Z son CH. En algunas realizaciones, uno de X, Y y Z son N y dos de X, Y y Z son CH. En algunas realizaciones, X es N e Y y Z son CH. En algunas realizaciones, Y es N y X y Z son CH. En algunas realizaciones, Z es N y X e Y son CH. En algunas realizaciones, dos de X, Y y Z son N y uno de X, Y y Z son CH.
- En otra realización, se da a conocer en el presente documento un compuesto y/o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (Ib):



- en la que A, R^1 , R^3 , R^a , R^b , R^c , B, B^1 , n , h y g son tal como se definieron anteriormente.

En algunas realizaciones, cada uno de X, Y y Z son CH. En algunas realizaciones, uno de X, Y y Z son N y dos de X, Y y Z son CH. En algunas realizaciones, X es N e Y y Z son CH. En algunas realizaciones, Y es N y X y Z son CH. En algunas realizaciones, Z es N y X e Y son CH. En algunas realizaciones, dos de X, Y y Z son N y uno de X, Y y Z son CH.

En otra realización, se da a conocer en el presente documento un compuesto de fórmula (Ic):



en la que:

W, X, Y y Z se seleccionan cada uno independientemente de CH o N;

B y B¹ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo o cuando se toman junto con el carbono al que están unidos forman un grupo carbonilo;

D y D¹ se seleccionan independientemente de un enlace o NR^c;

A es arilo o heteroarilo, cada uno sustituido con 0-3 apariciones de R²;

R¹ se selecciona independientemente de acilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, cicloalquilalquilo, aralquilo y heteroaralquilo; cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con 0-3 apariciones de R^d;

cada R² se selecciona independientemente de halo, hidroxilo, haloalquilo, arilo, heteroarilo, alquilo, -NR^cR^{c'}, alquil-NR^cR^{c'}, -OR^a, -C(O)OH, -C(O)OR^b o -C(O)NR^cR^{c'};

cada R³ se selecciona independientemente de halo, haloalquilo, alquilo, alqueno, alquino, heterociclilo y -OR^a, o dos R³ adyacentes (cuando n es 2) tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un heterociclilo opcionalmente sustituido;

cada R^a se selecciona independientemente de alquilo, alcóxido, alquilalcóxido, alquilalcóxilalcóxido, alquil-C(O)OR^b, alquil-C(O)OR^b y haloalquilo;

cada R^b es independientemente alquilo;

cada R^c y R^{c'} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo, alquil-C(O)OR^b y alqueno;

cada R^d se selecciona independientemente de halo, haloalquilo, alquilo, nitro, ciano y -OR^a, o dos R^d tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un heterociclilo opcionalmente sustituido;

n es 0, 1 ó 2;

h es 0, 1, 2; y

g es 0, 1 ó 2;

siempre que:

(1) cuando W, X, Y y Z se seleccionan cada uno independientemente de CH;

B y B¹ tomados junto con el carbono al que están unidos forman un grupo carbonilo;

cada R³ se selecciona independientemente de halo, alquilo y -OR^a;

(i) h y g son cada uno 1; uno de D y D¹ es un enlace y el otro es NH; R¹ es fenilo o heteroarilo monocíclico, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con 0-3 apariciones de R^d;

entonces A no es fenilo opcionalmente sustituido con alquilo no sustituido, alcóxido no sustituido, halo, CF₃, CH₂CH₂NH₂, NO₂ o acilo;

(ii) h y g son cada uno 1; de D y D¹ es un enlace y el otro es NH; R¹ es acilo;

entonces n es 1, R³ es alquilo y R³ está conectado a W, y A no es fenilo sustituido con metilo, F, metóxido o etóxido;

y

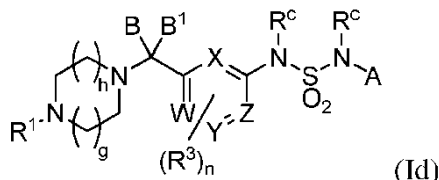
(iii) la suma de h y g es 3, D es un enlace y D¹ es NH; R¹ es o-metoxifenilo;

5 entonces A no es fenilo sustituido con alquilo no sustituido, metoxilo, etoxilo o halo;

(2) el compuesto no es N-(4-butilfenil)-N'-[3-[[4-2-(metoxifenil)-1-piperazinil]carbonil]-4-metilfenil]-sulfamida.

En otra realización, se da a conocer en el presente documento un compuesto de fórmula (Id):

10



en la que:

15 W, X, Y y Z se seleccionan cada uno independientemente de CH o N;

B y B¹ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo o cuando se toman junto con el carbono al que están unidos forman un grupo carbonilo;20 A es arilo o heteroarilo, cada uno sustituido con 0-3 apariciones de R²;R¹ se selecciona independientemente de acilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, cicloalquilalquilo, aralquilo y heteroaralquilo; cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con 0-3 apariciones de R^d;25 cada R² se selecciona independientemente de halo, hidroxilo, haloalquilo, arilo, heteroarilo, alquilo, -NR^cR^c, alquil-NR^cR^c, -OR^a, -C(O)OH, -C(O)OR^b o -C(O)NR^cR^c;30 cada R³ se selecciona independientemente de halo, haloalquilo, alquilo, alqueno, alquino, heterociclilo y -OR^a, o dos R³ adyacentes (cuando n es 2) tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un heterociclilo opcionalmente sustituido;cada R^a se selecciona independientemente de alquilo, alcoxilo, alquilalcoxilo, alquilalcoxilalcoxilo, alquil-C(O)OR^b, alquil-C(O)OR^b y haloalquilo;35 cada R^c y R^c se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo, alquil-C(O)OR^b y alqueno;cada R^b es independientemente alquilo;40 cada R^d se selecciona independientemente de halo, haloalquilo, alquilo, nitro, ciano y -OR^a, o dos R^d tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un heterociclilo opcionalmente sustituido;

n es 0, 1 ó 2;

45 h es 0, 1 ó 2;

g es 0, 1 ó 2; y

siempre que (1) cuando W, X, Y y Z son cada uno CH;

50 B y B¹ tomados junto con el carbono al que están unidos forman un grupo carbonilo;

la suma de h y g es 3;

55 D es un enlace y D¹ es NH; yR¹ es o-metoxifenilo;entonces A¹ no es fenilo sustituido con alquilo no sustituido, metoxilo, etoxilo o halo; y

60

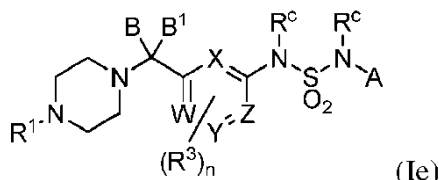
(2) el compuesto no es N-(4-butilfenil)-N'-[3-[[4-2-(metoxifenil)-1-piperazinil]carbonil]-4-metilfenil]-sulfamida.

En algunas realizaciones de fórmula (Ic) y (Id), h es 1. En algunas realizaciones, h es 2.

5 En algunas realizaciones de formulas (Ic) y (Id), g es 1. En algunas realizaciones, g es 2.

En algunas realizaciones de fórmula (Ic) y (Id), tanto h como g son 1. En algunas realizaciones, h es 1 y g es 2. En algunas realizaciones, g es 1 y h es 2.

10 En otra realización, se da a conocer en el presente documento un compuesto de fórmula (Ie):



en la que:

15 W, X, Y y Z se seleccionan cada uno independientemente de CH o N;

B y B¹ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo o cuando se toman junto con el carbono al que están unidos forman un grupo carbonilo;

20 A es arilo o heteroarilo, cada uno sustituido con 0-3 apariciones de R²;

R¹ se selecciona independientemente de acilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, cicloalquilalquilo, aralquilo y heteroaralquilo; cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con 0-3 apariciones de Rᵈ;

25 cada R² se selecciona independientemente de halo, hidroxilo, haloalquilo, arilo, heteroarilo, alquilo, -NRᶜRᶜ', alquil-NRᶜRᶜ', -ORᵃ, -C(O)OH, -C(O)ORᵇ o -C(O)NRᶜRᶜ';

30 cada R³ se selecciona independientemente de halo, haloalquilo, alquilo, alqueno, alquino, heterociclilo y -ORᵃ, o dos R³ (cuando n es 2) tomados junto con átomos de carbono adyacentes forman un heterociclilo opcionalmente sustituido;

35 cada Rᵃ se selecciona independientemente de alquilo, alcoxilo, alquilalcoxilo, alquilalcoxilalcoxilo, alquil-C(O)ORᵇ, alquil-C(O)ORᵇ y haloalquilo;

cada Rᶜ y Rᶜ' se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo, alquil-C(O)ORᵇ y alqueno;

40 cada Rᵇ es independientemente alquilo;

cada Rᵈ se selecciona independientemente de halo, haloalquilo, alquilo, nitro, ciano y -ORᵃ, o dos Rᵈ tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un heterociclilo opcionalmente sustituido;

n es 0, 1 ó 2; y

45 siempre que el compuesto no sea N-(4-butilfenil)-N'-[3-[[4-2-(metoxifenil)-1-piperazinil]carbonil]-4-metilfenil]-sulfamida.

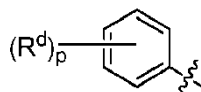
50 En algunas realizaciones de formulas (Ic), (Id), (Ie) y (III), R¹ se selecciona independientemente de acilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, cicloalquilalquilo, aralquilo y heteroaralquilo; cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con 0-3 apariciones de Rᵈ.

55 En algunas realizaciones, R¹ es acilo. En un aspecto particular de esta realización, R¹ es una cetona (por ejemplo, fenilcarbonilo o bencilcarbonilo). En otro aspecto particular de esta realización, R¹ es un éster (por ejemplo, -C(O)Obencilo, -C(O)Oisobutilo o -C(O)Oisopropilo).

En algunas realizaciones de formulas (Ic), (Id) y (Ie), R¹ es arilo (por ejemplo, monocíclico). En un aspecto de estas realizaciones, R¹ es arilo monocíclico de 5-8 miembros (por ejemplo, fenilo). En otro aspecto de estas realizaciones, R¹ es fenilo opcionalmente sustituido.

60

En algunas realizaciones de formulas (Ic), (Id) y (Ie), R^1 es fenilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R^1 está representado por la siguiente estructura:



en la que p es 0, 1 ó 2;

y cada R^d se selecciona independientemente de halo, haloalquilo, alquilo, arilo, $-OR^a$ en el que R^a es tal como se definió anteriormente.

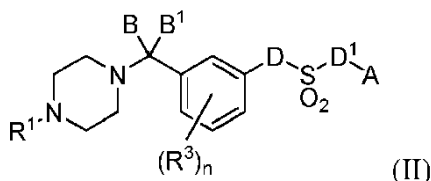
En un aspecto de estas realizaciones, p es 0. En otro aspecto de estas realizaciones, p es 1. En otro aspecto de estas realizaciones, R^d está sustituido en orto. En otro aspecto de estas realizaciones, R^d está sustituido en meta. En otro aspecto de estas realizaciones, R^d está sustituido en para. En otro aspecto de estas realizaciones, R^d es halo (por ejemplo, flúor, cloro o bromo). En otro aspecto de estas realizaciones, R^d es arilo (por ejemplo, fenilo). En otro aspecto de estas realizaciones, R^d es $-OR^a$. En un aspecto adicional de estas realizaciones, R^a es alquilo (por ejemplo, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, isobutilo, metilciclopropilo). En otro aspecto de estas realizaciones, R^a es arilo (por ejemplo, fenilo). En otro aspecto de estas realizaciones, R^a es aralquilo (por ejemplo, bencilo o 2-feniletilo).

En otro aspecto de estas realizaciones, p es 2. En otro aspecto de estas realizaciones, los dos R^d están sustituidos en orto y meta. En otro aspecto de estas realizaciones, los dos R^d están sustituidos en orto y para. En otro aspecto de estas realizaciones, los dos R^d están sustituidos en meta y para. En otro aspecto de estas realizaciones, ambos R^d son alquilo (por ejemplo, metilo).

En algunas realizaciones de formulas (Ic), (Id) y (Ie), R^1 es heteroarilo (por ejemplo, heteroarilo monocíclico que contiene N o heteroarilo bicíclico que contiene N). En algunos aspectos de estas realizaciones, R^1 es un heteroarilo monocíclico de 5-8 miembros (por ejemplo, piridilo, pirimidilo o pirazilo). En algunos aspectos de estas realizaciones, R^1 es piridilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 4-trifluorometil-6-cloro-2-piridilo o 2-metoxi-3-piridil), pirimidilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, 2-pirimidilo o 5-pirimidil) o pirazinilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, 2-pirazinilo). En algunos aspectos de estas realizaciones, R^1 es tiazolilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, 2-tiazolilo). En algunos aspectos de estas realizaciones, R^1 es un heteroarilo bicíclico de 8-12 miembros. En algunos aspectos de estas realizaciones, R^1 es pirrolo[2,3-*b*]piridilo (por ejemplo, 4-pirrolo[2,3-*b*]piridilo). En algunos aspectos de estas realizaciones, R^1 es pirimidilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, 2-pirimidilo). En algunos aspectos de estas realizaciones, R^1 es 4-cloro-2-pirimidilo. En algunos aspectos de estas realizaciones, R^1 es pirazinilo opcionalmente sustituido.

En algunas realizaciones de formulas (Ic), (Id) y (Ie), R^1 es aralquilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, bencilo, feniletilo, 2-feniletilo, 2-etilbencilo, 2-metilbencilo, 3-metilbencilo, 2,4,5-trimetilbencilo, 2,3,4-trimetilbencilo, 2-fenilpropilo o 3-fenilpropilo). En algunas realizaciones, R^1 es heteroaralquilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, metil-piridilo o metilpirimidilo).

En otra realización, se da a conocer en el presente documento un compuesto de fórmula (II):



en la que:

B y B^1 se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo o cuando se toman junto con el carbono al que están unidos forman un grupo carbonilo;

D y D^1 se seleccionan independientemente de un enlace o NR^c ;

A es arilo o heteroarilo, cada uno sustituido con 0-3 apariciones de R^2 ;

R^1 se selecciona independientemente de cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo; cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con 0-3 apariciones de R^d ;

cada R^2 se selecciona independientemente de halo, hidroxilo, haloalquilo, arilo, heteroarilo, alquilo, $-NR^cR^c$, alquil- NR^cR^c , $-OR^a$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^b$ o $-C(O)NR^cR^c$;

cada R^3 se selecciona independientemente de halo, haloalquilo, alquilo y $-OR^a$, o dos R^3 adyacentes (cuando n es 2) tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un heterociclilo opcionalmente sustituido;

5 cada R^a se selecciona independientemente de alquilo, alcoxilo, alquilalcoxilo, alquilalcoxilalcoxilo, alquil-C(O)OR^b, alquil-C(O)OR^b y haloalquilo;

cada R^c y R^c se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo, alquil-C(O)OR^b y alqueno;

10 cada R^b es independientemente alquilo;

cada R^d se selecciona independientemente de halo, haloalquilo, alquilo, nitro, ciano y $-OR^a$, o dos R^d tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un heterociclilo opcionalmente sustituido;

15 n es 0, 1 ó 2; y

siempre que cuando B y B¹ tomados junto con el carbono al que están unidos forman un grupo carbonilo;

cada R^3 se selecciona independientemente de halo, alquilo y $-OR^a$;

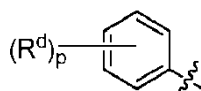
20 uno de D y D¹ es un enlace y el otro es NH; y

R^1 es fenilo o heteroarilo monocíclico, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con 0-3 apariciones de R^d ;

25 entonces A no es fenilo opcionalmente sustituido con alquilo no sustituido, alcoxilo no sustituido, halo, CF₃, CH₂CH₂NH₂, NO₂ o acilo.

30 En algunas realizaciones de fórmula (II), R^1 es arilo. En un aspecto de estas realizaciones, R^1 es arilo monocíclico de 5-8 miembros (por ejemplo, fenilo). En otro aspecto de estas realizaciones, R^1 es fenilo opcionalmente sustituido.

En algunas realizaciones, R^1 es fenilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R^1 está representado por la siguiente estructura:



35 en la que p es 0, 1 ó 2;

40 y cada R^d se selecciona independientemente de halo, haloalquilo, alquilo, arilo, $-OR^a$ en el que R^a es tal como se definió anteriormente.

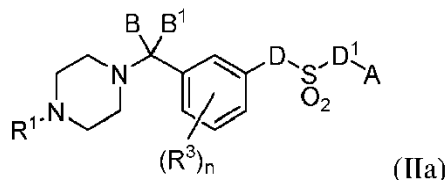
45 En un aspecto de estas realizaciones, p es 0. En otro aspecto de estas realizaciones, p es 1. En otro aspecto de estas realizaciones, R^d está sustituido en orto. En otro aspecto de estas realizaciones, R^d está sustituido en meta. En otro aspecto de estas realizaciones, R^d está sustituido en para. En otro aspecto de estas realizaciones, R^d es halo (por ejemplo, flúor, cloro o bromo). En otro aspecto de estas realizaciones, R^d es arilo (por ejemplo, fenilo). En otro aspecto de estas realizaciones, R^d es $-OR^a$. En un aspecto adicional de estas realizaciones, R^a es alquilo (por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, isobutilo, metilciclopropilo). En aún otro aspecto de estas realizaciones, R^a es arilo (por ejemplo, fenilo). En otro aspecto de estas realizaciones, R^a es aralquilo (por ejemplo, bencilo o 2-feniletilo).

50 En otro aspecto de estas realizaciones, p es 2. En otro aspecto de estas realizaciones, los dos R^d están sustituidos en orto y meta. En otro aspecto de estas realizaciones, los dos R^d están sustituidos en orto y para. En otro aspecto de estas realizaciones, los dos R^d están sustituidos en meta y para. En otro aspecto de estas realizaciones, ambos R^d son alquilo (por ejemplo, metilo).

55 En algunas realizaciones de fórmula (II), R^1 es heteroarilo (por ejemplo, heteroarilo monocíclico que contiene N o heteroarilo bicíclico que contiene N). En algunos aspectos de estas realizaciones, R^1 es un heteroarilo monocíclico de 5-8 miembros (por ejemplo, piridilo, pirimidilo o pirizilo). En algunos aspectos de estas realizaciones, R^1 es piridilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 4-trifluorometil-6-cloro-2-piridilo o 2-metoxi-3-piridilo), pirimidilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, 2-pirimidilo o 5-pirimidilo) o pirizinilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, 2-pirazinilo). En algunos aspectos de estas realizaciones, R^1 es tiazolilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, 2-tiazolilo). En algunos aspectos de estas realizaciones, R^1 es un heteroarilo bicíclico de 8-12 miembros. En algunos aspectos de estas realizaciones, R^1 es pirrolo[2,3-b]piridilo (por ejemplo, 4-pirrolo[2,3-b]piridilo). En algunos aspectos de estas realizaciones, R^1 es pirimidilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, 2-

pirimidilo). En algunos aspectos de estas realizaciones, R^1 es 4-cloro-2-pirimidilo. En algunos aspectos de estas realizaciones, R^1 es pirazinilo opcionalmente sustituido.

En otra realización, se da a conocer en el presente documento un compuesto de fórmula (IIa):



en la que:

B y B^1 se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo o cuando se toman junto con el carbono al que están unidos forman un grupo carbonilo;

D y D^1 se seleccionan independientemente de un enlace o NR^c ;

A es arilo o heteroarilo, cada uno sustituido con 0-3 apariciones de R^2 ;

R^1 se selecciona independientemente de heterociclilalquilo, cicloalquilalquilo, aralquilo y heteroaralquilo; cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con 0-3 apariciones de R^d ;

cada R^2 se selecciona independientemente de halo, hidroxilo, haloalquilo, arilo, heteroarilo, alquilo, $-NR^cR^c$, alquil- NR^cR^c , $-OR^a$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^b$ o $-C(O)NR^cR^c$;

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

cada R^a se selecciona independientemente de alquilo, alcoxilo, alquilalcoxilo, alquilalcoxilalcoxilo, alquil- $C(O)OR^b$, alquil- $C(O)OR^b$ y haloalquilo;

cada R^c y R^c se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo, alquil- $C(O)OR^b$ y alqueno;

cada R^b es independientemente alquilo;

cada R^d se selecciona independientemente de halo, haloalquilo, alquilo, nitro, ciano y $-OR^a$, o dos R^d tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un heterociclilo opcionalmente sustituido;

n es 0, 1 ó 2.

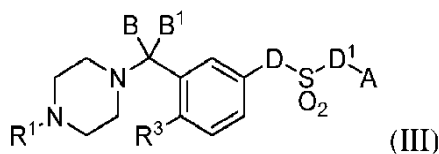
En algunas realizaciones de fórmula (IIa), R^1 es aralquilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, bencilo, feniletilo, 2-feniletilo, 2-etilbencilo, 2-metilbencilo, 3-metilbencilo, 2,4,5-trimetilbencilo, 2,3,4-trimetilbencilo, 2-fenilpropilo o 3-fenilpropilo). En algunas realizaciones, R^1 es heteroaralquilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, metil-piridilo o metil-pirimidilo).

En algunas realizaciones de formulas (Ic), (Id), (Ie), (II) y (IIa), n es 0. En algunas realizaciones, n es 1. En algunas realizaciones n es 1 y R^3 está situado en W.

En algunas realizaciones de formulas (Ic), (Id), (Ie), (II) y (IIa), R^3 es alquilo (por ejemplo, metilo o etilo). En algunas realizaciones, R^3 es halo (por ejemplo, flúor, bromo o cloro). En algunas realizaciones, R^3 es haloalquilo (por ejemplo, trifluorometilo). En algunas realizaciones, R^3 es alqueno (por ejemplo, vinilo). En algunas realizaciones, R^3 es alquino (por ejemplo, propinilo). En algunas realizaciones, R^3 es heterociclilo (por ejemplo, morfolinilo o pirrolidinilo).

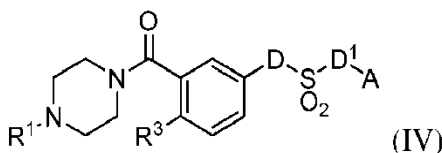
En algunas realizaciones de formulas (Ic), (Id), (Ie), (II) y (IIa), n es 2. En algunas realizaciones, n es 2 y un R^3 está situado en W y el otro R^3 está situado en Y. En un aspecto de esta realización, dos R^3 adyacentes se toman junto con los átomos de carbono a los que están unidos para formar un anillo de heterociclilo (por ejemplo, 1,4-dioxano o morfolina).

En otra realización, se da a conocer en el presente documento es un compuesto de fórmula (III):



en la que:

- 5 B y B¹ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo o cuando se toman junto con el carbono al que están unidos forman un grupo carbonilo;
- D y D¹ se seleccionan independientemente de un enlace o NR^c;
- 10 A es arilo o heteroarilo, cada uno sustituido con 0-3 apariciones de R²;
- R¹ se selecciona independientemente de acilo, opcionalmente sustituido con 0-3 apariciones de R^d;
- 15 cada R² se selecciona independientemente de halo, hidroxilo, haloalquilo, arilo, heteroarilo, alquilo, -NR^cR^{c'}, alquil-NR^cR^{c'}, -OR^a, -C(O)OH, -C(O)OR^b o -C(O)NR^cR^{c'};
- R³ es halo, haloalquilo, alquilo o -OR^a;
- 20 cada R^a se selecciona independientemente de alquilo y haloalquilo;
- cada R^c y R^{c'} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo y alqueno;
- cada R^b es independientemente alquilo;
- 25 cada R^d se selecciona independientemente de halo, haloalquilo, alquilo, nitro, ciano y -OR^a, o dos R^d tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un heterociclilo opcionalmente sustituido; y
- siempre que cuando B y B¹ tomados junto con el carbono que están unidos forman un grupo carbonilo; D y D¹ es un enlace y el otro es NH;
- 30 entonces A no es fenilo sustituido con metilo, flúor, metoxilo o etoxilo.
- En algunas realizaciones de formulas (Ic), (Id), (Ie), (II), (IIa) y (III), B y B¹ se toman junto con el carbono al que están unidos para formar un grupo carbonilo.
- 35 En algunas realizaciones de fórmula (III), R³ es alquilo (por ejemplo, metilo o etilo). En algunas realizaciones, R³ es halo (por ejemplo, flúor, bromo o cloro). En algunas realizaciones, R³ es haloalquilo (por ejemplo, trifluorometilo). En algunas realizaciones, R³ es alqueno (por ejemplo, vinilo). En algunas realizaciones, R³ es alquino (por ejemplo, propinilo). En algunas realizaciones, R³ es heterociclilo (por ejemplo, morfolinilo o pirrolidinilo).
- 40 En algunas realizaciones, R¹ es acilo. En un aspecto particular de esta realización, R¹ es una cetona (por ejemplo, fenilcarbonilo o bencilcarbonilo). En otro aspecto particular de esta realización, R¹ es un éster (por ejemplo, -C(O)Obencilo, -C(O)Oisobutilo o -C(O)Oisopropilo).
- 45 En otra realización, se da a conocer en el presente documento un compuesto de fórmula (IV):



en la que:

- 50 D y D¹ se seleccionan independientemente de un enlace o NR^c;
- A es arilo o heteroarilo, cada uno sustituido con 0-3 apariciones de R²;
- 55 R¹ se selecciona independientemente de heterociclilalquilo, cicloalquilalquilo, aralquilo y heteroaralquilo; cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con 0-3 apariciones de R^d;

cada R^2 se selecciona independientemente de halo, hidroxilo, haloalquilo, arilo, heteroarilo, alquilo, $-NR^cR^c$, alquil- NR^cR^c , $-OR^a$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^b$ o $-C(O)NR^cR^c$;

R^3 es alquilo;

cada R^a se selecciona independientemente de alquilo y haloalquilo;

cada R^c y R^c se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo y alqueno;

cada R^b es independientemente alquilo;

cada R^d se selecciona independientemente de halo, haloalquilo, alquilo, nitro, ciano y $-OR^a$, o dos R^d tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un heterociclilo opcionalmente sustituido; y

siempre que cuando D es un enlace y D^1 es NH, entonces A no es fenilo sustituido con metilo o metoxilo.

En algunas realizaciones de fórmula (Ic), (II), (IIa), (III) y (IV), D y D^1 son ambos NR^c . En algunas realizaciones, uno de D y D^1 es un enlace y el otro de D y D^1 es NR^c . En algunas realizaciones, D es NR^c y D^1 es un enlace. En algunas realizaciones, D es un enlace y D^1 es NR^c . En un aspecto de estas realizaciones, R^c es alquilo (por ejemplo, metilo o etilo). En otro aspecto de estas realizaciones, R^c es hidrógeno (H). En otro aspecto de estas realizaciones, R^c es alqueno (por ejemplo, alilo).

En algunas realizaciones de fórmula (Ic), (Id), (Ie), (II), (IIa), (III) y (IV), A está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 apariciones de R^2 , en el que cada R^2 se selecciona independientemente de halo, hidroxilo, haloalquilo, arilo, heteroarilo, alquilo, $-NR^cR^c$, alquil- NR^cR^c , $-OR^a$, $-COOH$, $-COOR^b$ o $-CONR^cR^c$.

En algunas realizaciones de fórmula (Ic), (Id), (Ie), (II), (IIa), (III) y (IV), A es arilo. En un aspecto de estas realizaciones, A es fenilo opcionalmente sustituido con 1 ó 2 apariciones de R^2 , en el que cada R^2 se selecciona independientemente de halo, haloalquilo, arilo, heteroarilo, alquilo (por ejemplo, alquilo C_1-C_4), $-OR^a$, $-COOR^b$ o $-CONR^cR^c$. En un aspecto más particular de estas realizaciones, A es fenilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, fenilo, para-tolilo, p-etilfenilo, orto-n-propilfenilo, para-n-propilfenilo, para-isopropilfenilo, para-n-butilfenilo, para-t-butilfenilo, para-sec-butilfenilo, orto-anisililo, para-anisililo, meta-etoxifenilo, para-etoxifenilo, para-propoxifenilo, meta-isopropoxifenilo, para-butoxifenilo, para-(ciclopropilmetoxi)fenilo, orto-fluorofenilo, para-clorofenilo, para-fluoro-orto-metilfenilo, para-metilsulfonilbenceno, 2,5-dimetoxi-5-clorofenilo, para-etilpirrolidinilfenilo, para-propilaminofenilo).

En algunas realizaciones de fórmula (Ic), (Id), (Ie), (II), (IIa), (III) y (IV), A es fenilo sustituido con 1 aparición de R^2 . En algunos aspectos de estas realizaciones, R^2 es alquilo (por ejemplo, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *t*-butilo o sec-butilo). En algunos aspectos de estas realizaciones, R^2 es halo. En otro aspecto de estas realizaciones, R^2 es flúor (F). En aún otro aspecto de estas realizaciones, R^2 es bromo (Br). En aún otro aspecto de estas realizaciones, R^2 es cloro (Cl). En otro aspecto de estas realizaciones, R^2 es alquil- NR^cR^c (por ejemplo, etil- NR^cR^c). En un aspecto adicional de estas realizaciones, R^c y R^c son alquilo (por ejemplo, metilo). En otro aspecto de estas realizaciones, R^2 es aralquilo (por ejemplo, bencilo o 2-feniletilo). En algunas realizaciones, R^2 es NR^cR^c . En un aspecto de esta realización, R^c y R^c son alquilo (por ejemplo, metilo). En algunas realizaciones, R^2 es $-OR^a$. En algunos aspectos de esta realización, R^a es alquilo (por ejemplo, metilo, *n*-etilo, propilo, isopropilo, *n*-butilo o metilciclopropilo). En otro aspecto de esta realización, R^a es alquilcoxilo (por ejemplo, metilmetoxilo). En otro aspecto de esta realización, R^a es alquilcoxilcoxilo (por ejemplo, metiletiloxilmetoxilo). En otro aspecto de esta realización, R^a es alquil- $C(O)OR^b$ (por ejemplo, metil- $C(O)OR^b$ o etil-1- $C(O)OR^b$). En otro aspecto de esta realización, R^b es etilo.

En algunas realizaciones, A es fenilo sustituido con 2 apariciones de R^2 . En algunas realizaciones, ambos R^2 son halo (por ejemplo, flúor o cloro). En algunas realizaciones, ambos R^2 son alquilo (por ejemplo, metilo). En algunas realizaciones, ambos R^2 son $-OR^a$. En algunas realizaciones, un R^2 es halo y el otro es $-OR^a$. En algunas realizaciones, un R^2 es bromo (Br) y el otro es $-OR^a$. En algunas realizaciones, un R^2 es cloro (Cl) y el otro es $-OR^a$. En algunas realizaciones, un R^2 es flúor (F) y el otro es $-OR^a$. En algunas realizaciones, R^a es alquilo (por ejemplo, metilo o etilo). En algunas realizaciones, un R^2 es alquilo (por ejemplo, *n*-butil) y el otro R^2 es $-COOH$. En algunas realizaciones, un R^2 es hidroxilo y un R^2 es $-OR^a$. En algún aspecto de estas realizaciones, R^a es alquilo (por ejemplo, metilo). En algunas realizaciones, un R^2 es alquilo (por ejemplo, *n*-butilo) y un R^2 es $-NR^cR^c$. En un aspecto de esta realización, R^c y R^c es alquilo (por ejemplo, metilo).

En algunas realizaciones de fórmula (Ic), (Id), (Ie), (II), (IIa), (III) y (IV), A es fenilo sustituido con 3 apariciones de R^2 . En un aspecto de esta realización, dos R^2 son alquilo (por ejemplo, metilo) y uno es $-OR^a$. En un aspecto de esta realización, R^a es alquilo (por ejemplo, *n*-butilo).

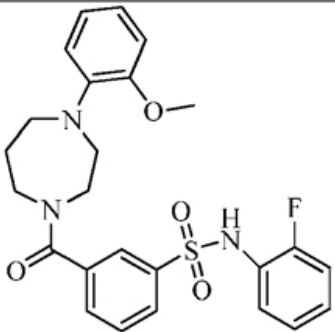
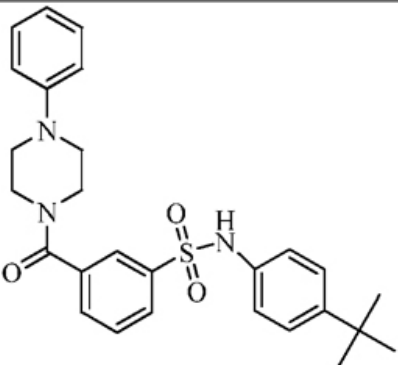
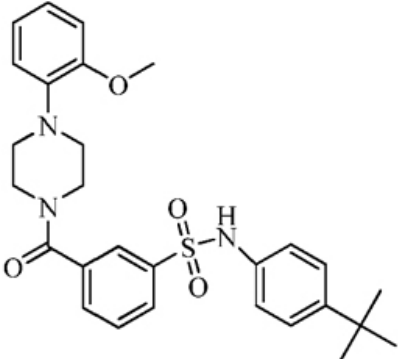
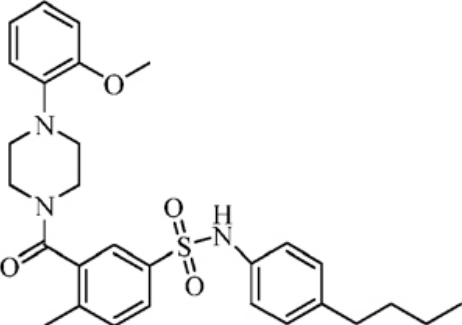
En algunas realizaciones de fórmula (IV), R^3 es alquilo (por ejemplo, metilo o etilo). En algunas realizaciones, R^3 es halo (por ejemplo, flúor, bromo o cloro). En algunas realizaciones, R^3 es haloalquilo (por ejemplo, trifluorometilo). En

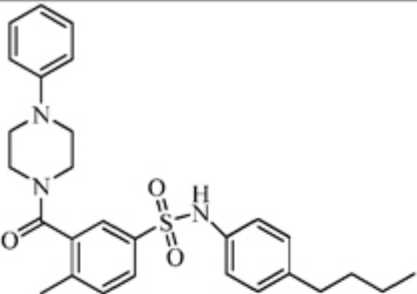
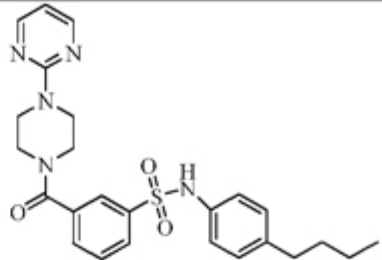
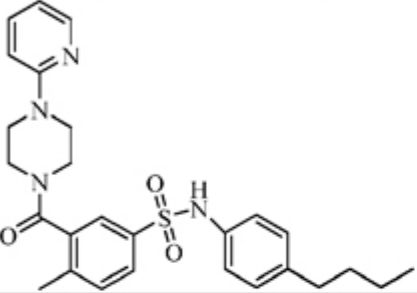
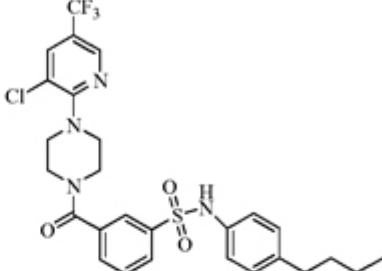
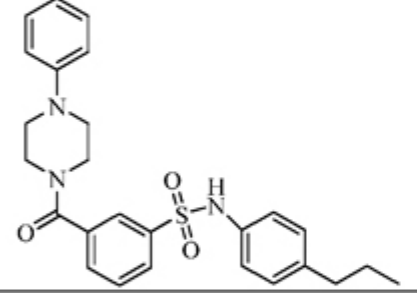
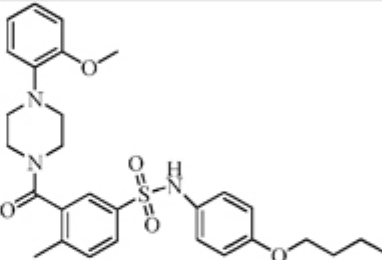
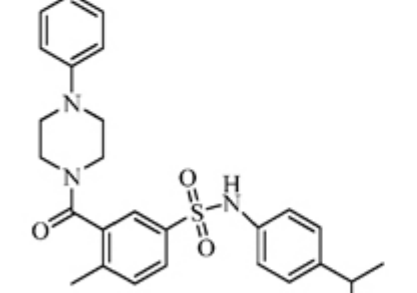
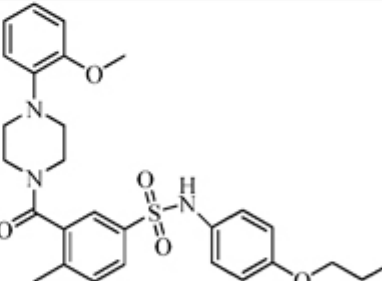
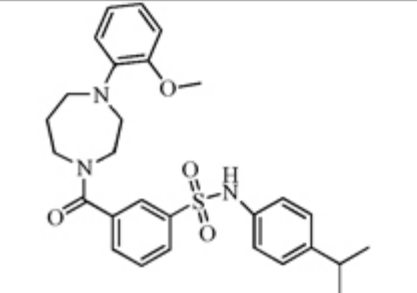
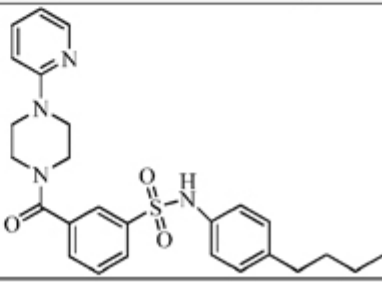
algunas realizaciones, R^3 es alqueno (por ejemplo, vinilo). En algunas realizaciones, R^3 es alquino (por ejemplo, propino). En algunas realizaciones, R^3 es heterociclo (por ejemplo, morfolino o pirrolidino).

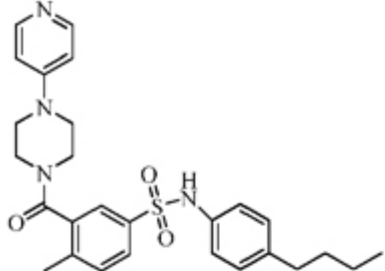
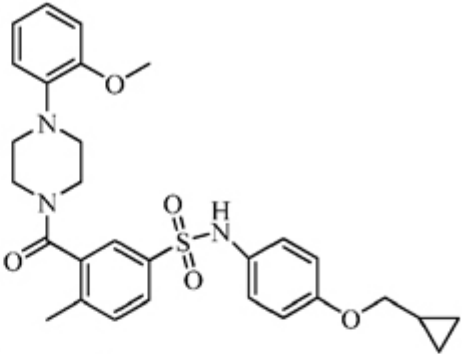
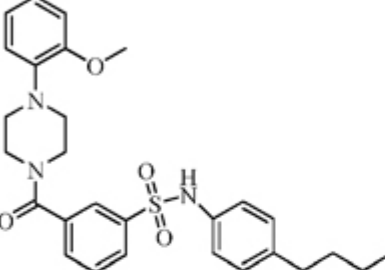
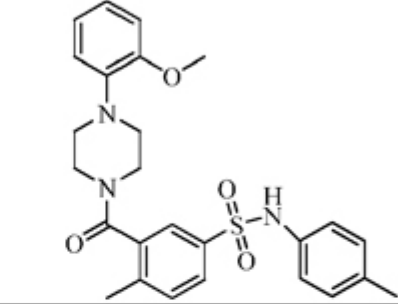
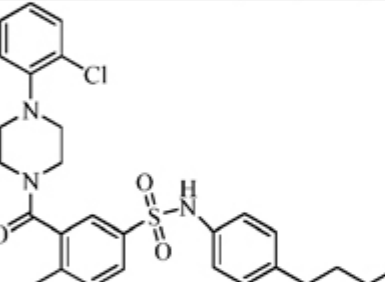
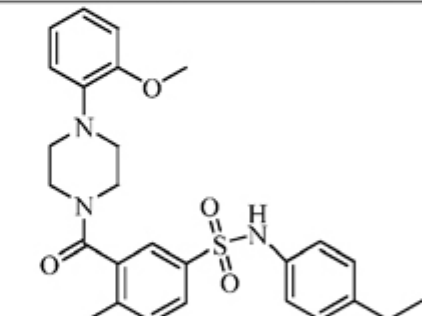
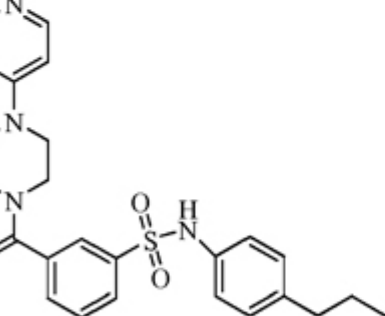
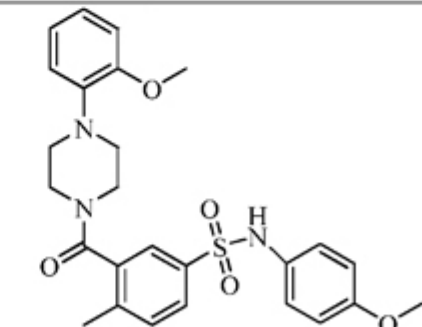
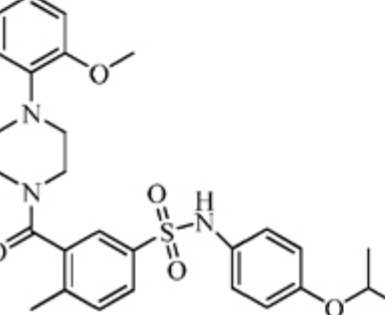
En algunas realizaciones de fórmula (IV), R^1 es aralkilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, bencilo, feniletilo, 2-feniletilo, 2-etilbencilo, 2-metilbencilo, 3-metilbencilo, 2,4,5-trimetilbencilo, 2,3,4-trimetilbencilo, 2-fenilpropilo o 3-fenilpropilo). En algunas realizaciones, R^1 es heteroaralkilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, metil-piridilo o metil-pirimidilo).

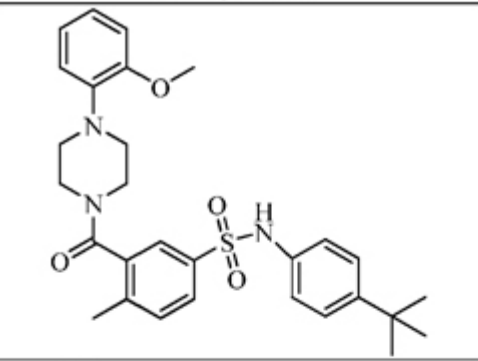
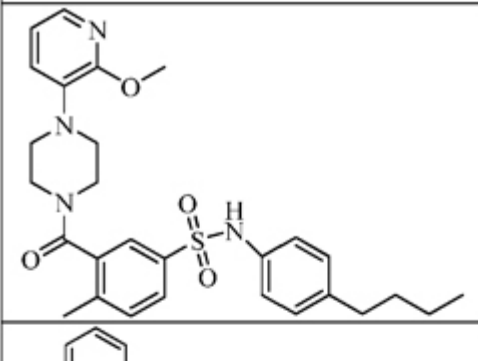
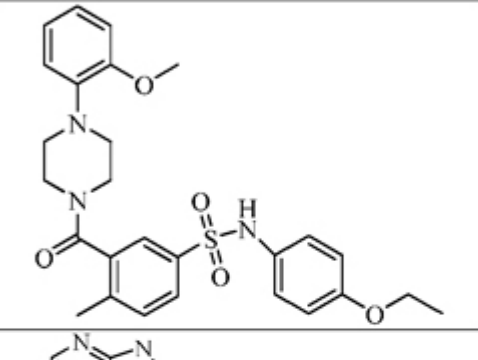
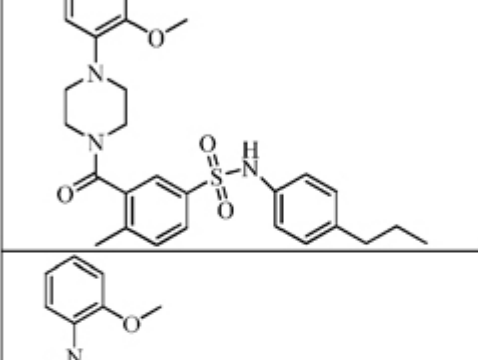
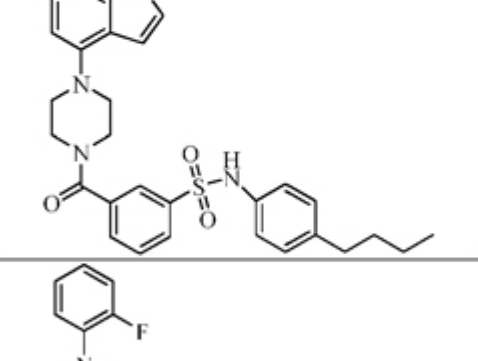
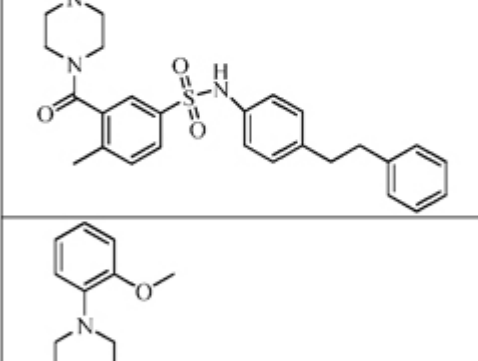
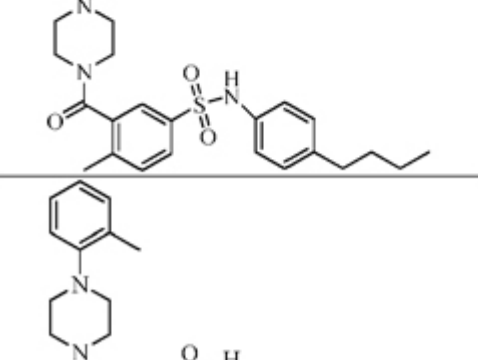
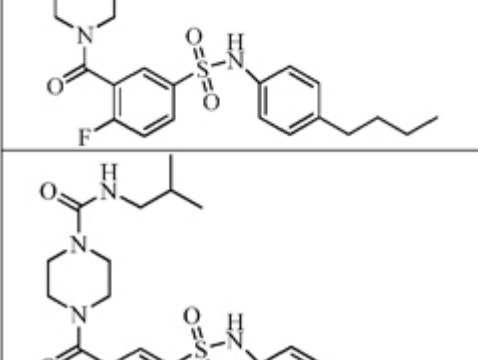
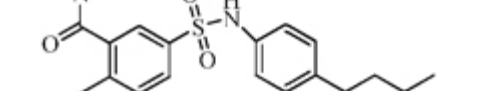
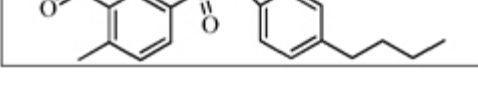
En la tabla 1 se muestran compuestos a modo de ejemplo. Un compuesto descrito en el presente documento puede ser un inhibidor de IDH1m. Por simplicidad, la actividad inhibidora de estos compuestos se representa como CI_{50} (tal como se mide en un ensayo similar a uno descrito en el ejemplo 1) en la tabla a continuación y a lo largo de toda la solicitud. Tal como se muestra en la tabla 1, A se refiere a un inhibidor de IDH1m con una $CI_{50} < 1 \mu M$. B se refiere a un inhibidor de IDH1m con una CI_{50} de entre $1 \mu M$ y $50 \mu M$. C se refiere a un inhibidor de IDH1m con una CI_{50} mayor de $50 \mu M$. D se refiere a un compuesto en el que una CI_{50} no está disponible.

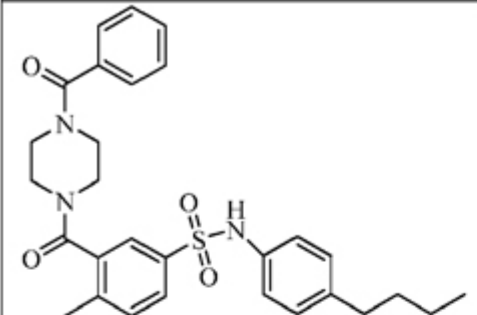
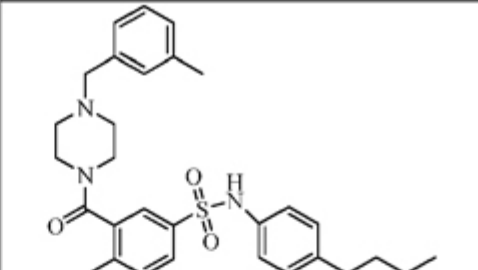
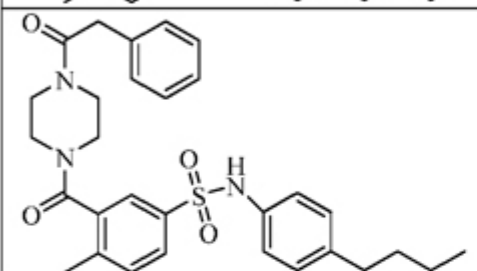
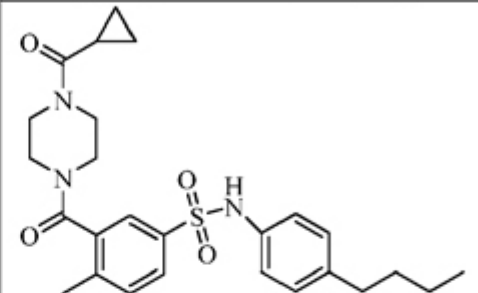
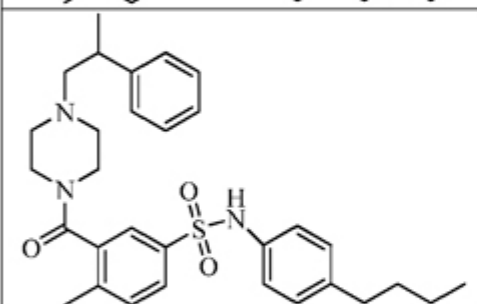
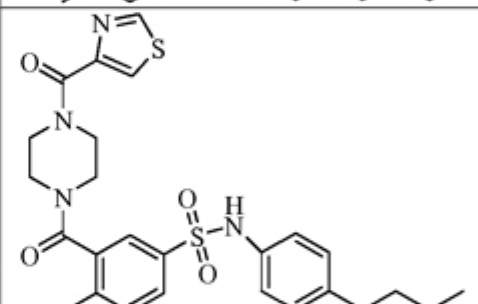
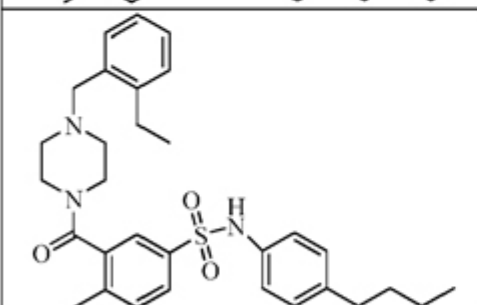
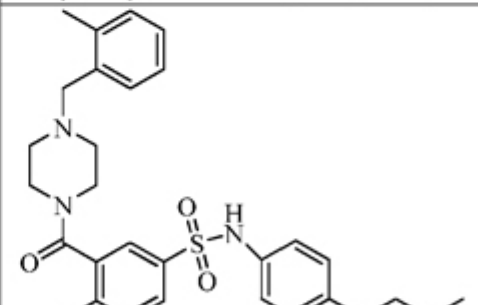
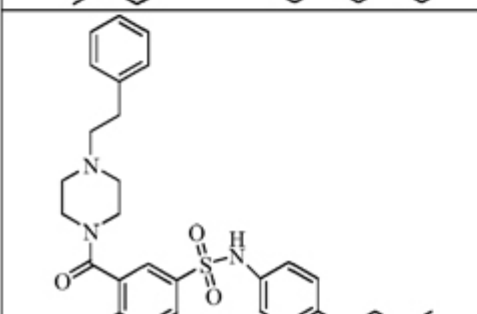
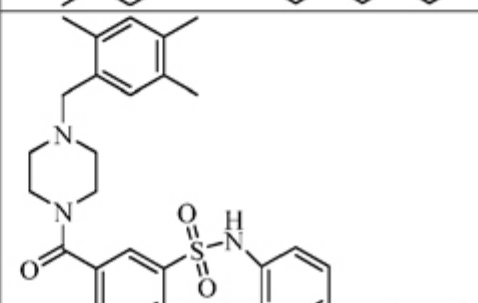
Tabla 1

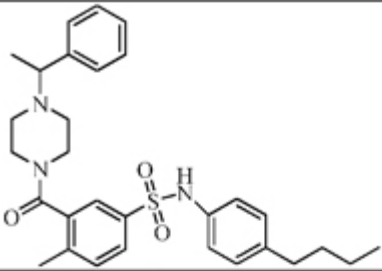
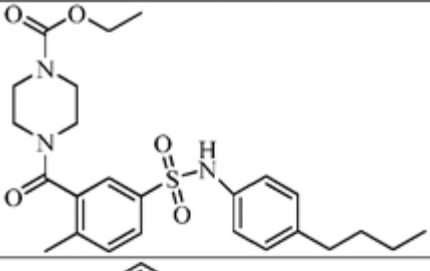
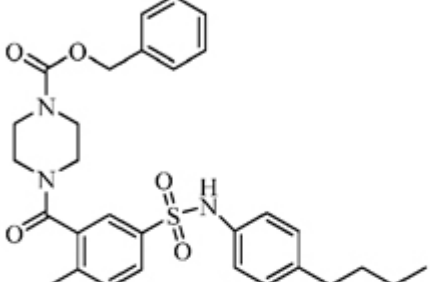
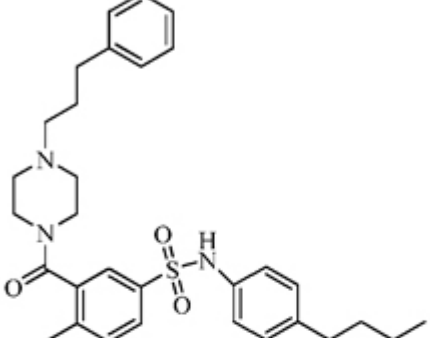
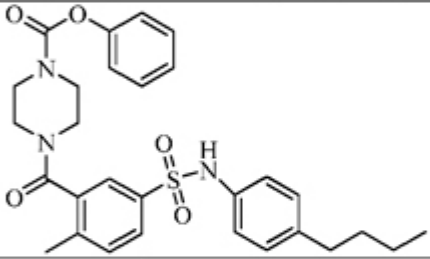
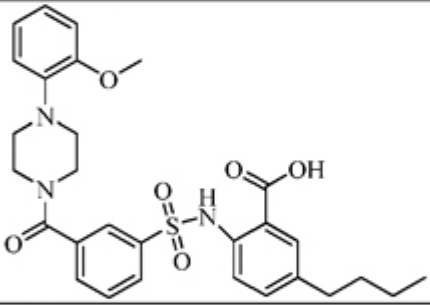
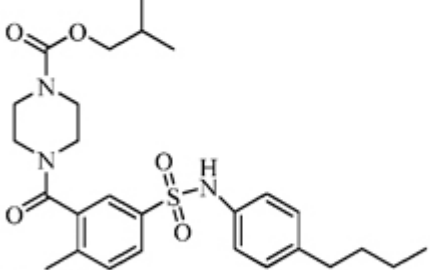
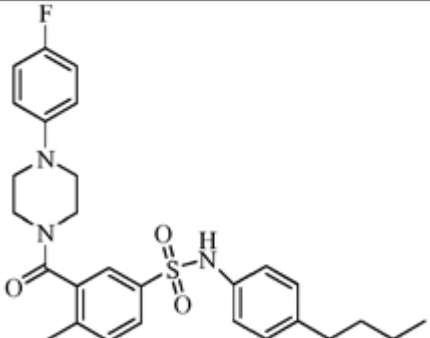
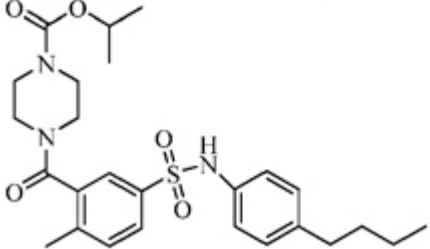
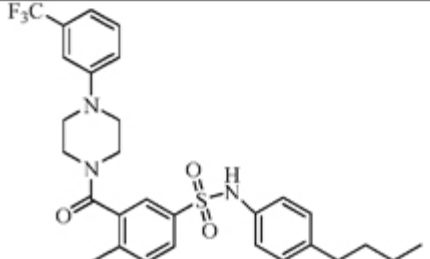
Compuesto	CI_{50}	Compuesto	CI_{50}
	B		B
	B		A

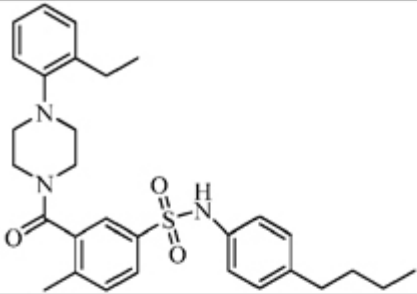
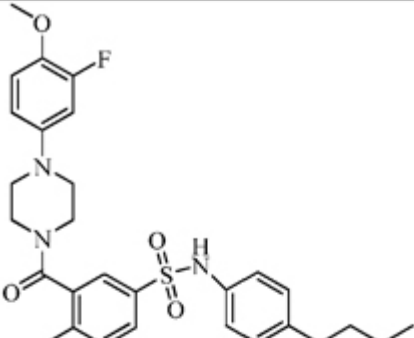
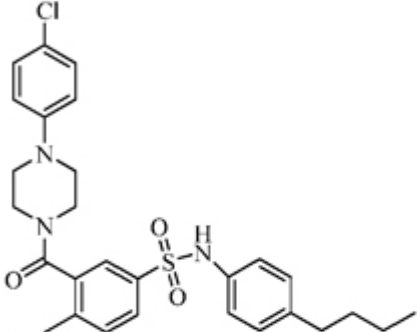
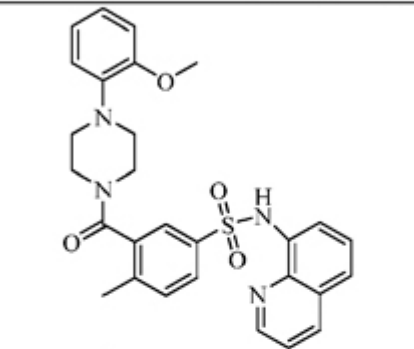
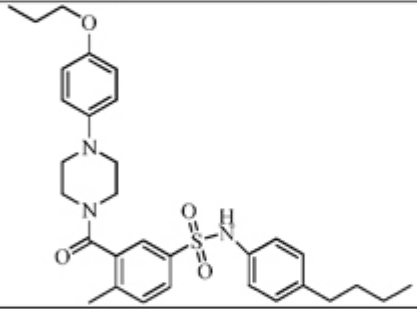
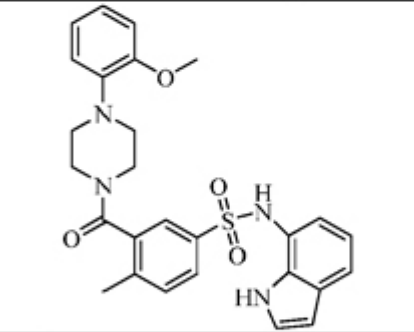
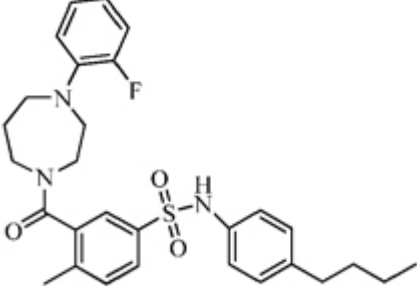
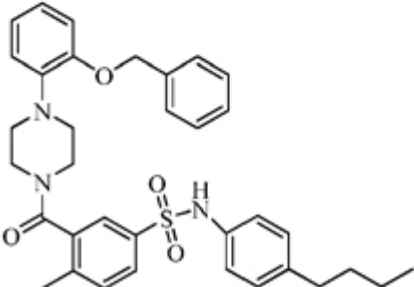
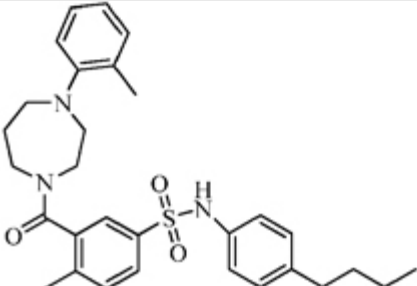
Compuesto	Cl ₅₀	Compuesto	Cl ₅₀
	B		B
	B		B
	B		B
	B		B
	B		B

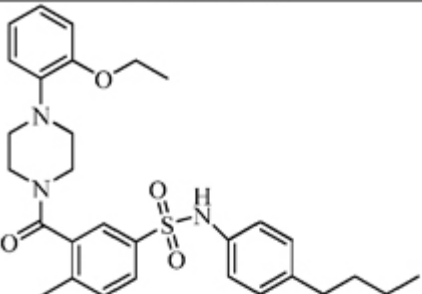
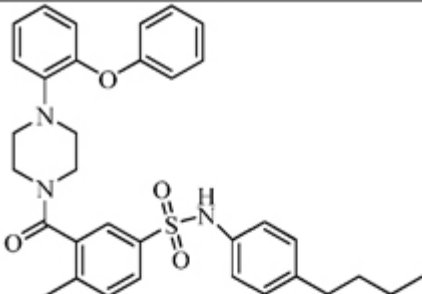
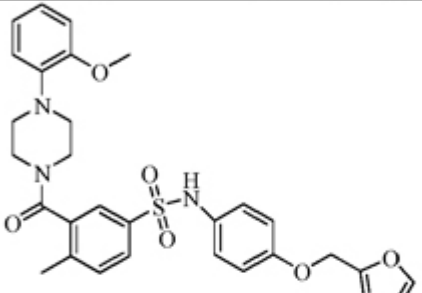
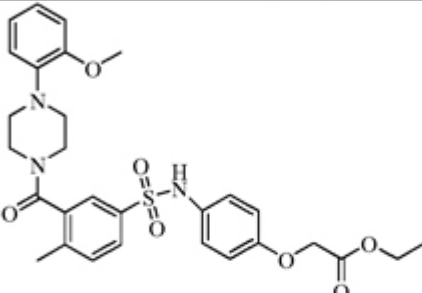
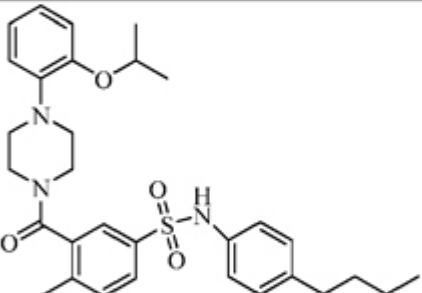
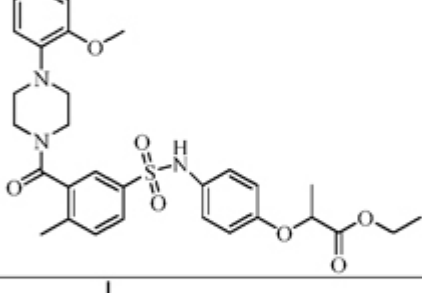
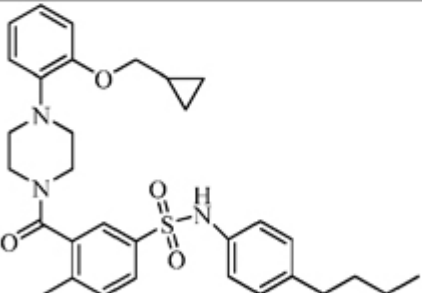
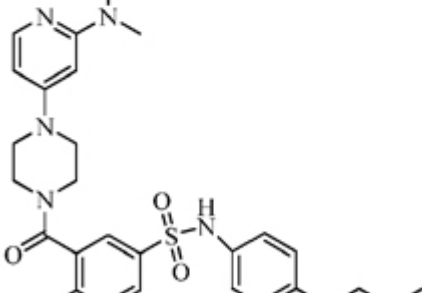
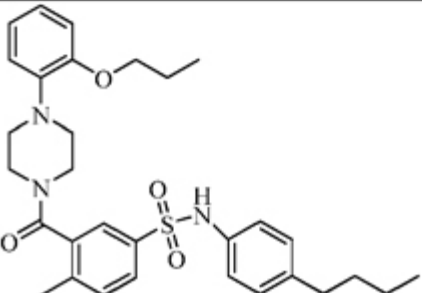
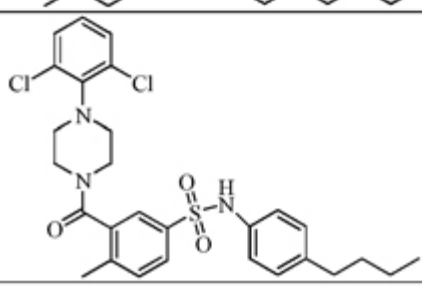
Compuesto	Cl ₅₀	Compuesto	Cl ₅₀
	B		B
	B		B
	A		B
	B		B
	B		

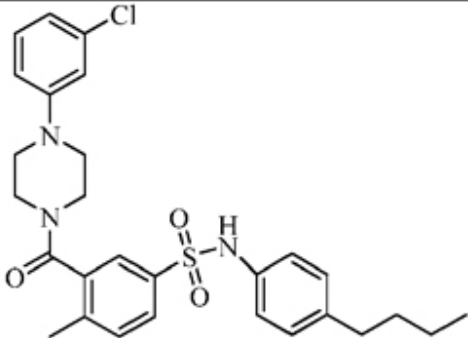
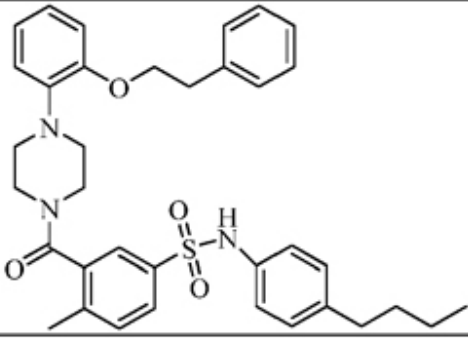
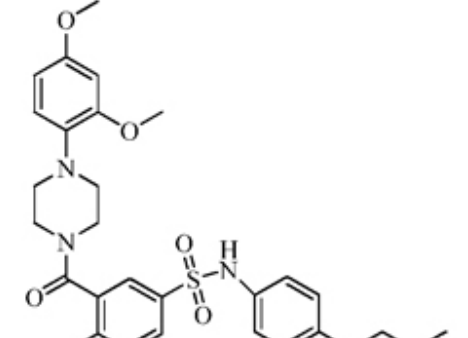
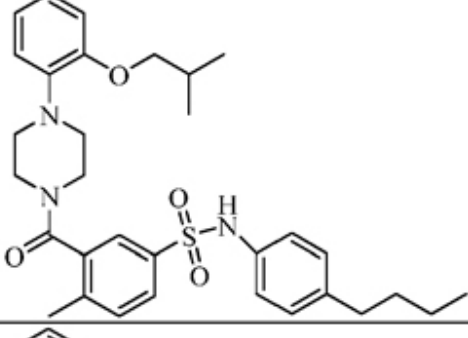
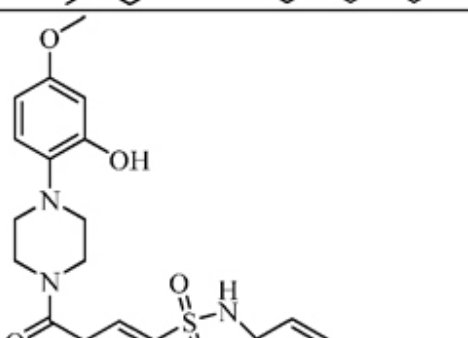
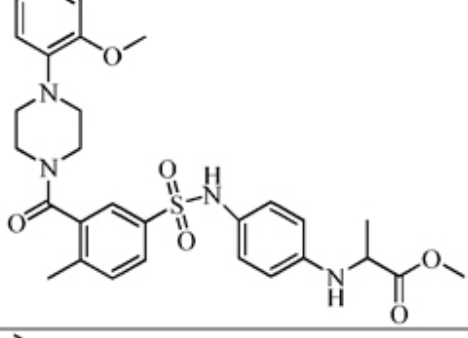
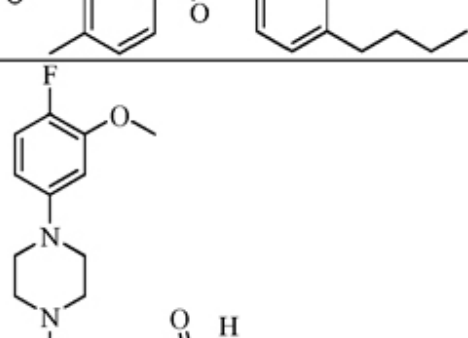
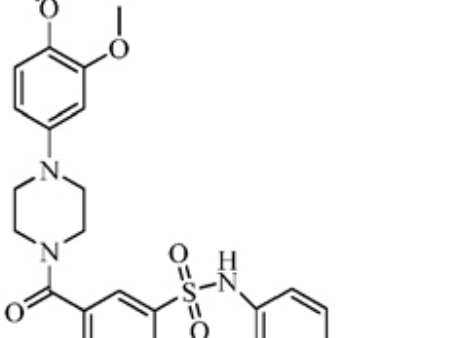
Compuesto	Cl ₅₀	Compuesto	Cl ₅₀
	B		B
	B		B
	B		B
	B		B
	A		B

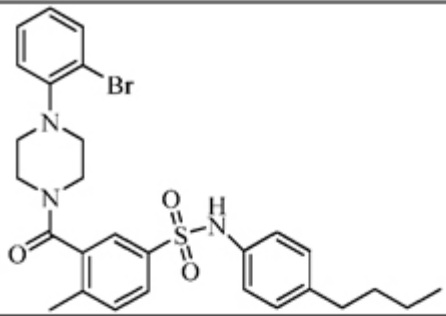
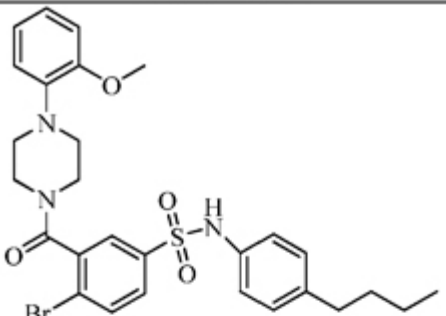
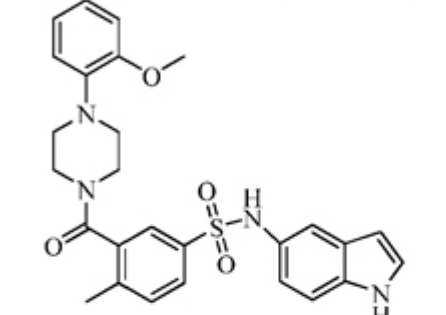
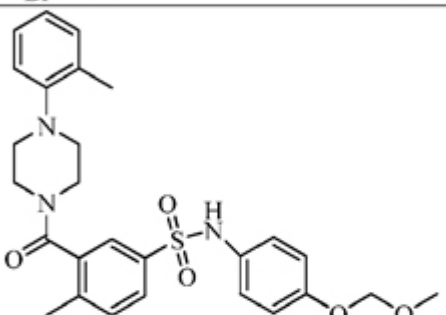
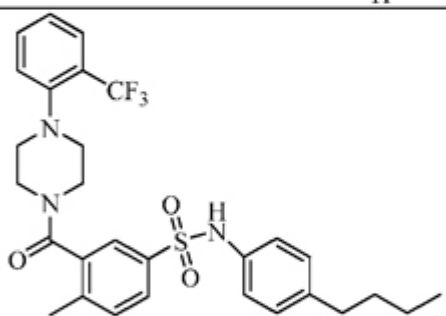
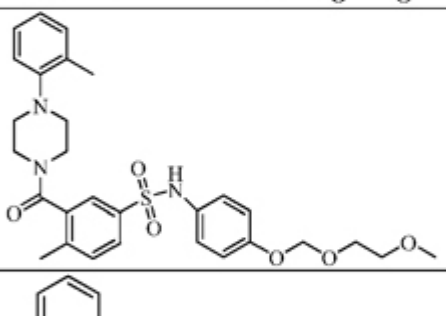
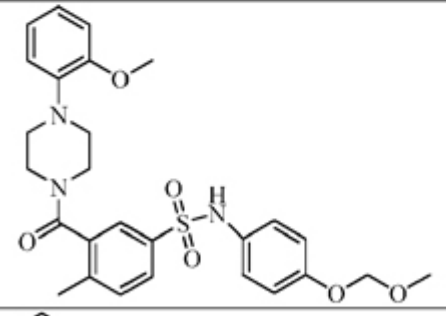
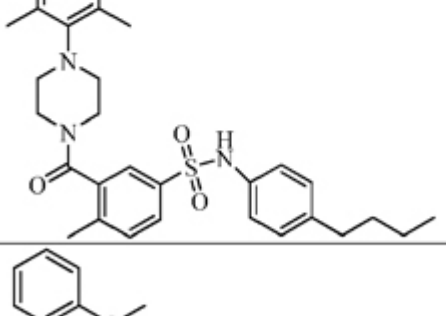
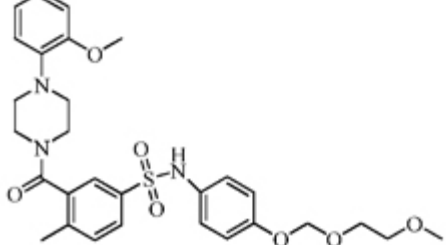
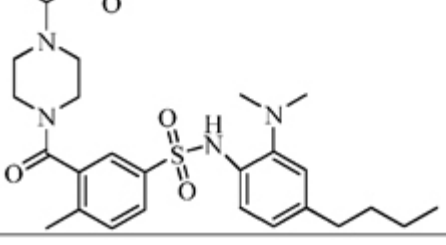
Compuesto	Cl ₅₀	Compuesto	Cl ₅₀
	B		B
	B		B
	B		B
	B		B
	B		B

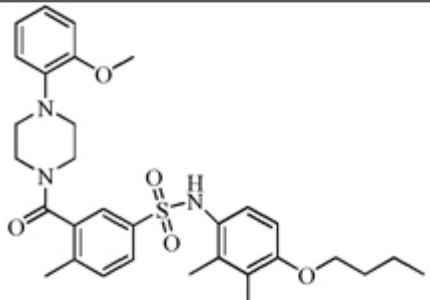
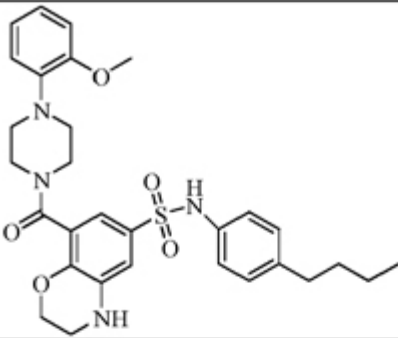
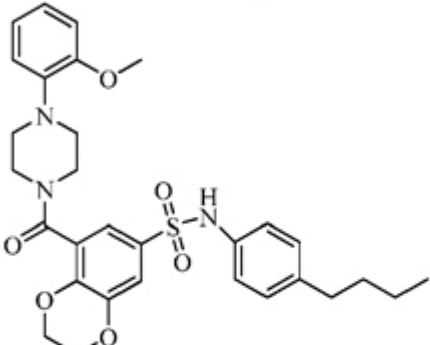
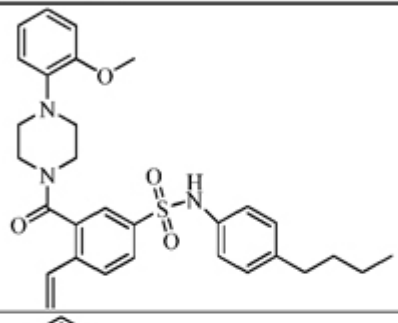
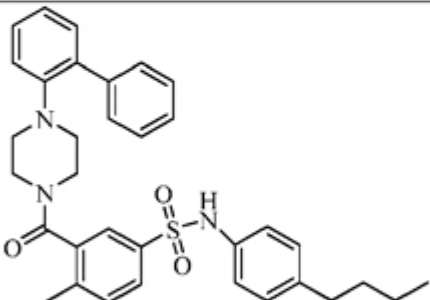
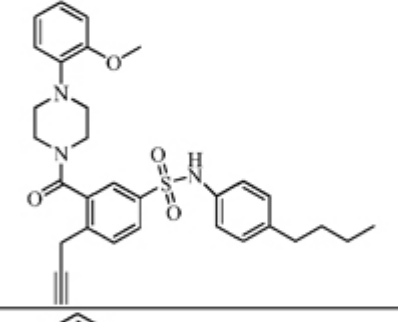
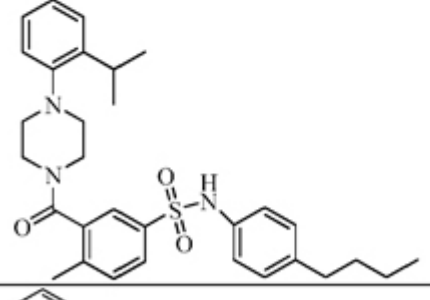
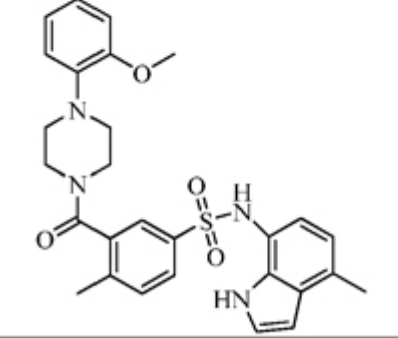
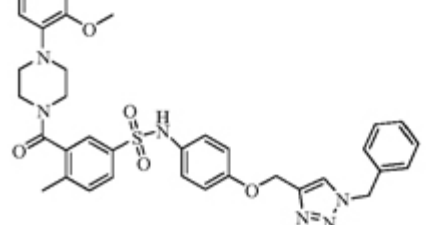
Compuesto	Cl ₅₀	Compuesto	Cl ₅₀
	B		B
	B		B
	B		B
	B		B
	B		B

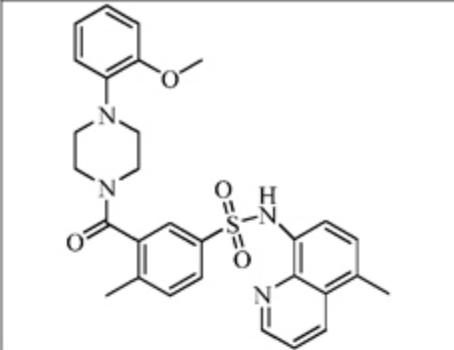
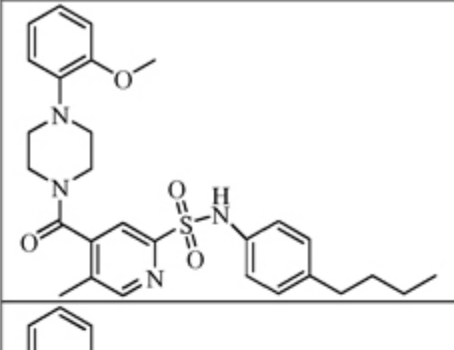
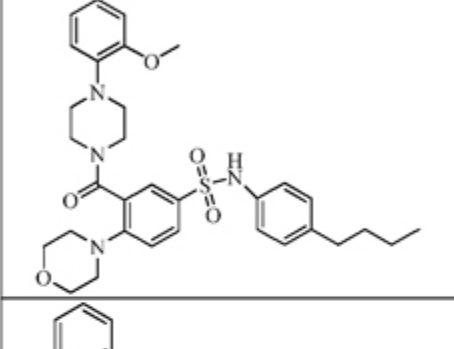
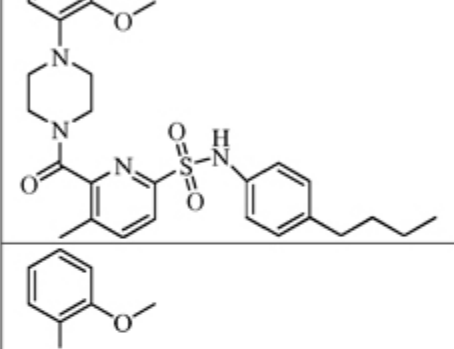
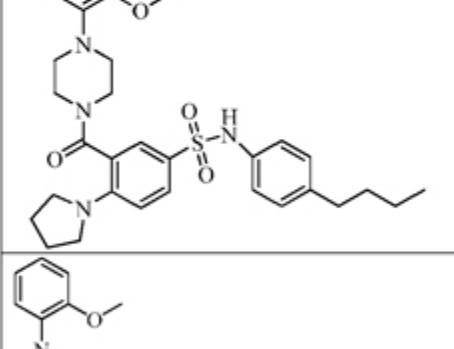
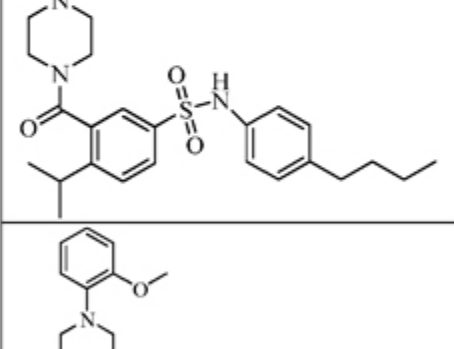
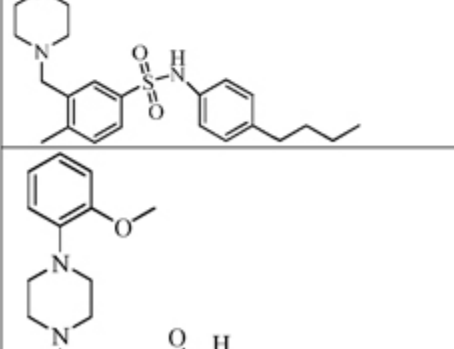
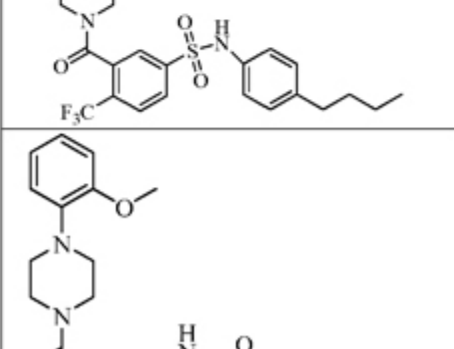
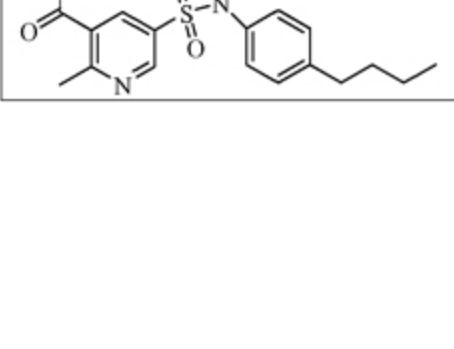
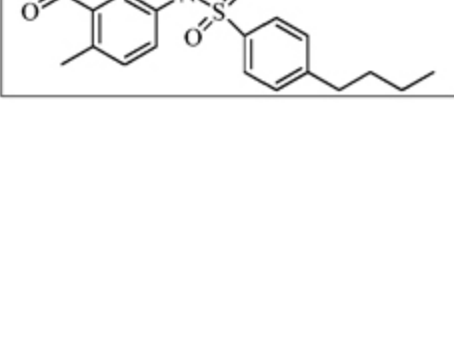
Compuesto	Cl ₅₀	Compuesto	Cl ₅₀
	A		B
	B		B
	B		B
	B		B
	B		

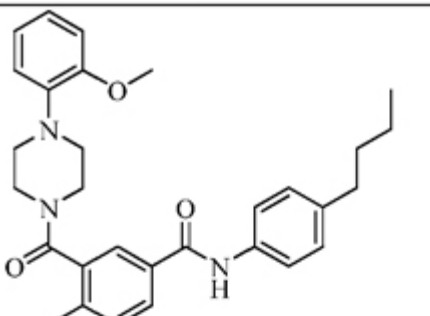
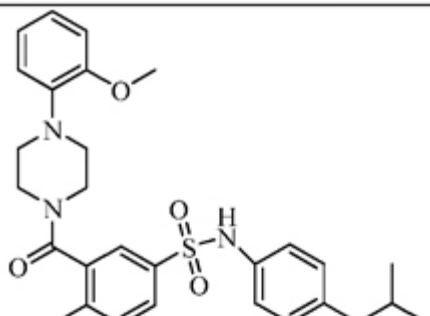
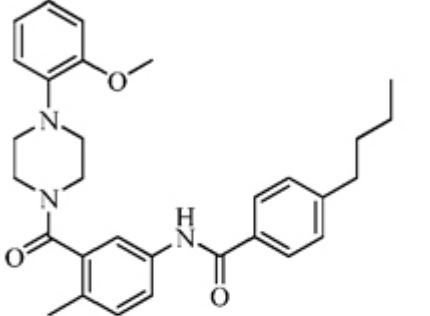
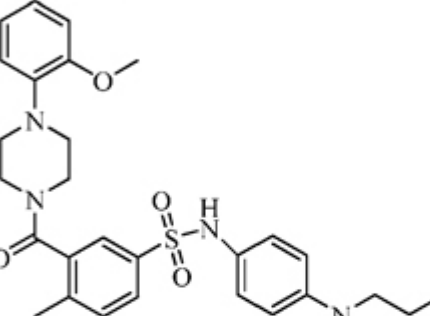
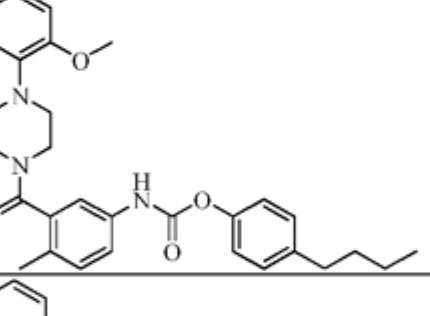
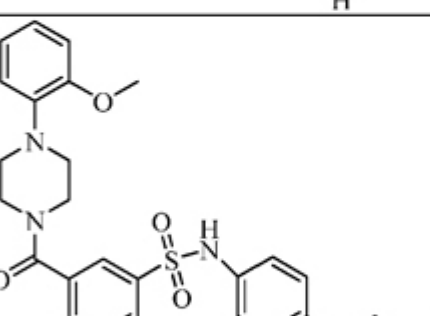
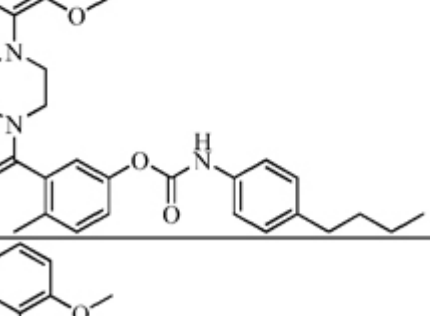
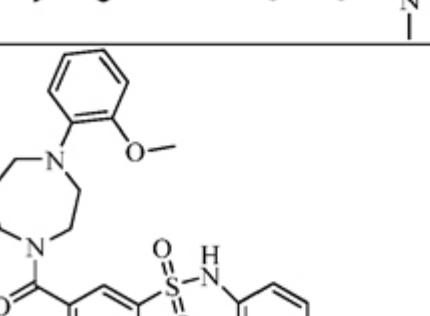
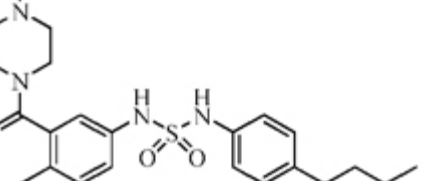
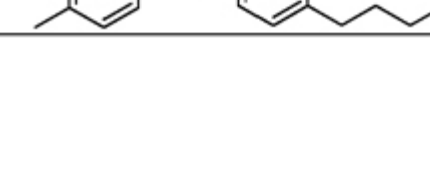
Compuesto	Cl ₅₀	Compuesto	Cl ₅₀
	B		B
	B		B
	B		B
	B		B
	B		B

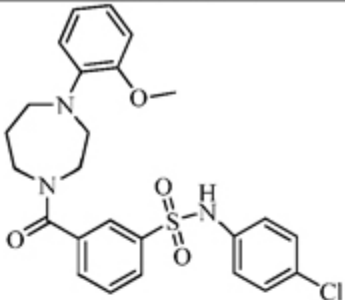
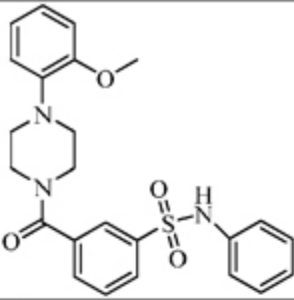
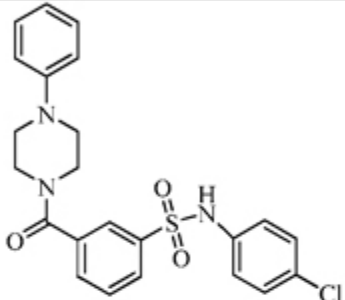
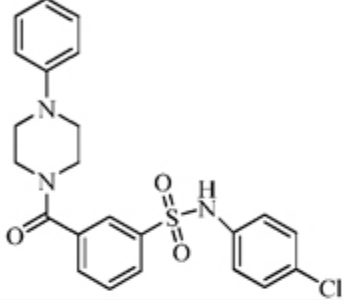
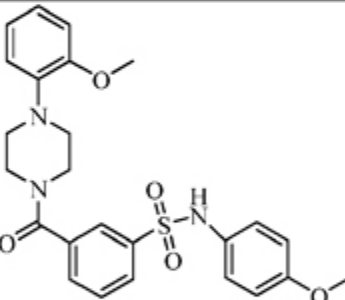
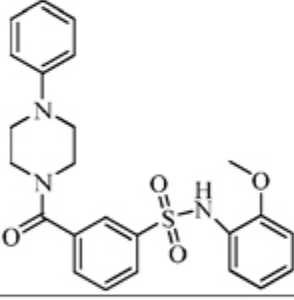
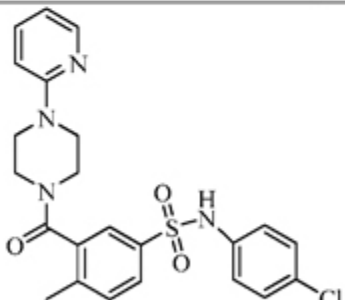
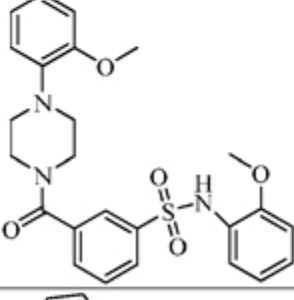
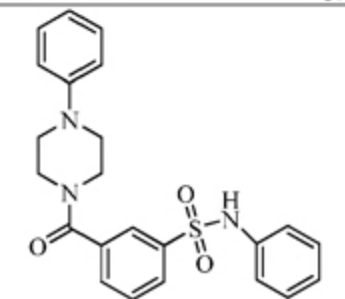
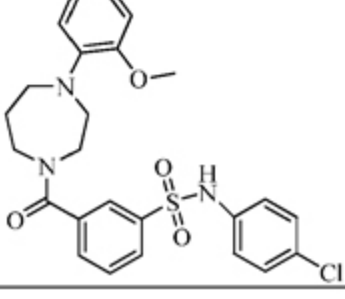
Compuesto	Cl ₅₀	Compuesto	Cl ₅₀
	B		B
	B		B
	B		B
	B		B

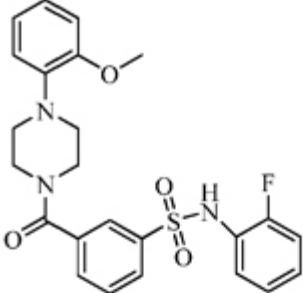
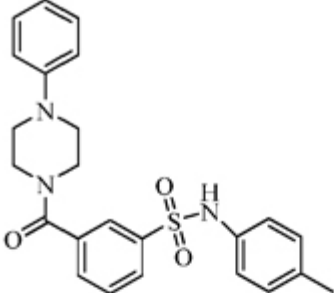
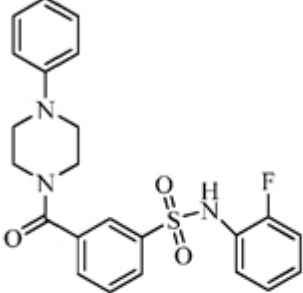
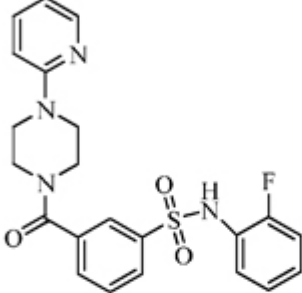
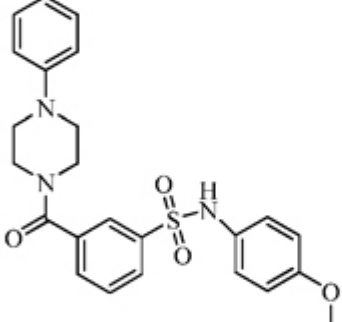
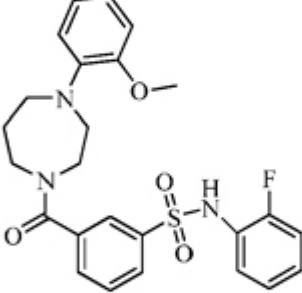
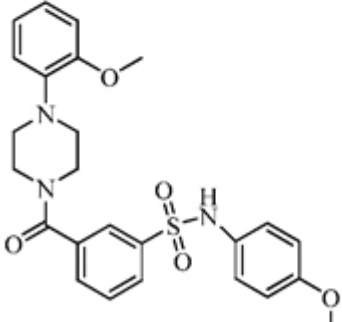
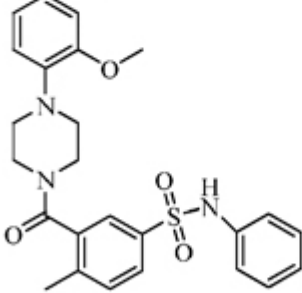
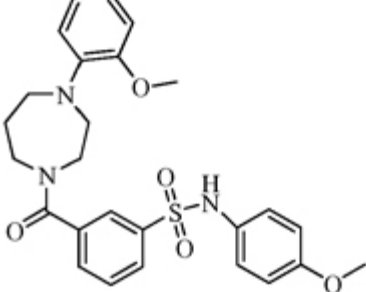
Compuesto	Cl ₅₀	Compuesto	Cl ₅₀
	B		B
	B		B
	B		B
	B		B
	B		B

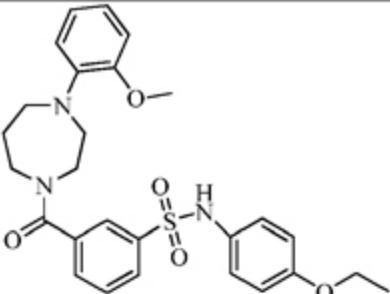
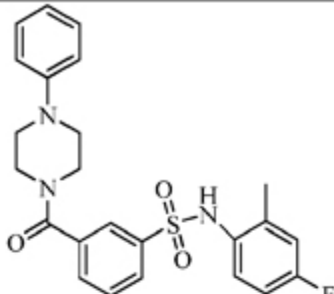
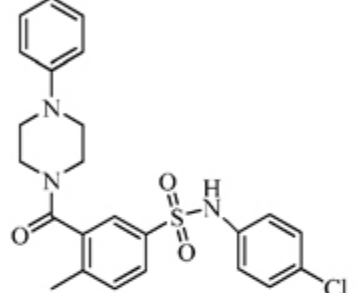
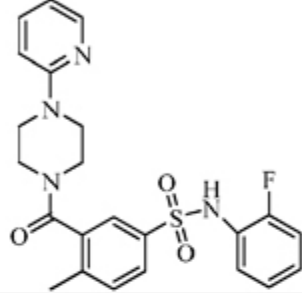
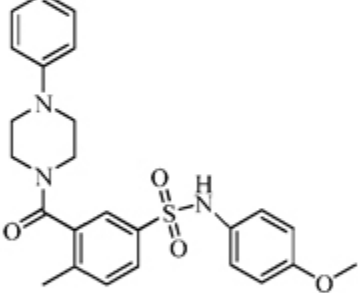
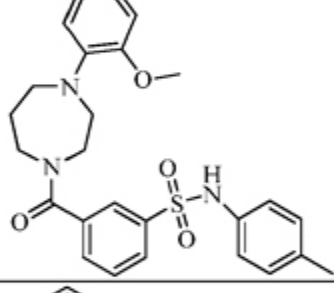
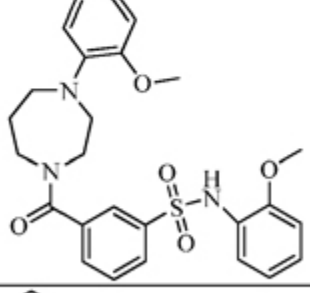
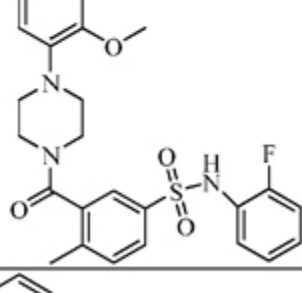
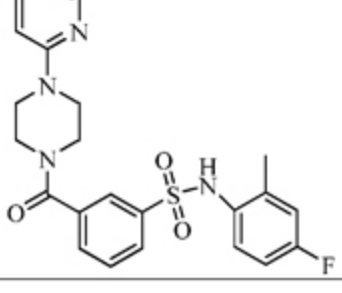
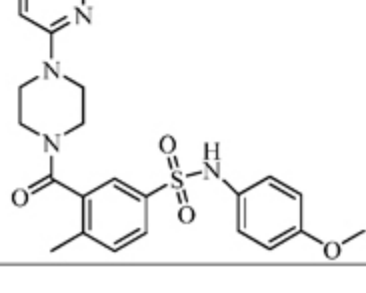
Compuesto	Cl ₅₀	Compuesto	Cl ₅₀
	B		B
	B		B
	B		B
	B		B
	B		

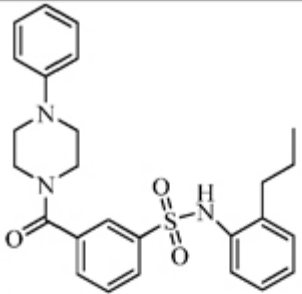
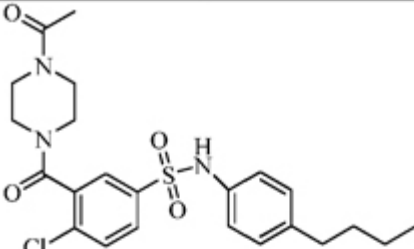
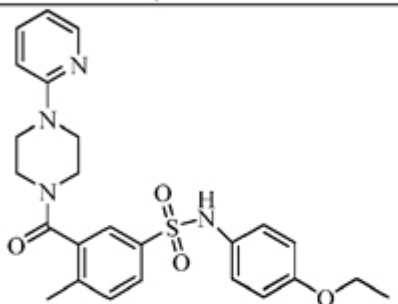
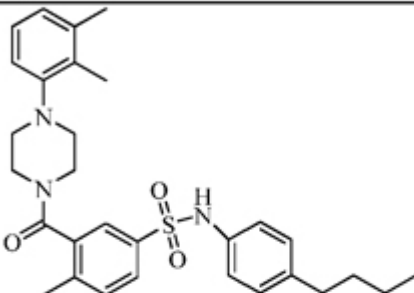
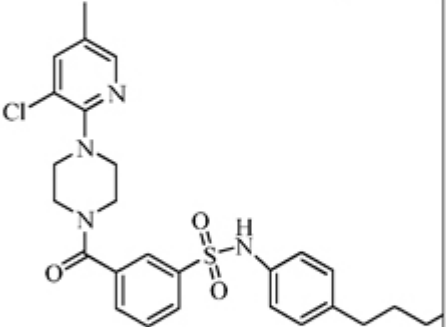
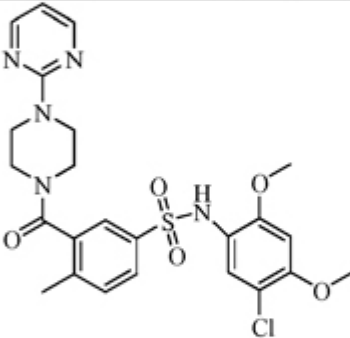
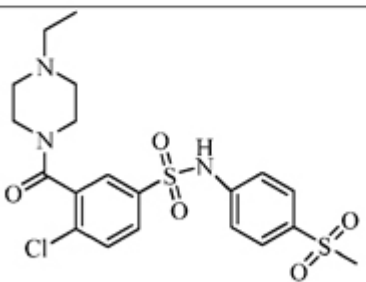
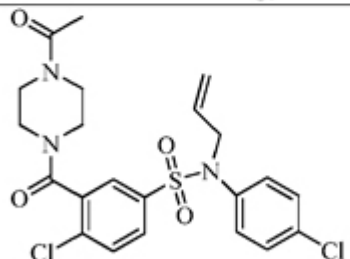
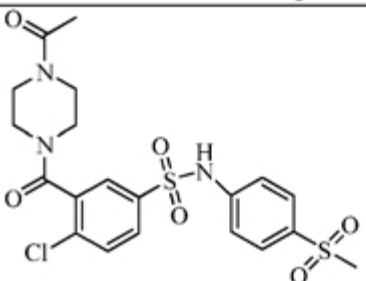
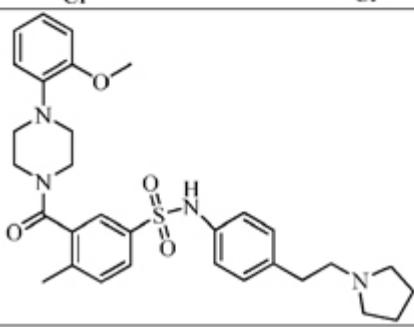
Compuesto	Cl ₅₀	Compuesto	Cl ₅₀
	B		D
	B		D
	B		D
	D		D
	D		D

Compuesto	Cl ₅₀	Compuesto	Cl _{50'}
	D		D
	B		D
	C		D
	D		D
	D		D

Compuesto	Cl ₅₀	Compuesto	Cl ₅₀
	D		C
	D		C
	D		C
	C		C
	D		C

Compuesto	Cl ₅₀	Compuesto	Cl ₅₀
	C		C
	C		C
	C		B
	C		C
			C

Compuesto	Cl ₅₀	Compuesto	Cl ₅₀
	C		C
	C		C
	51		C
	C		C
	C		C

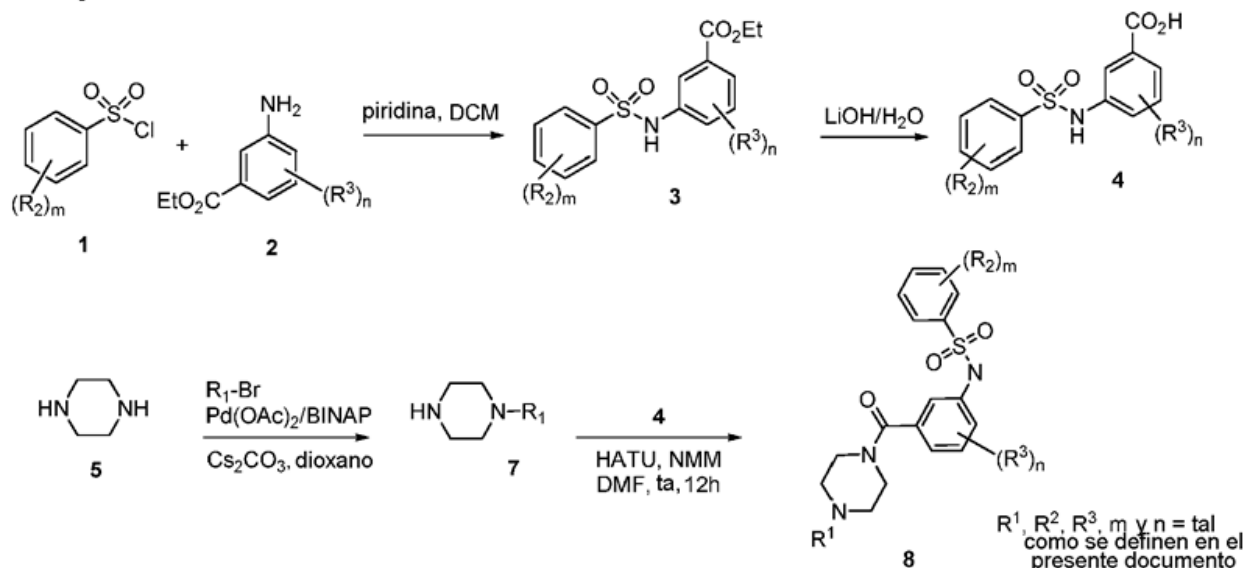
Compuesto	Cl ₅₀	Compuesto	Cl ₅₀
	B		C
	C		D
	B		D
	D		D
	D		C

Compuesto	Cl ₅₀	Compuesto	Cl ₅₀
	C		B
	B		C

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

5

Esquema 1.



El esquema 1 anterior es un esquema a modo de ejemplo que representa una síntesis representativa de determinados compuestos descritos en el presente documento. Se hace reaccionar cloruro de sulfonilo 1 con amina 2 en condiciones de acoplamiento convencionales para producir éster 3. La hidrólisis de 3 usando hidróxido de litio genera ácido carboxílico 4. Se acopla piperazina (5) con el bromo apropiado en condiciones de acoplamiento de paladio convencionales para proporcionar 7. Entonces se hace reaccionar ácido carboxílico 4 con derivado de piperazina 7 para producir el compuesto final 8.

10

15

Tal como puede apreciar el experto en la técnica, métodos de síntesis de los compuestos de las fórmulas en el presente documento resultarán evidentes para los expertos habituales en la técnica. Adicionalmente, las diversas etapas de síntesis pueden realizarse en una secuencia u orden alternativo para dar los compuestos deseados. Se

conocen en la técnica transformaciones de química de síntesis y metodologías de grupos protectores (protección y desprotección) útiles en la síntesis de los compuestos descritos en el presente documento e incluyen, por ejemplo, las descritas en R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers (1989); T.W. Greene y P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2ª. Ed., John Wiley y Sons (1991); L. Fieser y M. Fieser, *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley y Sons (1994); y L. Paquette, ed., *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1995), y ediciones posteriores de los mismos.

Los compuestos de esta invención pueden contener uno o más centros asimétricos y por tanto producirse como racematos y mezclas racémicas, enantiómeros únicos, diastereómeros individuales y mezclas diastereoméricas. Todas de tales formas isoméricas de estos compuestos se incluyen expresamente en la presente invención tal como se describe más adelante. Los compuestos de esta invención incluyen los propios compuestos, así como sus sales y sus profármacos, tal como se describe más adelante.

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

Los compuestos de esta pueden modificarse agregando funcionalidades apropiadas para potenciar propiedades biológicas seleccionadas, por ejemplo, direccionamiento a un tejido particular. Tales modificaciones se conocen en la técnica e incluyen las que aumentan la penetración biológica en un compartimento biológico dado (por ejemplo, sangre, sistema linfático, sistema nervioso central), aumentan la disponibilidad oral, aumentan la solubilidad para permitir la administración mediante inyección, alteran el metabolismo y alteran la tasa de excreción.

En una realización alterna, los compuestos descritos en el presente documento pueden usarse como plataformas o armazones que pueden utilizarse en técnicas de química combinatoria para la preparación de derivados y/o bibliotecas químicas de compuestos. Tales derivados y bibliotecas de compuestos tienen actividad biológica y son útiles para identificar y diseñar compuestos que presentan una actividad particular. Se conocen en la técnica técnicas combinatorias adecuadas para utilizar los compuestos descritos en el presente documento tal como se ejemplifica por Obrecht, D. y Villalgrado, J.M., *Solid-Supported Combinatorial and Parallel Synthesis of Small-Molecular-Weight Compound Libraries*, Pergamon-Elsevier Science Limited (1998), e incluyen aquellas tales como las técnicas de síntesis de "división y agrupamiento" o "en paralelo", técnicas en fase sólida y fase de disolución y técnicas de codificación (véase, por ejemplo, Czarnik, A.W., *Curr. Opin. Chem. Bio.*, (1997) 1, 60. Por tanto, una realización se refiere a un método de uso de los compuestos descritos en el presente documento para generar derivados o bibliotecas químicas que comprende: 1) proporcionar un cuerpo que comprende una pluralidad de pocillos; 2) proporcionar uno o más compuestos identificados mediante los métodos descritos en el presente documento en cada pocillo; 3) proporcionar uno o más productos químicos adicionales en cada pocillo; 4) aislar los uno o más productos resultantes de cada pocillo. Una realización alterna se refiere a un método de uso de los compuestos descritos en el presente documento para generar derivados o bibliotecas químicas que comprende: 1) proporcionar uno o más compuestos descritos en el presente documento unidos a un soporte sólido; 2) tratar el uno o más compuestos identificados mediante los métodos descritos en el presente documento unidos a un soporte sólido con uno o más productos químicos adicionales; 3) aislar el uno o más productos resultantes del soporte sólido. En los métodos descritos anteriormente, pueden unirse "etiquetas" o restos de marcaje o identificadores a y/o desprenderse de los compuestos descritos en el presente documento o sus derivados, para facilitar el seguimiento, la identificación o el aislamiento de los productos deseados o sus productos intermedios. Tales restos se conocen en la técnica. Los productos químicos usados en los métodos mencionados anteriormente pueden incluir, por ejemplo, disolventes, reactivos, catalizadores, reactivos de grupo protector y grupo desprotector y similares. Ejemplos de tales productos químicos son los que aparecen en los diversos textos de química de grupos protectores y de síntesis a los que se hace referencia en el presente documento.

Isómeros

Determinados compuestos pueden existir en una o más formas geométricas, ópticas, enantioméricas, diastereoméricas, epiméricas, atrópicas, estereoisoméricas, tautoméricas, conformacionales o anoméricas particulares, incluyendo pero sin limitarse a, formas cis y trans; formas E y Z; formas c, t y r; formas endo y exo; formas R, S y meso; formas D y L; formas d y l; formas (+) y (-); formas ceto, enol y enolato; formas sin y anti; formas sinclinales y anticlinales; formas α y β ; formas axiales y ecuatoriales; formas de bote, silla, giro, envuelta y media silla; y combinaciones de las mismas, a continuación en el presente documento denominadas "isómeros" (o "formas isoméricas").

En una realización, un compuesto descrito en el presente documento, por ejemplo, un inhibidor de una neoactividad o 2-HG es un isómero enriquecido enantioméricamente de un estereoisómero descrito en el presente documento. Por ejemplo, el compuesto tiene un exceso enantiomérico de al menos aproximadamente el 10%, el 15%, el 20%, el

25%, el 30%, el 35%, el 40%, el 45%, el 50%, el 55%, el 60%, el 65%, el 70%, el 75%, el 80%, el 85%, el 90%, el 95%, el 96%, el 97%, e 98% o el 99%. Enantiómero, cuando se usa en el presente documento, se refiere a cualquiera de un par de compuestos químicos cuyas estructuras moleculares tienen una relación de imagen especular entre sí.

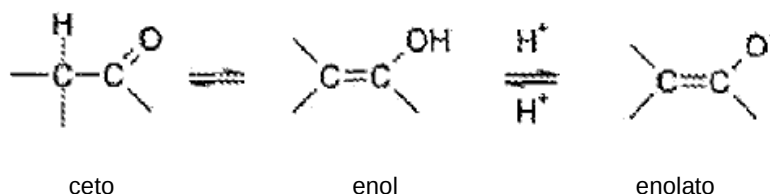
5 En una realización, una preparación de un compuesto dado a conocer en el presente documento está enriquecido en un isómero del compuesto que tiene una estereoquímica seleccionada, por ejemplo, R o S, correspondiente a un estereocentro seleccionado, por ejemplo, la posición 2 de ácido 2-hidroxiglutarico. 2HG puede adquirirse de fuentes comerciales o puede prepararse usando métodos conocidos en la técnica, por ejemplo, tal como se describe en Org. Syn. Coll vol., 7, P-99, 1990. Por ejemplo, el compuesto tiene una pureza correspondiente a un compuesto que tiene una estereoquímica seleccionada de un estereocentro seleccionado de al menos aproximadamente el 60%, el 65%, el 70%, el 75%, el 80%, el 85%, el 90%, el 95%, el 96%, el 97%, el 98% o el 99%.

15 En una realización, una composición descrita en el presente documento incluye una preparación de un compuesto dado a conocer en el presente documento que está enriquecido en una estructura o estructuras que tienen una estereoquímica seleccionada, por ejemplo, R o S, en un estereocentro seleccionado, por ejemplo, la posición 2 de ácido 2-hidroxiglutarico. Configuraciones R/S a modo de ejemplo pueden ser las proporcionadas en un ejemplo descrito en el presente documento.

20 Una "preparación enriquecida", tal como se usa en el presente documento, está enriquecida en una estereoconfiguración seleccionada de uno, dos, tres o más estereocentros seleccionados dentro del compuesto objeto. Pueden seleccionarse estereocentros seleccionados a modo de ejemplo y estereoconfiguraciones a modo de ejemplo de los mismos de los proporcionados en el presente documento, por ejemplo, en un ejemplo descrito en el presente documento. Por enriquecido quiere decirse que al menos el 60%, por ejemplo, de las moléculas de compuesto en la preparación tienen una estereoquímica seleccionada de un estereocentro seleccionado. En una realización es al menos el 65%, el 70%, el 75%, el 80%, el 85%, el 90%, el 95%, el 96%, el 97%, el 98% o el 99%. Enriquecido se refiere al nivel de molécula(s) objeto y no connota una limitación del procedimiento a menos que se especifique.

30 Obsérvese que, excepto tal como se comenta a continuación para formas tautoméricas, se excluyen específicamente del término "isómeros", tal como se usa en el presente documento, isómeros estructurales (o constitucionales) (es decir, isómeros que difieren en las conexiones entre átomos en vez de meramente en la posición de los átomos en el espacio). Por ejemplo, una referencia a un grupo metoxilo, $-\text{OCH}_3$, no debe interpretarse como una referencia a su isómero estructural, un grupo hidroximetilo, $-\text{CH}_2\text{OH}$. De manera similar, una referencia a ortoclorofenilo no debe interpretarse como una referencia a su isómero estructural, meta-clorofenilo. Sin embargo, una referencia a una clase de estructuras puede incluir también formas estructuralmente isoméricas que se encuentran dentro de esa clase (por ejemplo, alquilo C1-7 incluye n-propilo e iso-propilo; butilo incluye n-, iso-, sec- y terc-butilo; metoxifenilo incluye orto-, meta- y parametoxifenilo).

40 La exclusión anterior no se refiere a formas tautoméricas, por ejemplo, formas de ceto-, enol- y enolato, como en, por ejemplo, los siguientes pares tautoméricos: ceto/enol (ilustrado a continuación), imina/enamina, amida/imino alcohol, amidina/amidina, nitroso/oxima, tiocetona/enotiol, N-nitroso/hidroxiazó y nitro/aci-nitro.



45 Obsérvese que se incluyen específicamente en el término "isómero" compuestos con una o más sustituciones isotópicas. Por ejemplo, H puede estar en una forma isotópica, incluyendo 1H, 2H (D) y 3H (T); C puede estar en cualquier forma isotópica, incluyendo 12C, 13C y 14C; O puede estar en cualquier forma isotópica, incluyendo 16O y 18O; y similares. A menos que se especifique otra cosa, una referencia a un compuesto particular incluye todas de tales formas isoméricas, incluyendo mezclas (total o parcialmente) racémicas y otras mezclas de las mismas. O bien se conocen en la técnica métodos para la preparación (por ejemplo, síntesis asimétrica) y separación (por ejemplo, cristalización fraccionada y medios cromatográficos) de tales forma isoméricas o bien se obtienen fácilmente adaptando los métodos enseñados en el presente documento, o métodos conocidos, de una manera conocida.

Sales

60 Puede ser conveniente o deseable preparar, purificar y/o manipular una sal correspondiente del compuesto activo, por ejemplo, una sal farmacéuticamente aceptable. Se comentan ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables en Berge *et al.*, 1977, "Pharmaceutically Acceptable Salts". J. Pharm. Sci. vol. 66, págs. 1-19.

Por ejemplo, si el compuesto es aniónico, o tiene un grupo funcional que puede ser aniónico (por ejemplo, $-\text{COOH}$ puede ser $-\text{COO}^-$), entonces puede formarse una sal con un catión adecuado. Los ejemplos de cationes inorgánicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, iones de metales alcalinos tales como Na^+ y K^+ , cationes alcalinotérreos tales como Ca^{2+} y Mg^{2+} , y otros cationes tales como Al^{3+} . Los ejemplos de cationes orgánicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, ión amonio (es decir, NH_4^+) e iones amonio sustituidos (por ejemplo, NH_3R^+ , NH_2R^{2+} , NHR^{3+} , NR^{4+}). Ejemplos de algunos iones amonio sustituidos adecuados son los derivados de: etilamina, dietilamina, dicitclohexilamina, trietilamina, butilamina, etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperazina, bencilamina, fenilbencilamina, colina, meglumina y trometamina, así como aminoácidos, tales como lisina y arginina. Un ejemplo de un ión de amonio cuaternario común es $\text{N}(\text{CH}_3)_4^+$.

Si el compuesto es catiónico, o tiene un grupo funcional que puede ser catiónico (por ejemplo, $-\text{NH}_2$ puede ser $-\text{NH}_3^+$), entonces puede formarse una sal con un anión adecuado. Los ejemplos de aniones orgánicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, los derivados de los siguientes ácidos inorgánicos: clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, sulfúrico, sulfuroso, nítrico, nitroso, fosfórico y fosforoso.

Los ejemplos de aniones orgánicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, los derivados a partir de los siguientes ácidos orgánicos: 2-acetiloxibenzoico, acético, ascórbico, aspártico, benzoico, canforsulfónico, cinámico, cítrico, edético, etanodisulfónico, etanosulfónico, fumárico, glucheptónico, glucónico, glutámico, glicólico, hidroximaleico, hidroxinaftalenocarboxílico, isetiónico, láctico, lactobiónico, láurico, maleico, málico, metanosulfónico, mícico, oleico, oxálico, palmítico, pamoico, pantoténico, fenilacético, fenilsulfónico, propiónico, pirúvico, salicílico, esteárico, succínico, sulfanílico, tartárico, toluenosulfónico y valérico. Los ejemplos de aniones orgánicos poliméricos adecuados incluyen, pero no se limitan a, los derivados de los siguientes ácidos poliméricos: ácido tánico, carboximetilcelulosa.

A menos que se especifique otra cosa, una referencia a un compuesto particular también incluye formas de sal de los mismos.

Formas protegidas químicamente

Puede ser conveniente o deseable preparar, purificar y/o manipular el compuesto activo en una forma protegida químicamente. El término "forma protegida químicamente" se usa en el presente documento en el sentido químico convencional y se refiere a un compuesto en el que uno o más grupos funcionales reactivos se protegen de reacciones químicas no deseables en condiciones especificadas (por ejemplo, pH, temperatura, radiación, disolvente, y similares). En la práctica, se emplean métodos químicos bien conocidos para hacer reversiblemente no reactivo un grupo funcional, que de lo contrario sería reactivo, en condiciones especificadas. En una forma protegida químicamente, uno o más grupos funcionales reactivos están en forma de un grupo protegido o protector (también conocido como grupo enmascarado o de enmascaramiento o grupo bloqueado o de bloqueo). Al proteger un grupo funcional reactivo, pueden realizarse reacciones que implican otros grupos funcionales reactivos no protegidos, sin afectar al grupo protegido; el grupo protector puede eliminarse, habitualmente en una etapa posterior, sin afectar sustancialmente al resto de la molécula. Véase, por ejemplo, *Protective Groups in Organic Synthesis* (T. Green y P. Wuts; 3ª edición; John Wiley and Sons, 1999). A menos que se especifique otra cosa, una referencia a un compuesto particular también incluye formas protegidas químicamente del mismo.

Una amplia variedad de tales métodos de "protección", "bloqueo" o "enmascaramiento" se usan ampliamente y se conocen bien en la síntesis orgánica. Por ejemplo, un compuesto que tiene dos grupos funcionales reactivos no equivalentes, ambos de los cuales reaccionarían en condiciones especificadas, pueden derivatizarse para hacer que uno de los grupos funcionales esté "protegido", y por tanto no sea reactivo, en las condiciones especificadas; así protegido, el compuesto puede usarse como reactante que tiene de manera eficaz sólo un grupo funcional reactivo. Tras completarse la reacción deseada (que implica el otro grupo funcional), el grupo protegido puede "desprotegerse" para devolverlo a su funcionalidad original.

Por ejemplo, un grupo hidroxilo puede protegerse como un éter ($-\text{OR}$) o un éster ($-\text{OC}(=\text{O})\text{R}$), por ejemplo, como: un t-butil éter; un bencilo, benzhidril (difenilmetil) o tritil (trifenilmetil) éter; un trimetilsilil o t-butildimetilsilil éter; o un éster acetílico ($-\text{OC}(=\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{OAc}$).

Por ejemplo, un grupo aldehído o cetona puede protegerse como un acetal ($\text{R}-\text{CH}(\text{OR})_2$) o cetal ($\text{R}^2\text{C}(\text{OR})_2$), respectivamente, en los que el grupo carbonilo ($>\text{C}=\text{O}$) se convierte en un diéter ($>\text{C}(\text{OR})_2$), mediante reacción con, por ejemplo, un alcohol primario. El grupo aldehído o cetona se regenera fácilmente mediante hidrólisis usando un gran exceso de agua en presencia de ácido.

Por ejemplo, un grupo amina puede protegerse, por ejemplo, como una amida ($-\text{NRCO}-\text{R}$) o un uretano ($-\text{NRCOOR}$), por ejemplo, como: una metilamida ($-\text{NHCO}-\text{CH}_3$); una benciloxiamida ($-\text{NHCO}-\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, $-\text{NH}-\text{Cbz}$); como una t-butoxiamida ($-\text{NHCO}-\text{OC}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{NH}-\text{Boc}$); una 2-bifenil-2-propoxiamida ($-\text{NHCO}-\text{OC}(\text{CH}_3)_2\text{C}_6\text{H}_4\text{C}_6\text{H}_5$, $-\text{NH}-\text{Bpoc}$), como una 9-fluorenilmetoxiamida ($-\text{NH}-\text{Fmoc}$), como una 6-nitroveratriloaxiamida ($-\text{NH}-\text{Nvoc}$), como una 2-trimetilsililetiloxiamida ($-\text{NH}-\text{Teoc}$), como una 2,2,2-tricloroetiloxiamida ($-\text{NH}-\text{Troc}$), como una aliloxiamida ($-\text{NH}-\text{Alloc}$),

como una 2-(fenilsulfonil)etiloxiamida (-NH-Psec); o, en casos adecuados (por ejemplo, aminas cíclicas), como un radical nitróxido (>N-O«).

Por ejemplo, un grupo ácido carboxílico puede protegerse como un éster, por ejemplo, como: un éster alquílico (por ejemplo, un éster metílico; un éster t-butilico); un éster haloalquílico (por ejemplo, un éster C1-7trihaloalquílico); un éster triC1-7alquilsilil-C1-7alquílico; o un éster C5,2oaril-C1-7alquílico (por ejemplo, un éster bencílico; un éster nitrobencílico); o como una amida, por ejemplo, como una metilamida.

Por ejemplo, un grupo tiol puede protegerse como un tioéter (-SR), por ejemplo, como: un bencil tioéter; un acetamidometil éter (-S-CH₂NHC(=O)CH₃).

Métodos de tratamiento de un trastorno proliferativo

Se describen en el presente documento métodos de tratamiento de un trastorno relacionado con proliferación celular, por ejemplo, un cáncer, por ejemplo, un glioma, LMA, cáncer de próstata, cáncer de tiroides, fibrosarcoma o melanoma, por ejemplo, inhibiendo una neoactividad de una enzima IDH mutante, por ejemplo, IDH1 o IDH2. El cáncer puede caracterizarse por la presencia de una neoactividad. En algunas realizaciones, la ganancia de función es la conversión de α -cetoglutarato en 2-hidroxiglutarato, por ejemplo, R-2-hidroxiglutarato.

Trastornos

Los métodos relacionados con IDH dados a conocer en el presente documento, por ejemplo, métodos de evaluación o tratamiento de sujetos, se refieren a sujetos que tienen un trastorno relacionado con proliferación celular caracterizado por un mutante de IDH, por ejemplo, un mutante de IDH1 o IDH2, que tiene neoactividad, por ejemplo, neoactividad de 2HG. Ejemplos de algunos de los trastornos a continuación se ha mostrado que están caracterizados por una mutación de IDH1 o IDH2. Otros pueden analizarse, por ejemplo, secuenciando muestras de células para determinar la presencia de una mutación somática en el aminoácido 132 de IDH1 o en el aminoácido 172 de IDH2. Sin querer restringirse a la teoría, se espera que una parte de los tumores de un tipo de cáncer dado tengan un mutante de IDH, por ejemplo, IDH1 o IDH2, que tiene neoactividad de 2HG.

Los métodos dados a conocer son útiles en la evaluación o el tratamiento de trastornos proliferativos, por ejemplo la evaluación o el tratamiento de tumores sólidos, tumores de tejidos blandos y metástasis de los mismos en los que el tumor sólido, tumor de tejidos blandos o metástasis del mismo es un cáncer descrito en el presente documento. Los tumores sólidos a modo de ejemplo incluyen tumores malignos (por ejemplo, sarcomas, adenocarcinomas y carcinomas) de los diversos sistemas de órganos, tales como los del cerebro, pulmón, mama, linfode, tractos gastrointestinal (por ejemplo, colon) y genitourinario (por ejemplo, tumores renal, urotelial o testicular), faringe, próstata y ovario. Los adenocarcinomas a modo de ejemplo incluyen cánceres colorrectales, carcinoma de células renales, cáncer de hígado, carcinoma del pulmón de células no pequeñas y cáncer del intestino delgado. Los métodos dados a conocer también son útiles en la evaluación o el tratamiento de cánceres no sólidos.

Los métodos descritos en el presente documento pueden usarse con cualquier cáncer, por ejemplo los descritos por el National Cancer Institute. Un cáncer puede evaluarse para determinar si está usando un método descrito en el presente documento. Los cánceres a modo de ejemplo descritos por el National Cancer Institute incluyen: leucemia linfoblástica aguda, adulta; leucemia linfoblástica aguda, infantil; leucemia mieloide aguda, adulta; carcinoma adrenocortical; carcinoma adrenocortical, infantil; linfoma relacionado con SIDA; tumores malignos relacionados con SIDA; cáncer anal; astrocitoma, cerebelar infantil; astrocitoma, cerebral infantil; cáncer de conducto biliar, extrahepático; cáncer de vejiga; cáncer de vejiga, infantil; cáncer de huesos, osteosarcoma/histiocitoma fibroso maligno; glioma de tallo cerebral, infantil; tumor cerebral, adulto; tumor cerebral, glioma de tallo cerebral, infantil; tumor cerebral, astrocitoma cerebelar, infantil; tumor cerebral, astrocitoma cerebral/glioma maligno, infantil; tumor cerebral, ependimoma, infantil; tumor cerebral, meduloblastoma, infantil; tumor cerebral, tumores neuroectodérmicos primitivos supratentoriales, infantil; tumor cerebral, glioma hipotalámico y de las vías visuales, infantil; tumor cerebral, infantil (otro); cáncer de mama; cáncer de mama y embarazo; cáncer de mama, infantil; cáncer de mama, masculino; carcinoides/adenomas bronquiales, infantil; tumor carcinoide, infantil; tumor carcinoide, gastrointestinal; carcinoma, adrenocortical; carcinoma, células de islotes; carcinoma de sitio primario desconocido; linfoma del sistema nervioso central, primario; astrocitoma cerebelar, infantil; astrocitoma cerebral/glioma maligno, infantil; cáncer de cuello uterino; cánceres infantiles; leucemia linfocítica crónica; leucemia mielógena crónica; trastornos mieloproliferativos crónicos; sarcoma de células claras de vainas de tendones; cáncer de colon; cáncer colorrectal, infantil; linfoma de células T cutáneas; cáncer endometrial; ependimoma, infantil; cáncer epitelial, ovario; cáncer esofágico; cáncer esofágico, infantil; familia de tumores de Ewing; tumor de células germinales extracraneales, infantil; tumor de células germinales extragonadales; cáncer del conducto biliar extrahepático; cáncer de ojos, melanoma intraocular; cáncer de ojos, retinoblastoma; cáncer de vesícula biliar; cáncer gástrico (estómago); cáncer gástrico (estómago), infantil; carcinoide de tumor gastrointestinal; tumor de células germinales, extracraneal, infantil; tumor de células germinales, extragonadal; tumor de células germinales, ovario; tumor trofoblástico gestacional; glioma, tallo cerebral infantil; glioma, vías visuales e hipotalámico infantil; tricoleucemia; cáncer de cabeza y cuello; cáncer hepatocelular (hígado), adulto (primario); cáncer hepatocelular (hígado), infantil (primario); linfoma de Hodgkin, adulto; linfoma de Hodgkin, infantil; linfoma de Hodgkin durante el embarazo; cáncer hipofaríngeo; glioma hipotalámico y de las vías

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

Los métodos descritos en el presente documento son útiles en el tratamiento de cáncer en sistema nervioso, por ejemplo, tumor cerebral, por ejemplo, glioma, por ejemplo, glioblastoma multiforme (GBM), por ejemplo, inhibiendo una neoactividad de una enzima mutante, por ejemplo, una enzima en una ruta metabólica, por ejemplo, una ruta metabólica que conduce a biosíntesis de ácidos grasos, glicólisis, glutaminólisis, la desviación de las pentosas fosfato, la ruta de biosíntesis de nucleótidos, o la ruta de biosíntesis de ácidos grasos, por ejemplo, IDH1 o IDH2.

Los gliomas, un tipo de tumores cerebrales, pueden clasificarse como de grado I a de grado IV basándose en los criterios histopatológicos y clínicos establecidos por la Organización Mundial de la Salud (OMS). Los gliomas de grado I de la OMS se consideran a menudo benignos. Los gliomas de grado II o III de la OMS son invasivos, progresan a lesiones de grado superior. Los tumores de grado IV de la OMS (glioblastomas) son la forma más invasiva. Los tumores cerebrales a modo de ejemplo incluyen, por ejemplo, tumor astrocítico (por ejemplo, astrocitoma pilocítico, astrocitoma de células gigantes subependimal, astrocitoma difuso, xantastrocitoma pleomórfico, astrocitoma anaplásico, astrocitoma, glioblastoma de células gigantes, glioblastoma, glioblastoma secundario, glioblastoma adulto primario y glioblastoma pediátrico primario); tumor oligodendroglioma (por ejemplo, oligodendroglioma y oligodendroglioma anaplásico); tumor oligoastrocítico (por ejemplo, oligoastrocitoma y oligoastrocitoma anaplásico); ependimoma (por ejemplo, ependimoma mixopapilar y ependimoma anaplásico); meduloblastoma; tumor neuroectodérmico primitivo, schwannoma, meningioma, meningioma atípico, meningioma anaplásico; y adenoma de hipófisis. Se describen cánceres a modo de ejemplo en Acta Neuropathol (2008) 116:597-602 y N Engl J Med. 19 de febrero de 2009; 360(8):765-73.

En realizaciones el trastorno es glioblastoma.

En una realización el trastorno es cáncer de próstata, por ejemplo, estadio T1 (por ejemplo, T1a, T1b y T1c), T2 (por ejemplo, T2a, T2b y T2c), T3 (por ejemplo, T3a y T3b) y T4, en el sistema de estadificación TNM. En realizaciones el cáncer de próstata es de estadio G1, G2, G3 o G4 (en donde un número superior indica una mayor diferencia con

respecto al tejido normal). Los tipos de cáncer de próstata incluyen, por ejemplo, adenocarcinoma de próstata, carcinoma de células pequeñas, carcinoma escamoso, sarcomas y carcinoma de células transicionales.

Pueden combinarse métodos y composiciones de la invención con un tratamiento conocido en la técnica. El tratamiento conocido en la técnica para cáncer de próstata puede incluir, por ejemplo, vigilancia activa, cirugía (por ejemplo, prostatectomía radical, resección transuretral de la próstata, orquiectomía y criocirugía), terapia de radiación incluyendo braquiterapia (braquiterapia de próstata) y terapia de radiación de haz externo, ultrasonidos enfocados de alta intensidad (HIFU), quimioterapia, criocirugía, terapia hormonal (por ejemplo, antiandrógenos (por ejemplo, flutamida, bicalutamida, nilutamida y acetato de ciproterona, ketoconazol, aminoglutetimida), antagonistas de GnRH (por ejemplo, Abarelix)), o una combinación de los mismos.

Métodos de tratamiento

Los compuestos y las composiciones descritos en el presente documento pueden administrarse a células en cultivo, por ejemplo *in vitro* o *ex vivo*, o a un sujeto, por ejemplo, *in vivo*, para tratar, prevenir y/o diagnosticar una variedad de trastornos, incluyendo los descritos en el presente documento. Los compuestos y las composiciones descritos en el presente documento también son útiles para tratar a un sujeto con aciduria (por ejemplo, un sujeto con aciduria 2-hidroxi-glutarica).

Tal como se usa en el presente documento, el término “tratar” o “tratamiento” se define como la aplicación o administración de un compuesto, solo o en combinación con, un segundo compuesto a un sujeto, por ejemplo, un paciente, o la aplicación o administración del compuesto a una célula o tejido aislado, por ejemplo, línea celular, de un sujeto, por ejemplo, un paciente, que tiene un trastorno (por ejemplo, un trastorno descrito en el presente documento), un síntoma de un trastorno, o una predisposición hacia un trastorno, con el fin de curar, sanar, aliviar, mitigar, alterar, remediar, mejorar, superar o afectar al trastorno, uno o más síntomas del trastorno o la predisposición hacia el trastorno (por ejemplo, prevenir al menos un síntoma del trastorno o retrasar la aparición de al menos un síntoma del trastorno).

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

Tal como se usa en el presente documento, una cantidad de un compuesto eficaz para prevenir un trastorno, o “una cantidad profilácticamente eficaz” del compuesto se refiere a una cantidad eficaz, tras la administración de una única dosis o múltiples dosis al sujeto, en la prevención o el retraso de la aparición del comienzo o la reaparición de un trastorno o un síntoma del trastorno.

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

Terapias de combinación

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

Quimioterapia

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

Los ejemplos de agentes quimioterápicos usados en terapia del cáncer incluyen, por ejemplo, antimetabolitos (por ejemplo, ácido fólico, derivados de purina y pirimidina) y agentes alquilantes (por ejemplo, mostazas de nitrógeno,

nitrosoureas, platino, sulfonatos de alquilo, hidrazinas, triazenos, aziridinas, venenos del huso, agentes citotóxicos, inhibidores de topoisomerasa y otros). Los agentes a modo de ejemplo incluyen aclarubicina, actinomicina, alitretinon, altretamina, aminopterina, ácido aminolevulínico, amrubicina, amsacrina, anagrelida, trióxido arsénico, asparaginasa, atrasentan, belotecán, bexaroteno, endamustina, bleomicina, bortezomib, busulfano, camptotecina, capecitabina, carboplatino, carbocina, carmofur, carmustina, celecoxib, clorambucilo, clormetina, cisplatino, cladribina, clofarabina, crisantaspasa, ciclofosfamida, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, daunorubicina, decitabina, demecolcina, docetaxel, doxorubicina, efaproxiral, elesclomol, elsamitrucina, enocitabina, epirubicina, estramustina, etoglúcido, etopósido, floxuridina, fludarabina, fluorouracilo (5fu), fotemustina, gemcitabina, implantes de gliadel, hidroxycarbamida, hidroxiurea, idarubicina, ifosfamida, irinotecán, irofulven, ixabepilona, larotaxel, leucovorina, doxorubicina liposomal, daunorubicina liposomal, lonidamina, lomustina, lucantonea, manosulfano, masoprocol, melfalán, mercaptopurina, mesna, metotrexato, aminolevulinato de metilo, mitobronitol, mitoguazona, mitotano, mitomicina, mitoxantrona, nedaplatino, nimustina, oblimersen, omacetaxina, ortataxel, oxaliplatino, paclitaxel, pegaspargasa, pemetrexed, pentostatina, pirarubicina, pixantrona, plicamicina, porfímero sódico, prednimustina, procarbazona, raltitrexed, ranimustina, rubitecán, sapacitabina, semustina, sitimagene ceradenovec, estrataplato, etopozocina, talaporfina, tegafur-uracilo, temoporfin, temozolomida, tenipósido, tesetaxel, testoladina, tetranitrato, tiotepa, tiazofurina, tioguanina, tipifarnib, topotecán, trabectedina, triaziquona, trietilenmelamina, triplato, tretinoína, treosulfano, trofosfamida, uramustina, valrubicina, verteporfina, vinblastina, vincristina, vindesina, vinflunina, vinorelbina, vorinostat, zorubicina, y otros agentes citostáticos o citotóxicos descritos en el presente documento.

Debido a que algunos fármacos funcionan mejor juntos que solos, a menudo se administran dos o más fármacos al mismo tiempo. A menudo, se usan dos o más agentes quimioterápicos como quimioterapia de combinación. En algunas realizaciones, los agentes quimioterápicos (incluyendo quimioterapia de combinación) pueden usarse en combinación con un compuesto descrito en el presente documento, por ejemplo, fenformina.

Terapia dirigida

En algunas realizaciones, un compuesto o una composición descrito en el presente documento se administra con una terapia dirigida. La terapia dirigida constituye el uso de agentes específicos para las proteínas desreguladas de células cancerosas. Los fármacos de terapia dirigida de molécula pequeña son generalmente inhibidores de dominios enzimáticos en proteínas mutadas, sobreexpresadas o por lo demás críticas dentro de la célula cancerosa. Ejemplos relevantes son los inhibidores de tirosina cinasa tales como axitinib, bosutinib, cediranib, dasatinib, erlotinib, imatinib, gefitinib, lapatinib, lestaurtinib, nilotinib, semaxanib, sorafenib, sunitinib y vandetanib, y también inhibidores de cinasas dependientes de ciclinas tales como alvocidib y seliciclib. La terapia con anticuerpos monoclonales es otra estrategia en la que el agente terapéutico es un anticuerpo que se une específicamente a una proteína en la superficie de las células cancerosas. Los ejemplos incluyen el anticuerpo anti-HER2/neu trastuzumab (HERCEPTIN®) normalmente usado en cáncer de mama, y el anticuerpo anti-CD20 rituximab y tositumomab normalmente usado en una variedad de tumores malignos de células B. Otros anticuerpos a modo de ejemplo incluyen cetuximab, panitumumab, trastuzumab, alemtuzumab, bevacizumab, edrecolomab y gemtuzumab. Las proteínas de fusión a modo de ejemplo incluyen aflibercept y denileucina difitox. En algunas realizaciones, la terapia dirigida puede usarse en combinación con un compuesto descrito en el presente documento, por ejemplo, una biguanida tal como metformina o fenformina, preferiblemente fenformina.

La terapia dirigida también puede implicar péptidos pequeños como “dispositivos de direccionamiento” que pueden unirse a receptores de la superficie celular o afectar a la matriz extracelular que rodea al tumor. Radionúclidos que se unen a estos péptidos (por ejemplo, RGD) destruyen finalmente la célula cancerosa si el núclido se desintegra en las proximidades de la célula. Un ejemplo de tal terapia incluye BEXXAR®.

Inmunoterapia

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

El trasplante de células madre hematopoyéticas alogénicas puede considerarse una forma de inmunoterapia, puesto que las células inmunitarias del donante a menudo atacarán al tumor en un efecto de injerto contra tumor. En algunas realizaciones, los agentes de inmunoterapia pueden usarse en combinación con un compuesto o una composición descrito en el presente documento.

Terapia hormonal

En algunas realizaciones, un compuesto o una composición descrito en el presente documento se administra con una terapia hormonal. El crecimiento de algunos cánceres puede inhibirse proporcionando o bloqueando

determinadas hormonas. Los ejemplos comunes de tumores sensibles a hormonas incluyen determinados tipos de cánceres de mama y de próstata. La eliminación o el bloqueo de estrógeno o testosterona es a menudo un tratamiento adicional importante. En determinados cánceres, la administración de agonistas de hormonas, tales como progestógenos, puede ser terapéuticamente beneficiosa. En algunas realizaciones, los agentes de terapia hormonal pueden usarse en combinación con un compuesto o una composición descrito en el presente documento.

En algunas realizaciones, un compuesto o una composición descrito en el presente documento se administra junto con un tratamiento contra el cáncer adicional (por ejemplo, extirpación quirúrgica), en el tratamiento de cáncer en el sistema nervioso, por ejemplo, cáncer en el sistema nervioso central, por ejemplo, tumor cerebral, por ejemplo, glioma, por ejemplo, glioblastoma multiforme (GBM).

Varios estudios han sugerido que más del 25% de los pacientes con glioblastoma obtienen un beneficio de supervivencia significativo de la quimioterapia adyuvante. Metaanálisis han sugerido que la quimioterapia adyuvante da como resultado un aumento del 6-10% en la tasa de supervivencia a 1 año.

Temozolomida es un agente alquilante activo por vía oral que se usa para personas recién diagnosticadas de glioblastoma multiforme. Lo aprobó la Food and Drug Administration (FDA) de los Estados Unidos en marzo de 2005. Estudios han mostrado que el fármaco se tolera bien y proporciona un efecto de supervivencia. Se asoció temozolomida adyuvante y concomitante con radiación con mejoras significativas en la mediana de supervivencia libre de progresión con respecto a radiación sola (6,9 frente a 5 meses), supervivencia global (14,6 frente a 12,1 meses) y la probabilidad de estar vivo en 2 años (el 26% frente al 10%).

Nitrosoureas: La FDA aprobó en 2002 obleas de BCNU (carmustina)-polímero (Gliadel). Aunque algunos usan obleas de Gliadel para el tratamiento inicial, han mostrado sólo un modesto aumento en la media de supervivencia frente al placebo (13,8 frente a 11,6 meses) en el más grade de tales ensayos en fase III, y están asociadas con tasas aumentadas de fugas de LCR y aumento de presión intracraneal secundaria a edema y efecto de masa.

MGMT es una enzima de reparación del ADN que contribuye a la resistencia a temozolomida. La metilación del promotor de MGMT, encontrada en aproximadamente el 45% de los glioblastomas multiformes, da como resultado en un silenciamiento epigenético del gen, disminuyendo la capacidad de las células tumorales para reparar el ADN y aumentando la susceptibilidad a la temozolomida.

Cuando se trataron pacientes con y sin metilación del promotor de MGMT con temozolomida, los grupos tenían medianas de supervivencia de 21,7 frente a 12,7 meses, y tasas de supervivencia a los 2 años del 46% frente al 13,8%, respectivamente.

Aunque la temozolomida es actualmente un agente de primera línea en el tratamiento de glioblastoma multiforme, el estado de metilación de MGMT desfavorable podría ayudar a seleccionar pacientes apropiados para investigaciones terapéuticas futuras.

O6-bencilguanina y otros inhibidores de MGMT así como el silenciamiento mediado por interferencia con ARN de MGMT ofrecen vías prometedoras para aumentar la eficacia de temozolomida y otros antineoplásicos alquilantes, y tales agentes están en estudio activo.

Carmustina (BCNU) y cis-platino (cisplatino) han sido los agentes quimioterápicos primarios usados contra gliomas malignos. Todos los agentes en uso no tienen una tasa de respuesta mayor del 30-40%, y la mayoría se encuentran dentro del intervalo del 10-20%.

Datos de la Universidad de California en San Francisco indican que, para el tratamiento de glioblastomas, la cirugía seguida por terapia de radiación conduce a tasas de supervivencia a 1, 3 y 5 años del 44%, el 6% y el 0%, respectivamente. En comparación, la cirugía seguida de radiación y quimioterapia usando regímenes a base de nitrosoureas dio como resultado tasas de supervivencia a 1, 3 y 5 años del 46%, el 18% y el 18%, respectivamente.

Un obstáculo importante para el uso de agentes quimioterápicos para tumores cerebrales es el hecho de que la barrera hematoencefálica (BBB) excluye eficazmente muchos agentes del SNC. Por este motivo, están desarrollándose métodos novedosos de administración de fármacos intracraneal para administrar mayores concentraciones de agentes quimioterápicos a las células tumorales al tiempo que se evitan los efectos adversos sistémicos de estos medicamentos.

La infusión impulsada por presión de agentes quimioterápicos a través de un catéter intracraneal, también conocida como administración potenciada por convección (CED), tiene la ventaja de la administración de fármacos a lo largo de un gradiente de presión en vez de mediante difusión simple. La CED ha mostrado resultados prometedores en modelos animales con agentes incluyendo BCNU y topotecán.

Los intentos iniciales investigaron la administración de agentes quimioterápicos por medio de una vía intraarterial en vez de intravenosa. Desafortunadamente, no se observó ventaja de supervivencia.

La quimioterapia para glioblastoma multiforme recurrente proporciona un beneficio modesto, si lo hay, y se usan varias clases de agentes. Obleas de carmustina aumentaron la supervivencia a 6 meses desde el 36% hasta el 56% con respecto al placebo en un estudio aleatorizado de 222 pacientes, aunque hubo una asociación significativa entre el grupo de tratamiento e infecciones intracraneales graves.

El genotipado de tumores cerebrales puede tener aplicaciones en la estratificación de pacientes para ensayos clínicos de diversas terapias novedosas.

El agente antiangiogénico bevacizumab, cuando se usa con irinotecán, mejoró la supervivencia a 6 meses en pacientes con glioma recurrente hasta el 46% en comparación con el 21% en pacientes tratados con temozolomida. Esta combinación de bevacizumab e irinotecán para glioblastoma multiforme recurrente se ha mostrado que mejora la supervivencia con respecto a bevacizumab solo. Los agentes antiangiogénicos también disminuyen el edema peritumoral, reduciendo potencialmente la dosis de corticosteroides necesaria.

Algunos glioblastomas responden a gefitinib o erlotinib (inhibidores de tirosina cinasa). La presencia simultánea en células de glioblastoma de EGFR mutante (EGFRviii) y PTEN se asoció con receptividad a inhibidores de tirosina cinasa, mientras que el aumento de p-akt predice un efecto disminuido. Otras dianas incluyen PDGFR, VEGFR, mTOR, farnesiltransferasa y PI3K.

Otras posibles modalidades de terapia incluyen imatinib, terapia génica, vacunas de péptidos y células dendríticas, clorotoxinas sintéticas y anticuerpos y fármacos radiomarcados.

Composiciones y vías de administración

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

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

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

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

Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de una preparación inyectable estéril, por ejemplo, como una suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril. Esta suspensión puede formularse según técnicas conocidas en la técnica usando agentes humectantes o de dispersión (tales como, por ejemplo, Tween 80) y agentes de suspensión adecuados. La preparación inyectable estéril también puede ser una disolución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico aceptable por vía parenteral, por ejemplo, como una disolución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están manitol, agua, solución de

Ringer y disolución de cloruro de sodio isotónica. Además, se emplean convencionalmente aceites fijos, estériles como disolvente o medio de suspensión. Para este fin, puede emplearse cualquier aceite fijo insípido incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Ácidos grasos, tales como ácido oleico y sus derivados de glicérido son útiles en la preparación de inyectables, como también aceites farmacéuticamente aceptables naturales, tales como aceite de oliva o aceite de ricino, especialmente en sus versiones polioxietiladas. Estas disoluciones o suspensiones de aceite pueden contener también un diluyente o dispersante de alcohol de cadena larga, o carboximetilcelulosa o agentes dispersantes similares que se usan comúnmente en la formulación de formas de dosificación farmacéuticamente aceptables tales como emulsiones y/o suspensiones. Otros tensioactivos comúnmente usados tales como Tweens o Spans y/u otros agentes emulsionantes o potenciadores de la biodisponibilidad similares que se usan comúnmente en la fabricación de formas de dosificación sólidas, líquidas u otras farmacéuticamente aceptables también pueden usarse para los fines de formulación.

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

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

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

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

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

Los compuestos descritos en el presente documento, por ejemplo, pueden administrarse mediante inyección, por vía intravenosa, por vía intraarterial, por vía subdérmica, por vía intraperitoneal, por vía intramuscular o por vía subcutánea; o por vía oral, por vía bucal, por vía nasal, por vía transmucosa, por vía tópica, en una preparación oftálmica, o mediante inhalación, con una dosificación que oscila entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal, alternativamente dosificaciones de entre 1 mg y 1000 mg/dosis, cada de 4 a 120 horas, o según los requisitos del fármaco particular. Los métodos en el presente documento contemplan la administración de una cantidad eficaz de compuesto o composición de compuestos para lograr el efecto deseado o establecido. Normalmente, las composiciones farmacéuticas de esta invención se administrarán desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 6 veces al día o alternativamente, como una infusión continua. Tal administración puede usarse como una etapa crónica o aguda. La cantidad de principio activo que puede combinarse con los materiales portadores para producir una única forma de dosificación variará dependiendo del huésped tratado y el modo de administración particular. Una preparación típica contendrá desde aproximadamente el 5% hasta aproximadamente

el 95% de compuesto activo (p/p). Alternativamente, tales preparaciones contienen desde aproximadamente el 20% hasta aproximadamente el 80% de compuesto activo.

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

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

Neoactividad de una enzima

Tal como se usa en el presente documento, neoactividad se refiere a neoactividad de alfa hidroxilo. Neoactividad y neoactividad de alfa hidroxilo se usan de manera intercambiable en el presente documento. Neoactividad de alfa hidroxilo es la capacidad de convertir una alfa cetona en un alfa hidroxilo. La neoactividad puede surgir como resultado de una mutación, por ejemplo, una mutación puntual, por ejemplo, una sustitución, por ejemplo, en el sitio activo de una enzima. En una realización la neoactividad está sustancialmente ausente de la enzima de tipo natural o no mutante. Esto se denomina algunas veces en el presente documento neoactividad de primer grado. Un ejemplo de una neoactividad de primer grado es una "ganancia de función" en la que la enzima mutante gana una nueva actividad catalítica. En una realización la neoactividad está presente en una enzima de tipo natural o no mutante pero a un nivel que es menor del 10, el 5, el 1, el 0,1, el 0,01 o el 0,001% de lo que se observa en la enzima mutante. Esto se denomina algunas veces en el presente documento neoactividad de segundo grado. Un ejemplo de una neoactividad de segundo grado es una "ganancia de función" en la que la enzima mutante tiene un aumento, por ejemplo, un aumento de 5 veces en la velocidad de una actividad catalítica presentada por la enzima cuando carece de la mutación.

En algunas realizaciones, una forma no mutante de la enzima, por ejemplo, una forma de tipo natural, convierte la sustancia A (por ejemplo, isocitrato) en la sustancia B (por ejemplo, α -cetoglutarato), y la neoactividad convierte la sustancia B (por ejemplo, α -cetoglutarato) en la sustancia C, denominada algunas veces producto de neoactividad (por ejemplo, 2-hidroxiglutarato, por ejemplo, R-2-hidroxiglutarato).

Isocitrato deshidrogenasas

Las isocitrato deshidrogenasas (IDH) catalizan la descarboxilación oxidativa de isocitrato a 2-oxoglutarato (es decir, α -cetoglutarato). Estas enzimas pertenecen a dos subclases distintas, una de las cuales utiliza NAD(+) como aceptor de electrones y la otra NADP(+). Se han notificado cinco isocitrato deshidrogenasas: tres isocitrato deshidrogenasas dependientes de NAD(+), que se localizan en la matriz mitocondrial, y dos isocitrato deshidrogenasas dependientes de NADP(+), una de las cuales es mitocondrial y la otra predominantemente citosólica. Cada isozima dependiente de NADP(+) es un homodímero.

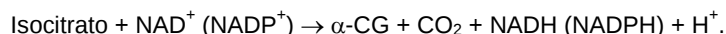
IDH1 (isocitrato deshidrogenasa 1 (NADP+), citosólica) también se conoce como IDH; IDP; IDCD; IDPC o PICD. La proteína codificada por este gen en la isocitrato deshidrogenasa dependiente de NADP(+) encontrada en el citoplasma y los peroxisomas. Contiene la secuencia señal de direccionamiento al peroxisoma PTS-1. La presencia de esta enzima en peroxisomas sugiere papeles en la regeneración de NADPH para reducciones intraperoxisomales, tales como la conversión de 2,4-dienoil-CoA en 3-enoil-CoA, así como en reacciones peroxisomales que consumen 2-oxoglutarato, concretamente la alfa-hidroxilación de ácido fitánico. La enzima citoplasmática realiza un papel significativo en la producción citoplasmática de NADPH.

El gen de IDH1 humana codifica para una proteína de 414 aminoácidos. Las secuencias de nucleótidos y aminoácidos para IDH1 humana pueden encontrarse como las entradas de GenBank NM_005896.2 y NP_005887.2 respectivamente. Las secuencias de nucleótidos y aminoácidos para IDH1 también se describen en, por ejemplo, Nekutenko *et al.*, Mol. Biol. Evol. 15:1674-1684(1998); Geisbrecht *et al.*, J. Biol. Chem. 274:30527-30533(1999); Wiemann *et al.*, Genome Res. 11:422-435(2001); The MGC Project Team, Genome Res. 14:2121-2127(2004); Lubec *et al.*, presentado (diciembre de 2008) a UniProtKB; Kullmann *et al.*, presentado (junio de 1996) a las bases de datos EMBL/GenBank/DDBJ; y Sjoeblo *et al.*, Science 314:268-274(2006).

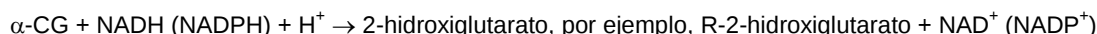
IDH2 (isocitrato deshidrogenasa 2 (NADP+), mitocondrial) también se conoce como IDH; IDP; IDHM; IDPM; ICD-M; o mNADP-IDH. La proteína codificada por este gen es la isocitrato deshidrogenasa dependiente de NADP(+) encontrada en la mitocondria. Desempeña un papel en el metabolismo intermedio y la producción de energía. Esta

proteína puede asociarse o interaccionar estrechamente con el complejo de piruvato deshidrogenasa. El gen de IDH2 humana codifica para una proteína de 452 aminoácidos. Las secuencias de nucleótidos y aminoácidos para IDH2 pueden encontrarse como las entradas de GenBank NM_002168.2 y NP_002159.2 respectivamente. Las secuencias de nucleótidos y aminoácidos para IDH2 humana se describen también en, por ejemplo, Huh *et al.*, presentado (noviembre de 1992) a las bases de datos EMBL/GenBank/DDBJ; y The MGC Project Team, Genome Res. 14:2121-2127(2004).

IDH1 no mutante, por ejemplo, de tipo natural, cataliza la descarboxilación oxidativa de isocitrato en α -cetoglutarato reduciendo de ese modo NAD⁺ (NADP⁺) a NADP (NADPH), por ejemplo, en la reacción hacia delante:



En algunas realizaciones, la neoactividad de una IDH1 mutante puede tener la capacidad de convertir α -cetoglutarato en 2-hidroxiglutarato, por ejemplo, R-2-hidroxiglutarato:



En algunas realizaciones, la neoactividad puede ser la reducción de piruvato o malato a los correspondientes compuestos de α -hidroxilo.

En algunas realizaciones, la neoactividad de una IDH1 mutante puede surgir de una IDH1 mutante que tiene una His, Ser, Cys o Lys, o cualquier otra mutación descrita en Yan *et al.*, en el residuo 132. En algunas realizaciones, la neoactividad de una IDH2 mutante puede surgir de una IDH2 mutante que tiene una Gly, Met o Lys, o cualquier otra mutación descrita en Yan H *et al.*, en el residuo 140 ó 172. Las mutaciones a modo de ejemplo incluyen las siguientes: R132H, R132C, R132S, R132G, R132L, R132V y R140Q.

En algunas realizaciones, la IDH1 y/o IDH2 mutante (por ejemplo, una IDH1 y/o IDH2 mutante que tiene una neoactividad descrita en el presente documento) podría conducir a un nivel aumentado de 2-hidroxiglutarato, por ejemplo, R-2-hidroxiglutarato en un sujeto. La acumulación de 2-hidroxiglutarato, por ejemplo, R-2-hidroxiglutarato en un sujeto, por ejemplo, en el cerebro de un sujeto, puede ser perjudicial. Por ejemplo, en algunas realizaciones, niveles elevados de 2-hidroxiglutarato, por ejemplo, R-2-hidroxiglutarato pueden conducir a y/o se predictivos de cáncer en un sujeto tal como un cáncer del sistema nervioso central, por ejemplo, tumor cerebral, por ejemplo, glioma, por ejemplo, glioblastoma multiforme (GBM). Por consiguiente, en algunas realizaciones, un método descrito en el presente documento incluye administrar a un sujeto un inhibidor de la neoactividad.

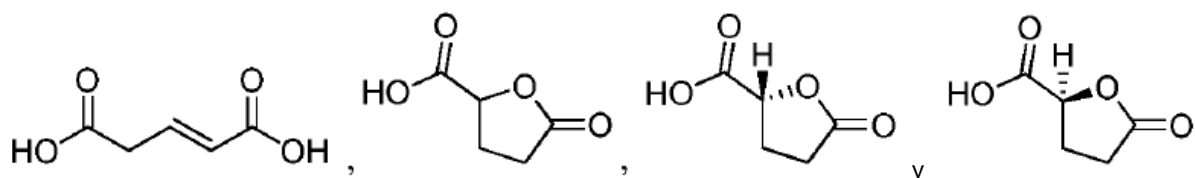
Detección de 2-hidroxiglutarato

Puede detectarse 2-hidroxiglutarato, por ejemplo, mediante CL/EM. Para detectar 2-hidroxiglutarato secretado en medios de cultivo, pueden recogerse 500 ml de alícuotas de medios condicionados, mezclarse 80:20 con metanol y centrifugarse a 3.000 rpm durante 20 minutos a 4 grados Celsius. El sobrenadante resultante puede recogerse y almacenarse a -80 grados Celsius antes de la CLEM/EM para evaluar los niveles de 2-hidroxiglutarato. Para medir metabolitos asociados a células completas, pueden aspirarse los medios y pueden recogerse células, por ejemplo, a una densidad no confluyente. Pueden usarse una variedad de diferentes métodos de separación por cromatografía de líquidos (CL). Cada método puede acoplarse mediante ionización por electrospray negativa (ESI, -3,0 kV) a espectrómetros de masas de cuadrupolo triple que funcionan en un modo de monitorización de reacción múltiple (MRM), con parámetros de EM optimizados en disoluciones patrón de metabolitos infundidas. Los metabolitos pueden separarse mediante cromatografía en fase inversa usando tributilamina 10 mM como agente de apareamiento de iones en la fase móvil acuosa, según una variante de un método previamente notificado (Luo *et al.* J Chromatogr A 1147, 153-64, 2007). Un método permite la resolución de metabolitos de TCA: t = 0,50% de B; t = 5, 95% de B; t = 7, 95% de B; t = 8, 0% de B, en donde B se refiere a una fase móvil orgánica del 100% de metanol. Otro método es específico para 2-hidroxiglutarato, discurrendo un gradiente lineal rápido desde el 50%-95% de B (tampones definidos anteriormente) a lo largo de 5 minutos. Como columna, puede usarse una Synergi Hydro-RP, 100 mm X 2 mm, 2,1 μ m de tamaño de partícula (Fenomonex), tal como se describió anteriormente. Los metabolitos pueden cuantificarse mediante la comparación de áreas de pico con patrones de metabolitos puros a concentración conocida. Pueden realizarse estudios de flujo de metabolitos a partir de ¹³C-glutamina tal como se describe, por ejemplo, en Munger *et al.* Nat Biotechnol 26, 1179-86, 2008.

En una realización se evalúa 2HG, por ejemplo, R-2HG, y el analito sobre el que se basa la determinación es 2HG, por ejemplo, R-2HG. En una realización el analito sobre el que se basa la determinación es un derivado de 2HG, por ejemplo, R-2HG, forando en el procedimiento de realización del método analítico. A modo de ejemplo un derivado de este tipo puede ser un derivado formado en el análisis de EM. Los derivados pueden incluir un aducto de sal, por ejemplo, un aducto de Na, una variante de hidratación, o una variante de hidratación que es también un aducto de sal, por ejemplo, un aducto de Na, por ejemplo, tal como se forma en el análisis de EM. En una realización una neoactividad de producto de alfa hidroxilo, por ejemplo, 2HG, por ejemplo, R-2HG, puede someterse a ensayo indirectamente. En un ensayo indirecto el analito es un derivado metabólico de una neoactividad de producto de alfa

hidroxilo, por ejemplo, 2HG, por ejemplo, R-2HG, u otro(s) compuesto(s), por ejemplo, un compuesto celular, que se correlaciona con el nivel de una neoactividad de producto de alfa hidroxilo, por ejemplo, 2HG, por ejemplo, R-2HG. Los ejemplos incluyen especies que se acumulan o se elevan o reducen como resultado de la presencia de 2HG, por ejemplo, R-2HG. Por ejemplo, en realizaciones, células cancerosas con el mutante neoactivo tienen niveles elevados de glutarato o glutamato que se correlacionarán con 2HG, por ejemplo, R-2HG.

Los derivados de 2HG a modo de ejemplo incluyen derivados deshidratados tales como los compuestos proporcionados a continuación o un aducto de sal de los mismos:



Métodos de evaluación de muestras y/o sujetos

En algunas realizaciones, los métodos descritos en el presente documento incluyen la evaluación de uno o más parámetros relacionados con IDH, por ejemplo, IDH1 o IDH2, una neoactividad de alfa hidroxilo, por ejemplo, neoactividad de 2HG, por ejemplo, para evaluar la neoactividad de IDH1 o IDH2 del genotipo o fenotipo de 2HG. La evaluación puede realizarse, por ejemplo, para seleccionar, diagnosticar o pronosticar al sujeto, para seleccionar un agente terapéutico, por ejemplo, un inhibidor, o para evaluar la respuesta al tratamiento o la progresión de la enfermedad. En una realización la evaluación, que puede realizarse antes y/o después de que haya comenzado el tratamiento, se basa, al menos en parte, en el análisis de una muestra tumoral, muestra de células cancerosas o muestra de células precancerosas, del sujeto. Por ejemplo, una muestra del paciente puede analizarse para determinar la presencia o el nivel de una neoactividad de producto de alfa hidroxilo, por ejemplo, 2HG, por ejemplo, R-2HG, evaluando un parámetro correlacionado con la presencia o el nivel de una neoactividad de producto de alfa hidroxilo, por ejemplo, 2HG, por ejemplo, R-2HG. Una neoactividad de producto de alfa hidroxilo, por ejemplo, 2HG, por ejemplo, R-2HG, en la muestra puede determinarse mediante un método cromatográfico, por ejemplo, mediante análisis de CL-EM. También puede determinarse mediante contacto con un agente de unión específica, por ejemplo, un anticuerpo, que se une a la neoactividad de producto de alfa hidroxilo, por ejemplo, 2HG, por ejemplo, R-2HG, y permite la detección. En una realización la muestra se analiza para determinar el nivel de neoactividad, por ejemplo, una neoactividad de alfa hidroxilo, por ejemplo, neoactividad de 2HG. En una realización, la muestra se analiza para determinar la presencia de una proteína IDH mutante, por ejemplo, IDH1 o IDH2, que tiene una neoactividad de alfa hidroxilo, por ejemplo, neoactividad de 2HG (o un ARN correspondiente). Por ejemplo, puede usarse un reactivo específico de proteína mutante, por ejemplo, un anticuerpo que se une específicamente a una proteína mutante IDH, por ejemplo, un anticuerpo que se une específicamente a una proteína mutante IDH1-R132H, puede usarse para detectar una enzima mutante neoactiva. En una realización se secuencian un ácido nucleico de la muestra para determinar si está presente una mutación o un alelo seleccionado de IDH1 o IDH2 dado a conocer en el presente documento. En una realización el análisis es distinto de determinar directamente la presencia de una proteína IDH mutante, por ejemplo, IDH1 o IDH2 (o ARN correspondiente) o la secuenciación de un gen de IDH, por ejemplo, IDH1 o IDH2. En una realización el análisis es distinto de determinar directamente, por ejemplo, es distinto de secuencias ADN genómico o ADNc, la presencia de una mutación en el residuo 132 de IDH1 y/o una mutación en el residuo 140 o 172 de IDH2. En una realización el tumor es distinto de un tumor del SNC, por ejemplo, distinto de un glioma, y el análisis incluye determinar la secuencia de una mutación en la posición 132 de IDH1, o una mutación en la posición 172 de IDH2. Por ejemplo, la secuencia de IDH1 en cualquiera de la posición 71, o 100 ó 109 puede determinarse, por ejemplo, para detectar la presencia de una mutación que tiene neoactividad de 2HG. En una realización el tumor es un glioma y se determina la presencia de una mutación neoactiva de 2HG de IDH1 distinta de una mutación en 132 de IDH1. En una realización el tumor es un glioma y se determina la presencia de una mutación neoactiva de 2HG de IDH1 distinta de una mutación en 172 de IDH2. Por ejemplo, el análisis puede ser la detección de una neoactividad de producto de alfa hidroxilo, por ejemplo, 2HG, por ejemplo, R-2HG, o la medición de la neoactividad de alfa hidroxilo de una mutación, por ejemplo, neoactividad de 2HG. En una realización la muestra se retira del paciente y se analiza. En una realización la evaluación puede incluir uno o más de realizar el análisis de la muestra, requerir el análisis de la muestra, requerir los resultados del análisis de la muestra o recibir los resultados del análisis de la muestra. (Generalmente en el presente documento, el análisis puede incluir uno o ambos de realizar el método subyacente o recibir datos de otro que ha realizado el método subyacente).

En una realización, la evaluación, que puede realizarse antes y/o después de que haya comenzado el tratamiento, se basa, al menos en parte, en el análisis de un tejido (por ejemplo, un tejido distinto de una muestra tumoral), o fluido corporal, o producto corporal. Los tejidos a modo de ejemplo incluyen ganglios linfáticos, piel, folículos pilosos y uñas. Los fluidos corporales a modo de ejemplo incluyen sangre, suero, plasma, orina, linfa, lágrimas, sudor, saliva, semen y líquido cefalorraquídeo. Los productos corporales a modo de ejemplo incluyen aliento exhalado. Por ejemplo, el tejido, fluido o producto puede analizarse para determinar la presencia o el nivel de una neoactividad de producto de alfa hidroxilo, por ejemplo, 2HG, por ejemplo, R-2HG, evaluando un parámetro correlacionado con la

presencia o el nivel de una neoactividad de producto de alfa hidroxilo, por ejemplo, 2HG, por ejemplo, R-2HG. Una neoactividad de producto de alfa hidroxilo, por ejemplo, 2HG, por ejemplo, R-2HG, en la muestra puede determinarse mediante un método cromatográfico, por ejemplo, mediante análisis de CL-EM. También puede determinarse mediante contacto con un agente de unión específica, por ejemplo, un anticuerpo, que se une a la neoactividad de producto de alfa hidroxilo, por ejemplo, 2HG, por ejemplo, R-2HG, y permite la detección. En realizaciones en las que están presentes niveles suficientes, el tejido, fluido o producto puede analizarse para determinar el nivel de neoactividad, por ejemplo, una neoactividad de alfa hidroxilo, por ejemplo, la neoactividad de 2HG. En una realización la muestra se analiza para determinar la presencia de una proteína IDH mutante, por ejemplo, IDH1 o IDH2, que tiene una neoactividad de alfa hidroxilo, por ejemplo, neoactividad de 2HG (o un ARN correspondiente). Por ejemplo, puede usarse un reactivo específico de proteína mutante, por ejemplo, un anticuerpo que se une específicamente a una proteína mutante IDH, por ejemplo, un anticuerpo que se une específicamente a una proteína mutante IDH1-R132H, para detectar enzima mutante neoactiva. En una realización se secuencian un ácido nucleico de la muestra para determinar si está presente una mutación o un alelo seleccionado de IDH1 o IDH2 dado a conocer en el presente documento. En una realización el análisis es distinto de determinar directamente la presencia de una proteína IDH mutante, por ejemplo, IDH1 o IDH2, (o ARN correspondiente) o secuenciar un gen de IDH, por ejemplo, IDH1 o IDH2. Por ejemplo, el análisis puede ser la detección de una neoactividad de producto de alfa hidroxilo, por ejemplo, 2HG, por ejemplo, R-2HG, o la medición de la neoactividad de 2HG. En una realización el tejido, fluido o producto se retira del paciente y se analiza. En una realización la evaluación puede incluir uno o más de realizar el análisis del tejido, fluido o producto, requerir el análisis del tejido, fluido o producto, requerir los resultados del análisis del tejido, fluido o producto, o recibir los resultados del análisis del tejido, fluido o producto.

En una realización, la evaluación, que puede realizarse antes y/o después de que haya comenzado el tratamiento, se basa, al menos en parte, en la obtención de imágenes de la neoactividad de producto de alfa hidroxilo, por ejemplo, 2HG, por ejemplo, R-2HG, del sujeto. En realizaciones se usan métodos de resonancia magnética para evaluar la presencia, la distribución o el nivel de una neoactividad de producto de alfa hidroxilo, por ejemplo, 2HG, por ejemplo, R-2HG, en el sujeto. En una realización el sujeto se somete a análisis de obtención de imágenes y/o espectroscópico, por ejemplo, análisis basado en resonancia magnética, por ejemplo, análisis de MRI y/o MRS por ejemplo, y opcionalmente se forma una imagen correspondiente a la presencia, la distribución o el nivel de una neoactividad de producto de alfa hidroxilo, por ejemplo, 2HG, por ejemplo, R-2HG, o del tumor. Opcionalmente la imagen o un valor relacionado con la imagen se almacena en un medio tangible y/o se transmite a un segundo sitio. En una realización la evaluación puede incluir uno o más de realizar análisis de obtención de imágenes, requerir el análisis de imágenes, requerir los resultados del análisis de imágenes o recibir los resultados del análisis de imágenes.

Selección/monitorización de pacientes

Se describen en el presente documento métodos de tratamiento de un trastorno relacionado con proliferación celular, por ejemplo, cáncer, en un sujeto y métodos de identificación de un sujeto para un tratamiento descrito en el presente documento. También se describen en el presente documento métodos de predicción de un sujeto que corre el riesgo de desarrollar cáncer (por ejemplo, un cáncer asociado con una mutación en una enzima IDH (por ejemplo, IDH1 y/o IDH2)). El cáncer se caracteriza generalmente por la presencia de una neoactividad, tal como una ganancia de función en una o más enzimas IDH mutantes (por ejemplo, IDH1 o IDH2). El sujeto puede seleccionarse basándose en el sujeto que tiene un gen mutante que tiene una neoactividad, por ejemplo, una neoactividad descrita en el presente documento. Tal como se usa en el presente documento, "seleccionar" significa seleccionar en su totalidad o en parte según dicha base.

En algunas realizaciones, se selecciona un sujeto para el tratamiento con un compuesto descrito en el presente documento basándose en una determinación de que el sujeto tiene una enzima IDH mutante descrita en el presente documento. En algunas realizaciones, la enzima mutante tiene una neoactividad y el paciente se selecciona según esa base. La neoactividad de la enzima puede identificarse, por ejemplo, evaluando el sujeto o la muestra (por ejemplo, tejido o fluido corporal) del mismo, para determinar la presencia o cantidad de un sustrato, cofactor y/o producto de la enzima. La presencia y/o cantidad de sustrato, cofactor y/o producto puede corresponder a la actividad de tipo natural/no mutante o puede corresponder a la neoactividad de la enzima. El fluido corporal a modo de ejemplo que puede usarse para identificar (por ejemplo, evaluar) la neoactividad de la enzima incluye líquido amniótico que rodea a un feto, humor acuoso, sangre (por ejemplo, plasma sanguíneo), suero, líquido cefalorraquídeo, cerumen, quimo, líquido de Cowper, eyaculado femenino, líquido intersticial, linfa, leche de mama, moco (por ejemplo, drenaje nasal o flema), líquido pleural, pus, saliva, sebo, semen, suero, sudor, lágrimas, orina, secreción vaginal o vómito.

En algunas realizaciones, puede evaluarse un sujeto para determinar la neoactividad de una enzima usando resonancia magnética. Por ejemplo, cuando la enzima mutante es IDH1 y la neoactividad es conversión de α -cetoglutarato en 2-hidroxiglutarato, el sujeto puede evaluarse para determinar la presencia de y/o una cantidad elevada de 2-hidroxiglutarato, por ejemplo, R-2-hidroxiglutarato en relación con la cantidad de 2-hidroxiglutarato, por ejemplo, R-2-hidroxiglutarato presente en un sujeto que no tiene una mutación en IDH1 que tiene la neoactividad anterior. En algunas realizaciones, puede determinarse la neoactividad de IDH1 mediante la presencia o cantidad elevada de un pico correspondiente a 2-hidroxiglutarato, por ejemplo, R-2-hidroxiglutarato tal como se determina

mediante resonancia magnética. Por ejemplo, puede evaluarse un sujeto para determinar la presencia y/o fuerza de una señal a aproximadamente 2,5 ppm para determinar la presencia y/o cantidad de 2-hidroxiglutarato, por ejemplo, R-2-hidroxiglutarato en el sujeto. Esto puede correlacionarse con y/o ser predictivo de una neoactividad descrita en el presente documento para la enzima mutante IDH. De manera similar, la presencia, fuerza y/o ausencia de una señal a aproximadamente 2,5 ppm podría ser predictiva de una respuesta al tratamiento y de ese modo usarse como biomarcador no invasivo para la respuesta clínica.

La neoactividad de una enzima IDH mutante también puede evaluarse usando otras técnicas conocidas por un experto en la técnica. Por ejemplo, puede medirse la presencia o cantidad de un sustrato, cofactor y/o producto de reacción marcado tal como un sustrato sustrato, cofactor y/o producto de reacción marcado con ^{13}C o ^{14}C . La neoactividad puede evaluarse evaluando la reacción hacia delante de la enzima de tipo natural/no mutante (tal como la descarboxilación oxidativa de isocitrato a α -cetoglutarato en una enzima IDH1 mutante) y/o la reacción correspondiente a la neoactividad (por ejemplo, la conversión de α -cetoglutarato en 2-hidroxiglutarato, por ejemplo, R-2-hidroxiglutarato en una enzima IDH1 mutante).

Kits

Un compuesto descrito en el presente documento puede proporcionarse en un kit.

En una realización el kit incluye (a) un compuesto descrito en el presente documento, por ejemplo, una composición que incluye un compuesto descrito en el presente documento (en el que, por ejemplo, el compuesto puede ser un inhibidor descrito en el presente documento), y, opcionalmente (b) material de información. El material de información puede ser descriptivo, de instrucciones, de comercialización u otro material que se refiere a los métodos descritos en el presente documento y/o al uso de un compuesto descrito en el presente documento para los métodos descritos en el presente documento.

En una realización el kit proporciona materiales para evaluar a un sujeto. La evaluación puede ser, por ejemplo, para: identificar a un sujeto que tiene niveles no deseados, es decir, aumentados (por ejemplo, superiores a los presentes en células normales o de tipo natural) de cualquiera de 2HG, neoactividad de 2HG, o proteína IDH1 o IDH2 mutante que tiene neoactividad de 2HG (o ARN correspondiente), o que tiene una mutación somática en IDH1 o IDH2 caracterizada por neoactividad de 2HG; diagnosticar, pronosticar o estadificar a un sujeto, por ejemplo, basándose en que tiene niveles no deseados, es decir, aumentados de 2HG, neoactividad de 2HG, o proteína IDH1 o IDH2 mutante que tiene neoactividad de 2HG (o ARN correspondiente), o que tiene una mutación somática en IDH1 o IDH2 caracterizada por neoactividad de 2HG; seleccionar un tratamiento para, o evaluar la eficacia de, un tratamiento, por ejemplo, basándose en que el sujeto tiene niveles no deseados, es decir, aumentados de 2HG, neoactividad de 2HG, o proteína IDH1 o IDH2 mutante que tiene neoactividad de 2HG (o ARN correspondiente), o que tiene una mutación somática en IDH1 o IDH2 caracterizada por neoactividad de 2HG. El kit puede incluir uno o más reactivos útiles en la evaluación, por ejemplo, reactivos mencionados en otra parte en el presente documento. Puede incluirse un reactivo de detección, por ejemplo, un anticuerpo u otro reactivo de unión específica. Pueden incluirse patrones o muestras de referencia, por ejemplo, un patrón de control positivo o negativo. Por ejemplo, si la evaluación se basa en la presencia de 2HG el kit puede incluir un reactivo, por ejemplo, patrones de control positivo o negativo para un ensayo, por ejemplo, un ensayo de CL-EM.

Si la evaluación se basa en la presencia de neoactividad de 2HG, el kit puede incluir un reactivo, por ejemplo, uno o más de los mencionados en otra parte en el presente documento, para someter a ensayo la neoactividad de 2HG. Si la evaluación se basa en secuenciación, el kit puede incluir cebadores u otros materiales útiles para secuenciar los ácidos nucleicos relevantes para identificar un mutante neoactivo de IDH, por ejemplo, IDH1 o IDH2. Por ejemplo, el kit puede contener un reactivo que proporciona la interrogación de la identidad, es decir, la secuenciación del residuo 132, 71, 100, 109, 70, 130, 133, 135 ó 178 de IDH1 para determinar si está presente un mutante neoactivo. El kit puede incluir ácidos nucleicos, por ejemplo, un oligómero, por ejemplo, cebadores, que permiten la secuenciación de los nucleótidos que codifican para el residuo 132, 71, 100, 109, 70, 130, 133, 135 ó 178 de IDH. En una realización el kit incluye un ácido nucleico cuya hibridación, o capacidad para amplificarse, depende de la identidad del residuo 132, 71, 100, 109, 70, 130, 133, 135 ó 178 de IDH. En otras realizaciones el kit incluye un reactivo, por ejemplo, un anticuerpo u otra molécula de unión específica, que puede identificar la presencia de un mutante neoactivo, por ejemplo, una proteína codificada por un mutante neoactivo en 132, 71, 100, 109, 70, 130, 133, 135 ó 178 de IDH. Tal como se describe a continuación, un kit también puede incluir tampones, disolventes e información relacionada con la evaluación.

En una realización, el material de información puede incluir información sobre la producción del compuesto, el peso molecular del compuesto, la concentración, la fecha de caducidad, el lote o información del sitio de producción, y así sucesivamente. En una realización, el material de información se refiere a métodos para administrar el compuesto.

En una realización, el material de información puede incluir instrucciones para administrar un compuesto descrito en el presente documento de una manera adecuada para realizar los métodos descritos en el presente documento, por ejemplo, en una dosis, forma de dosificación o modo de administración adecuado (por ejemplo, una dosis, forma de dosificación o modo de administración descrito en el presente documento). En otra realización, el material de

información puede incluir instrucciones para administrar un compuesto descrito en el presente documento a un sujeto adecuado, por ejemplo, un ser humano, por ejemplo, un ser humano que tiene o que corre el riesgo de un trastorno descrito en el presente documento.

5 El material de información de los kits no está limitado en su forma. En muchos casos, el material de información, por ejemplo, instrucciones, se proporciona en materia impresa, por ejemplo, un texto, dibujo y/o fotografía impresa, por ejemplo, una etiqueta o lámina impresa. Sin embargo, el material de información también puede proporcionarse en otros formatos, tales como Braille, material legible por ordenador, grabación de video o grabación de audio. En otra realización, el material de información del kit es información de contacto, por ejemplo, una dirección física, dirección de correo electrónico, sitio web o número de teléfono, en donde un usuario del kit puede obtener información sustantiva sobre un compuesto descrito en el presente documento y/o su uso en los métodos descritos en el presente documento. Por supuesto, el material de información también puede proporcionarse en cualquier combinación de formatos.

15 Además de un compuesto descrito en el presente documento, la composición del kit puede incluir otros componentes, tales como un disolvente o tampón, un estabilizador, un conservante, un agente aromatizante (por ejemplo, un antagonista del amargor o un edulcorante), una fragancia u otro componente cosmético, y/o un segundo agente para el tratamiento de un estado o trastorno descrito en el presente documento. Alternativamente, los otros componentes pueden incluirse en el kit, pero en diferentes composiciones o recipientes que un compuesto descrito en el presente documento. En tales realizaciones, el kit puede incluir instrucciones para mezclar un compuesto descrito en el presente documento y los otros componentes, o para usar un compuesto descrito en el presente documento junto con los otros componentes.

25 Un compuesto descrito en el presente documento puede proporcionarse en cualquier forma, por ejemplo, forma líquida, secada o liofilizada. Se prefiere que un compuesto descrito en el presente documento sea sustancialmente puro y/o estéril. Cuando un compuesto descrito en el presente documento se proporciona en una disolución líquida, la disolución líquida es preferiblemente una disolución acuosa, prefiriéndose una disolución acuosa estéril. Cuando un compuesto descrito en el presente documento se proporciona como una forma secada, la reconstitución es generalmente mediante la adición de un disolvente adecuado. El disolvente, por ejemplo, tampón o agua estéril, puede proporcionarse opcionalmente en el kit.

El kit puede incluir uno o más recipientes para la composición que contiene un compuesto descrito en el presente documento. En algunas realizaciones, el kit contiene recipientes, tabiques o compartimientos separados para la composición y el material de información. Por ejemplo, la composición puede estar contenida en una botella, vial o jeringa, y el material de información puede estar contenido en un envase o manguito de plástico. En otras realizaciones, los elementos separados del kit están contenidos dentro de un único recipiente no dividido. Por ejemplo, la composición está contenida en una botella, vial o jeringa que tiene unido a la misma el material de información en forma de una etiqueta. En algunas realizaciones, el kit incluye una pluralidad (por ejemplo, un envase) de recipientes individuales, conteniendo cada uno una o más formas de dosificación unitarias (por ejemplo, una forma de dosificación descrita en el presente documento) de un compuesto descrito en el presente documento. Por ejemplo, el kit incluye una pluralidad de jeringas, ampollas, envases de aluminio o envases de blíster, conteniendo cada uno una única dosis unitaria de un compuesto descrito en el presente documento. Los recipientes de los kits pueden ser estancos al aire, impermeables (por ejemplo, impermeables a cambios en la humedad o la evaporación) y/o estancos a la luz.

45 El kit incluye opcionalmente un dispositivo adecuado para la administración de la composición, por ejemplo, una jeringa, inhalante, pipeta, pinza, chuchara medida, cuentagotas (por ejemplo, cuentagotas ocular), hisopo (por ejemplo, un hisopo de algodón o hisopo de madera), o cualquiera de tales dispositivos de administración. En una realización, el dispositivo es un dispositivo de implante médico, por ejemplo, envasado para inserción quirúrgica.

Ejemplos

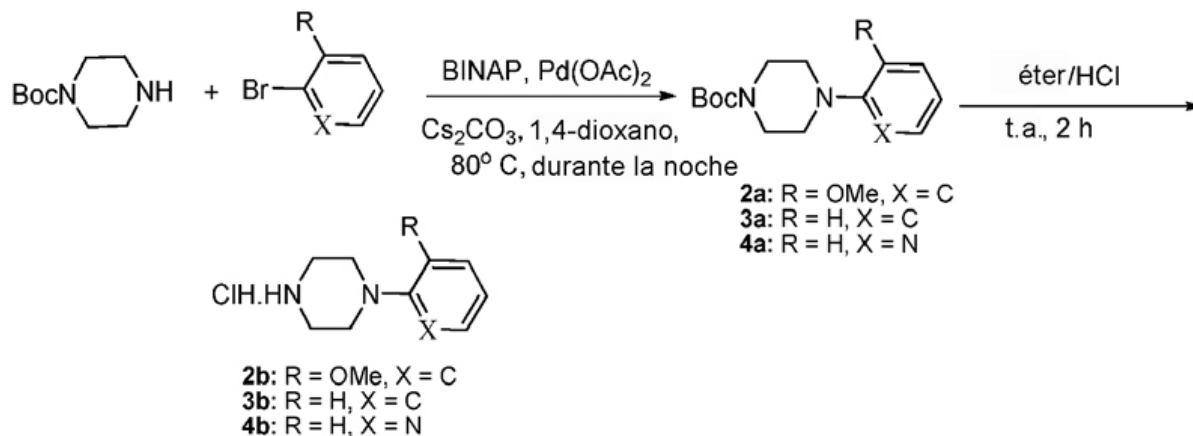
Ejemplo 1: Selección de alto rendimiento (HTS) para inhibidores de IDH1 R132H

55 Se llevaron a cabo ensayos en un volumen de 76 μ l de tampón de ensayo (NaCl 150 mM, MgCl₂ 10 mM, Tris 20 mM pH 7,5, albúmina sérica bovina al 0,03%) tal como sigue en un placa de 384 pocillos convencional: A 25 μ l de mezcla de sustratos (NADPH 8 μ M, aKG 2 mM), se le añadió 1 μ l de compuesto de prueba en DMSO. Se centrifugó la placa brevemente, y entonces se añadieron 25 μ l de mezcla de enzimas (ICDH1 R132H 0,2 μ g/ml) seguido por una breve centrifugación y se agitó a 100 rpm. Se incubó la reacción durante 50 minutos a temperatura ambiente, entonces se añadieron 25 μ l de mezcla de detección (resazurina 30 μ M, 36 μ g/ml) y se incubó la mezcla adicionalmente durante 5 minutos a temperatura ambiente. Se detectó la conversión de resazurina en resorufina mediante espectroscopia fluorescente a Ex544 Em590 c/o 590.

65 Los compuestos a modo de ejemplo sometidos a prueba en este ensayo incluyen el compuesto 1 de la tabla 1 que proporcionó una CI₅₀ por debajo de 3 μ M.

Ejemplo 2: Síntesis de compuestos

Esquema 2



Procedimiento general para el compuesto 2: En un matraz de fondo redondo de dos bocas, se solubilizó el bromuro adecuado (26,7 mmoles) en 1,4-dioxano (100 ml) y se purgó con nitrógeno durante 30 minutos con agitación. Se añadieron CS_2CO_3 (21,7 g, 66,8 mmoles), BINAP (1,49 g, 2,4 mmoles) y Pd(OAc)_2 (0,96 g, 0,42 mmoles) a la mezcla de reacción y se purgó con nitrógeno durante otros 15 minutos. Después de 15 minutos, se añadió piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (4,97 g, 26,7 moles) y se agitó la mezcla con calentamiento a 90°C durante 12 h. Se monitorizó el progreso de la reacción mediante CCF. Después de 12 h, se eliminó mediante destilación el disolvente a presión reducida, se diluyó el residuo resultante con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se separó la fase orgánica, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía en columna (gel de sílice 60-120, acetato de etilo-hexano) para obtener el deseado.

2a: $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 1,42 (s, 9H), 3,0 (m, 4H), 3,60 (m, 4H), 3,84 (s, 3H), 6,80-7,00 (m, 4H); EM 293,1 (pico M+1).

Procedimiento para el compuesto 2b: En un matraz de fondo redondo de dos bocas, se trató 4-(2-metoxifenil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (2a, 0,6 g, 2,05 mmoles) con éter-HCl (10 ml). Se agitó la mezcla resultante durante 2 h. Tras la finalización de la reacción tal como se indica mediante CCF, se eliminó éter a presión reducida y se obtuvo un sólido. Se lavó el material sólido con acetato de etilo y se secó para obtener el 2b como un sólido blanco (0,43 g, rendimiento del 90,08%).

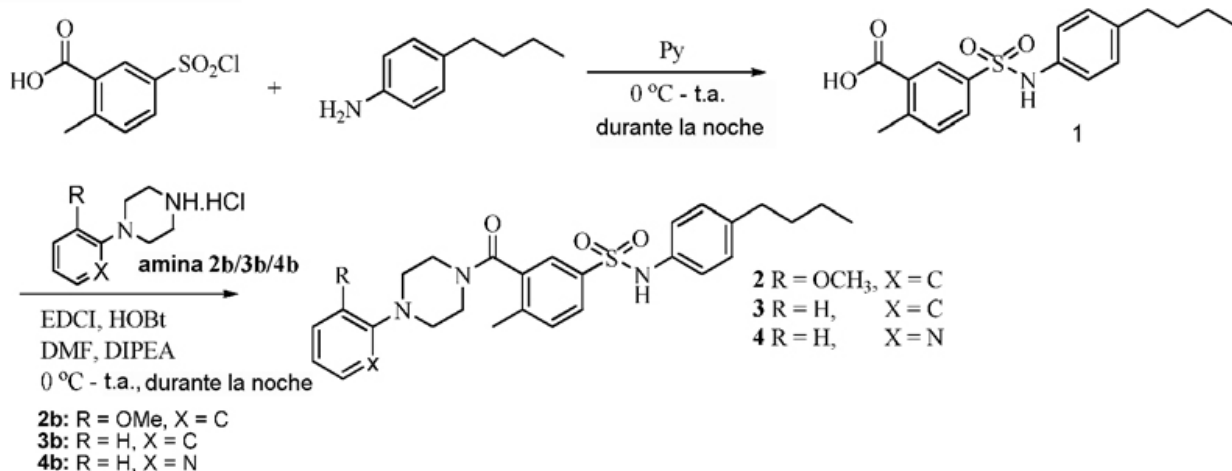
Procedimiento para 3b: Se realizó la síntesis del compuesto 3b siguiendo el mismo procedimiento que antes usando bromobenceno en lugar de 2-bromoanisol seguido por desprotección de Boc con éter/HCl.

$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, DMSO-d_6): δ 3,10-3,20 (m, 4H), 3,40-3,42 (m, 4H), 6,80 (t, 1H), 7,00 (d, 2H), 7,22 (t, 2H), 9,0 (sa, 1H), 9,40 (sa, 2H).

Procedimiento para 4b: Se realizó la síntesis de 4b siguiendo el procedimiento tal como se describió anteriormente usando 2-bromopiridina en lugar de 2-bromoanisol seguido por desprotección de Boc con éter/HCl.

$^1\text{H-RMN}$: δ 1,40 (s, 9H), 3,40-3,6 (m, 8H), 6,60 (t, 1H), 6,82 (d, 1H), 7,52 (t, 1H), 8,10 (d, 1H).

Esquema 3



Procedimiento para el compuesto 1:

5 A una disolución de 4-butilanilina (0,2 g, 1,34 mmoles) en piridina (5 ml) se le añadió cloruro de sulfonilo (0,34 g, 1,47 mmoles) a 0°C. Se permitió agitar la reacción a temperatura ambiente durante la noche. Tras la finalización de la reacción, se diluyó la mezcla resultante con DCM y se lavó con HCl 1 N (2 x 10 ml), salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. Se purificó el producto mediante cromatografía en columna (gel de sílice, 60-120 de malla, EtOAc-hexano, 3:7) para dar el ácido 1 (0,40 g) con un rendimiento del 86,02%.

10 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 0,85 (m, 5H), 1,58 (m, 2H), 2,58 (t, 2H), 2,71 (s, 3H), 7,01 (dd, 4H), 7,34 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 8,41 (s, 1H); EM 346,3 (M-1 pico).

Procedimiento para el compuesto 2:

15 A una disolución con agitación de 2b (0,065 g, 0,28 mmoles) en DMF, se le añadieron EDCI (0,06 g, 0,316 mmoles) y DIPEA (0,2 ml, 0,86 mmoles) a 0°C y se agitó durante 5 minutos. Posteriormente se añadió HOBt (0,05 g, 0,316 mmoles) seguido por 1 (0,10 g, 0,28 mmoles) a la misma temperatura. Se permitió agitar la mezcla resultante a temperatura ambiente durante la noche. Tras la finalización de la reacción, se diluyó la mezcla con agua, se extrajo con acetato de etilo y se lavó de nuevo la fase orgánica con agua, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para obtener producto en bruto. Se purificó la masa en bruto obtenida mediante cromatografía en columna (gel de sílice, 60-120 de malla, MeOH-DCM, 0,1:0,90) para dar 2 (0,05 g, rendimiento del 30%).

25 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 0,80 (t, 3H), 1,2 (m, 4H), 1,41 (p, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,40 (t, 2H), 2,72 (s a, 2H), 3,01 (s a, 4H), 3,8 (s, 4H), 7,026,98-7 (m, 7H), 7,41 (d, 2H), 7,68 (d, 1H), 10,04 (s, 1H); EM 522,2 (pico M+1).

Procedimiento para el compuesto 3:

30 Se realizó la síntesis del compuesto 3 siguiendo el procedimiento anterior para producir 2 usando 3b en lugar de 2b (rendimiento del 31% de 0,1 g de ácido 1).

35 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 0,81 (t, 3H), 1,21 (m, 2H), 1,41 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,45 (t, 3H), 2,91 (s a, 2H), 3,02 (s a, 2H), 3,22 (s a, 2H), 3,78 (s a, 2H), 6,81 (t, 1H), 6,98 (t, 4H), 7,02 (d, 2H), 7,22 (t, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,64 (d, 1H), 10,02 (s, 1H); EM 492,1 (pico M+1).

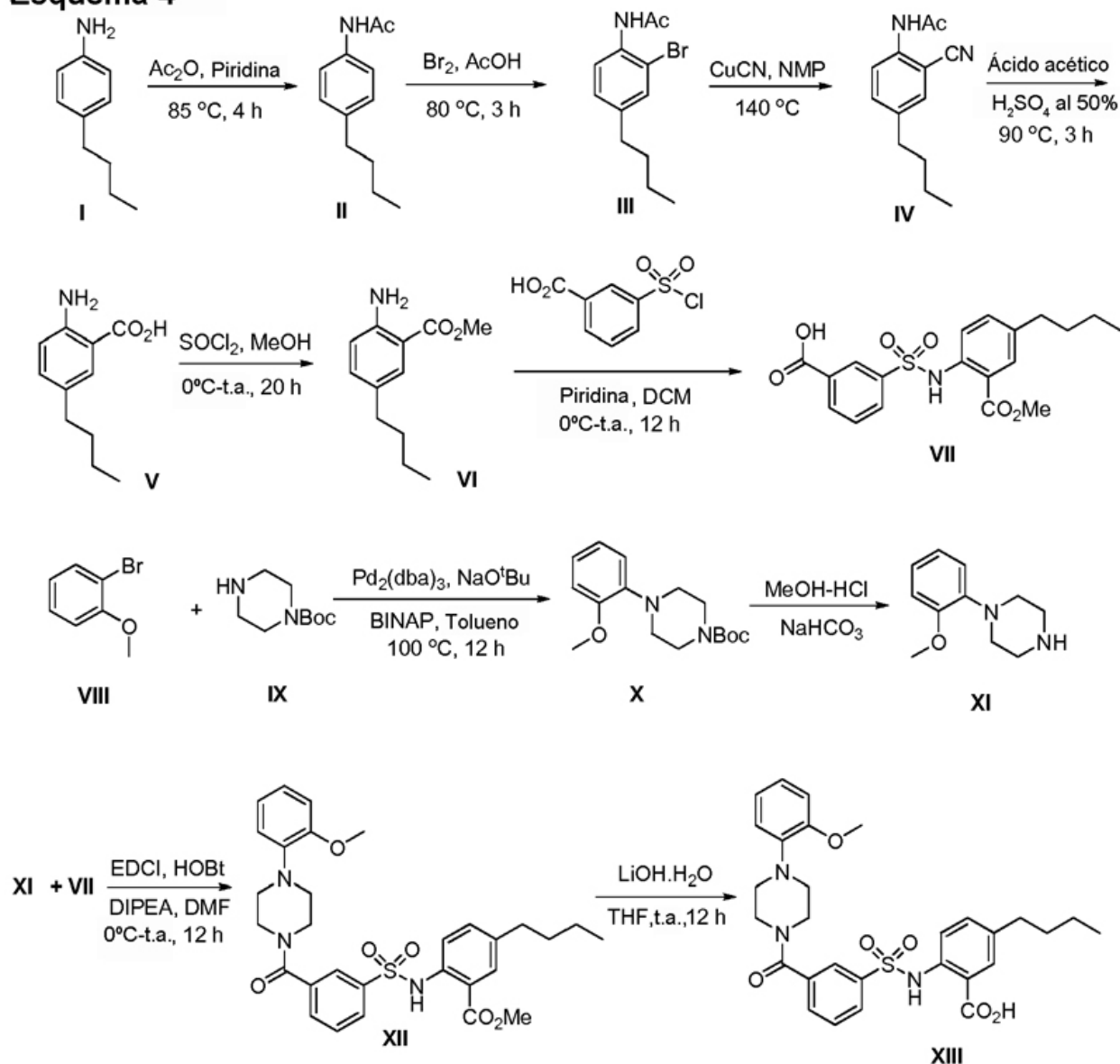
T

Procedimiento para el compuesto 4:

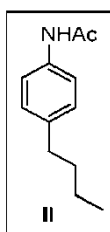
40 Se realizó la síntesis del compuesto 4 siguiendo el procedimiento anterior para producir 2 usando 4b en lugar de 2b (rendimiento del 28% de 0,1 g de ácido 1).

45 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 0,82 (t, 3H), 1,22 (m, 2H), 1,42 (p, 2H), 2,22 (s, 3H), 3,0 (s a, 2H), 3,59 (s a, 2H), 3,79 (s a, 2H), 6,71 (t, 1H), 6,82 (d, 1H), 7,01 (q, 4H), 7,45 (d, 2H), 7,59 (t, 1H), 7,68 (d, 1H), 8,18 (s, 1H), 10,01 (s, 1H); EM 493,2 (pico M+1).

Esquema 4



Síntesis de N-(4-butilfenil)acetamida (II):

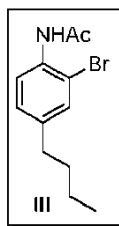


5

10

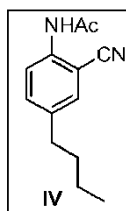
A una disolución con agitación de 4-butilanilina **I** (0,4 g, 2,68 mmoles) en piridina (10 ml) se le añadió anhídrido acético (0,31 ml, 3,22 mmoles) a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno y se calentó la mezcla resultante a 90°C durante 4 h. Tras la finalización de la reacción, se enfrió la mezcla de reacción, se extinguió con hielo y se extrajo con acetato de etilo. Se secó la fase orgánica sobre Na_2SO_4 y se evaporó a presión reducida para dar el producto **II** con un rendimiento del 88% que se usó tal cual para la siguiente etapa.

Síntesis de N-(2-bromo-4-butilfenil)acetamida (**III**):



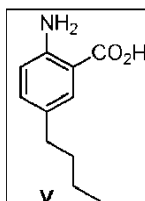
A una disolución con agitación de compuesto II (0,45 g, 2,35 mmoles) en ácido acético (10 ml) se le añadió bromo (0,145 ml, 2,82 mmoles) a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno y se calentó la mezcla resultante a 80°C durante 3 h. Tras la finalización de la reacción, se enfrió la mezcla de reacción, se extinguió con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y se evaporó a presión reducida. Entonces se purificó el producto en bruto mediante cromatografía en columna (gel de sílice 60-120) usando el 20% de EtOAc-hexano para dar el compuesto III con un rendimiento del 86%.

Síntesis de N-(4-butil-2-cianofenil)acetamida (IV):



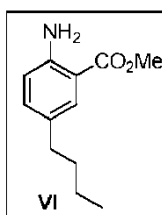
A una disolución con agitación de compuesto III (1,5 g, 5,55 mmoles) en NMP (15 ml) se le añadió CuCN (0,650 g, 7,21 mmoles) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno y se calentó la mezcla resultante a 140°C durante 3 h. Tras la finalización de la reacción, se enfrió la mezcla de reacción, se extinguió con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y se evaporó a presión reducida. Entonces se purificó el producto en bruto mediante cromatografía en columna (gel de sílice 60-120) usando el 30% de EtOAc-hexano para dar el compuesto IV con un rendimiento del 66%.

Síntesis de ácido 2-amino-5-butilbenzoico (V):



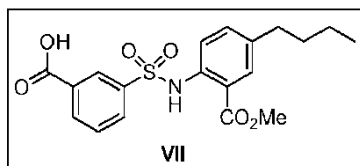
A una disolución con agitación de compuesto IV (0,3 g, 1,3 mmoles) en ácido acético (1 ml) se le añadió H₂SO₄ al 50% (2 ml) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno y se calentó la mezcla resultante a 90°C durante 3 h. Tras la finalización de la reacción, se enfrió la mezcla de reacción y se concentró. Se ajustó el pH de la disolución a 4 y se extrajo con acetato de etilo. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y se evaporó a presión reducida para dar el producto V que se usó tal cual para la siguiente etapa.

Síntesis de 2-amino-5-butilbenzoato de metilo (VI):



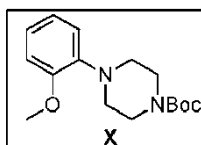
A una disolución con agitación de compuesto V (0,26 g, 1,3 mmoles) en MeOH (15 ml) se le añadió SOCl₂ (0,3 ml, 4,04 mmoles) a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno y se calentó la mezcla resultante a 90°C durante 3 h. Tras la finalización de la reacción, se enfrió la mezcla de reacción y se evaporó el MeOH. Se neutralizó la mezcla de reacción con disolución saturada de NaHCO₃ y se extrajo con acetato de etilo. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y se evaporó a presión reducida para dar el producto VI que se usó tal cual para la siguiente etapa.

Síntesis de ácido 3-(N-(4-butil-2-(metoxycarbonil)fenil)sulfamoil)benzoico (VII):



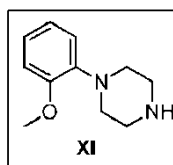
A una disolución con agitación de amina VI (0,160 g, 0,772 mmoles) en una mezcla (1:1) de DCM y piridina, se le añadió ácido 3-(clorosulfonil)benzoico (0,187 g, 0,85 mmoles) a temperatura ambiente bajo atmósfera de N₂. Se permitió agitar la mezcla resultante durante 16 h. Tras la finalización de la reacción, se diluyó la mezcla en bruto con DCM, se lavó con agua seguido por HCl 1 N. Entonces se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para dar el producto VII con un rendimiento del 76%.

Síntesis de 4-(2-metoxifenil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (X):



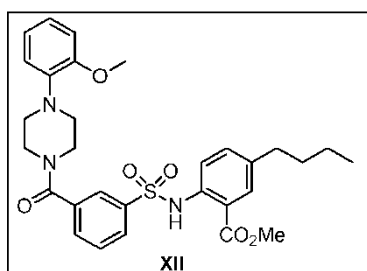
A una disolución con agitación de 2-bromoanisol (VIII, 0,403 g, 2,15 mmoles) en tolueno (20 ml) a temperatura ambiente se le purgó gas nitrógeno durante 30 minutos. Se añadieron BINAP (0,134 g, 0,215 mmoles), Pd₂(dba)₃ (0,039 g, 0,043 mmoles) y terc-butoxido de sodio (0,412 g, 4,3 mmoles) a la mezcla de reacción y se continuó la purga de nitrógeno durante otros 20 minutos. Finalmente se añadió N-Boc-piperazina (IX, 0,4 g, 2,15 mmoles) a la reacción y se agitó a 100°C durante la noche bajo una atmósfera de nitrógeno. Tras la finalización de la reacción (monitorizada mediante CCF), se concentró la mezcla de reacción a vacío. Se disolvió el residuo en agua, se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Entonces se purificó el producto en bruto mediante cromatografía en columna (gel de sílice 60-120) usando el 10% de acetato de etilo-hexano para dar el compuesto X con un rendimiento del 60%.

Síntesis de 1-(2-metoxifenil)piperazina (XI):



A una disolución con agitación de MeOH·HCl (10 ml, 20%), se le añadió amina X protegida con Boc (4,03 mmoles) y se agitó la mezcla resultante durante 2 h. Tras la finalización de la reacción, se eliminó el disolvente a presión reducida, se lavó con agua seguido por la adición de NaHCO₃ y se extrajo con DCM. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y se evaporó a presión reducida para dar el producto XI con un rendimiento del 94%.

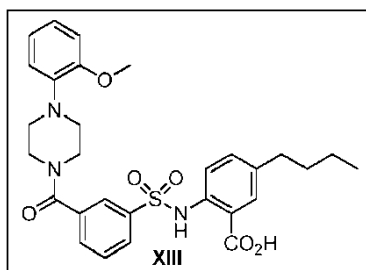
Síntesis de 5-butil-2-(3-(4-(2-metoxifenil)piperazin-1-carbonil)fenilsulfonamido)benzoato de metilo (XII):



A una disolución con agitación de ácido VII (0,315 mmoles) en DMF (5 ml), se le añadieron EDCI (0,066 g, 0,346 moles), HOBt (0,047 g, 0,346 mmoles) y DIPEA (0,13 ml, 0,78 mmoles) a 0°C y se agitó durante 15 minutos. Se añadió una disolución de amina XI (0,315 mmoles) a 0°C y luego se permitió agitar la mezcla resultante a temperatura ambiente durante la noche. Tras la finalización de la reacción, se añadió agua (20 ml) y se extrajo con

acetato de etilo (2 x 30 ml). Se secó la fase orgánica combinada sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía en columna (gel de sílice, 60-120 de malla, MeOH-DCM, 2:98) para dar XII con un rendimiento del 55%.

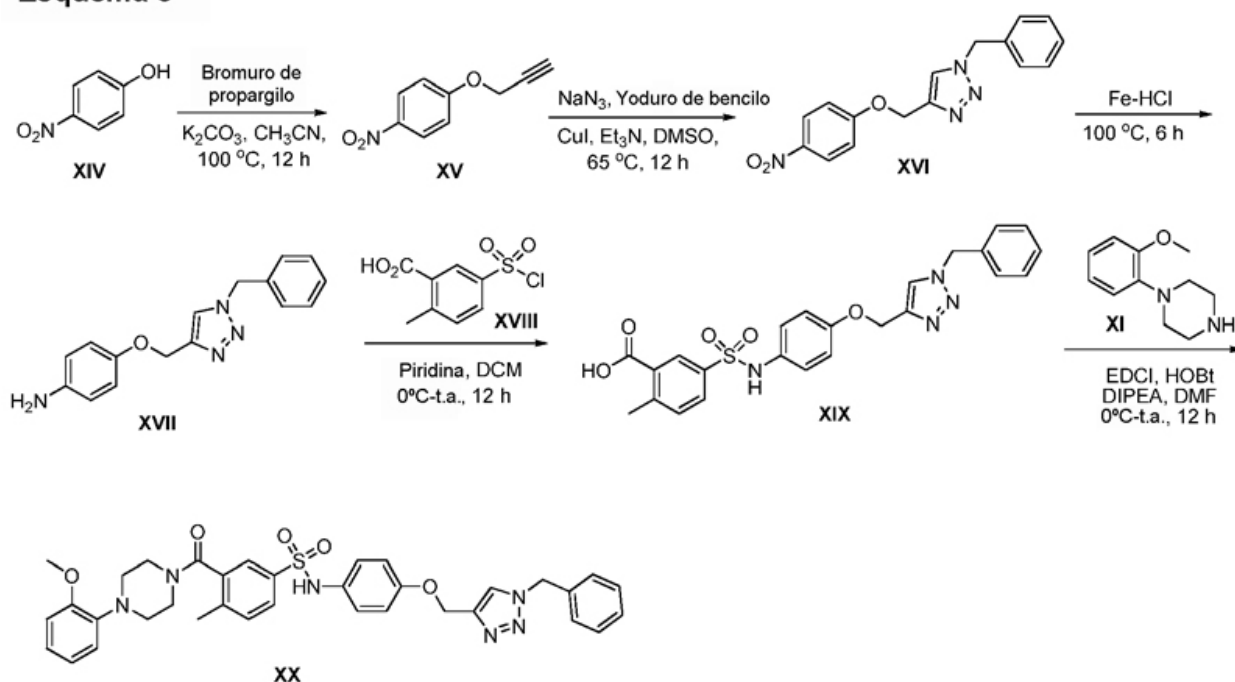
5 Síntesis de ácido 5-butil-2-(3-(4-(2-metoxifenil)piperazin-1-carbonil)fenilsulfonamido)benzoico (XIII):



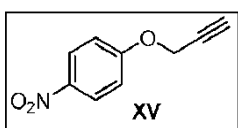
10 A una disolución con agitación de compuesto XII (0,040 g, 0,0707 mmoles) en THF-MeOH (3 ml), se le añadió $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (0,010 g, 0,212 mmoles) a temperatura ambiente y se agitó durante 12 h. Se evaporó el disolvente tras la finalización de la reacción, se acidificó con ácido cítrico y se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). Se secó la fase orgánica combinada sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía en columna (gel de sílice, 60-120 de malla, MeOH-DCM, 5:95) para dar XIII con un rendimiento del 45%.

15 ^1H -RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 0,9 (t, 3H), 1,1-1,5 (m, 2H), 1,4-1,6 (m, 2H), 2,4-2,6 (m, 2H), 2,69-3,3 (m, 6H), 3,6-3,8 (m, 2H), 3,81-4,0 (s, 3H), 6,8-7,2 (m, 4H), 7,3-7,5 (m, 3H), 7,6-7,8 (m, 2H), 7,8-8,0 (m, 2H), 10,2 (s, 1H), 12,1 (s, 1H); pureza por HPLC: 96,95%; Masa ($M+1$): 552,35.

Esquema 5



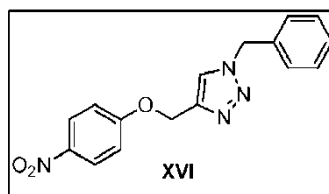
Síntesis de 1-nitro-4-(prop-2-in-1-ilo)benzeno (XV):



25 A una disolución con agitación de compuesto XV (0,281 g, 2,01 mmoles) en acetonitrilo (10 ml), se le añadió K_2CO_3 (0,416 g, 3,02 mmoles) seguido por bromuro de propargilo (0,236 g, 2,01 mmoles) a temperatura ambiente y se calentó a 100°C durante 12 h. Se evaporó el disolvente tras la finalización de la reacción, se diluyó con agua y se

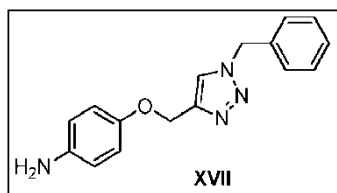
extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). Se secó la fase orgánica combinada sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía en columna (gel de sílice, 60-120 de malla, EtOAc-hexano, 1:9) para dar XV con un rendimiento del 65%.

5 Síntesis de 1-bencil-4-((4-nitrofenoxi)metil)-1H-1,2,3-triazol (XVI):



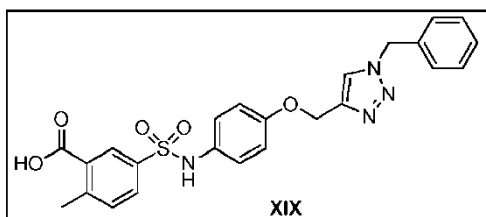
10 A una suspensión de compuesto XV (0,531 g, 3,01 mmoles) en DMSO (10 ml), se le añadieron NaN_3 (3,01 mmoles), yoduro de bencilo (6,02 mmoles), Et_3N (0,5 mmoles), CuI (0,5 mmoles) y prolina (0,5 mmoles) bajo nitrógeno. Se calentó la reacción a 65°C durante 12 h. Tras la finalización de la reacción, se evaporó el disolvente, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). Se secó la fase orgánica combinada sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía en columna (gel de sílice, 60-120 de malla, EtOAc-hexano, 3:7) para dar XVI con un rendimiento del 55%.

15 Síntesis de 4-((1-bencil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)anilina (XVII):



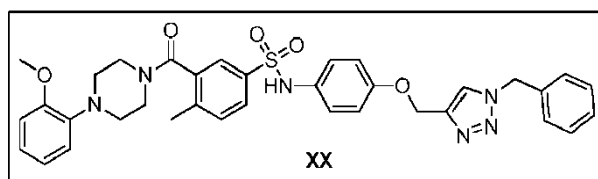
20 A una disolución con agitación de compuesto XVI (1,53 g, 4,96 mmoles) en MeOH (10 ml), se le añadió polvo de Fe (0,831 g, 14,98 mmoles) seguido por HCl 1 N (10 ml) a temperatura ambiente y se calentó a reflujo durante 6 h. Se evaporó el disolvente tras la finalización de la reacción, se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través de Celite. Se lavó el filtrado con agua (2 x 30 ml) y se secó la fase orgánica combinada sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía en columna (gel de sílice, 60-120 de malla, EtOAc-hexano, 4:6) para dar XVII con un rendimiento del 65%.

25 Síntesis de ácido 5-(N-(4-((1-bencil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)fenil)sulfamoil)-2-metilbenzoico (XIX):



30 A una disolución con agitación de amina XVII (0,108 g, 0,386 mmoles) en una mezcla (1:1) de DCM y piridina, se le añadió ácido 5-(clorosulfonil)-2-metilbenzoico XVIII (0,1 g, 0,425 mmoles) a temperatura ambiente bajo atmósfera de N_2 . Se permitió agitar la mezcla resultante durante 16 h. Tras la finalización de la reacción, se diluyó la mezcla en bruto con DCM, se lavó con agua seguido por HCl 1 N. Entonces se secó la fase orgánica sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida para dar el producto XIX con un rendimiento del 56%.

35 Síntesis de ácido 5-(N-(4-((1-bencil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)fenil)sulfamoil)-2-metilbenzoico (XX):

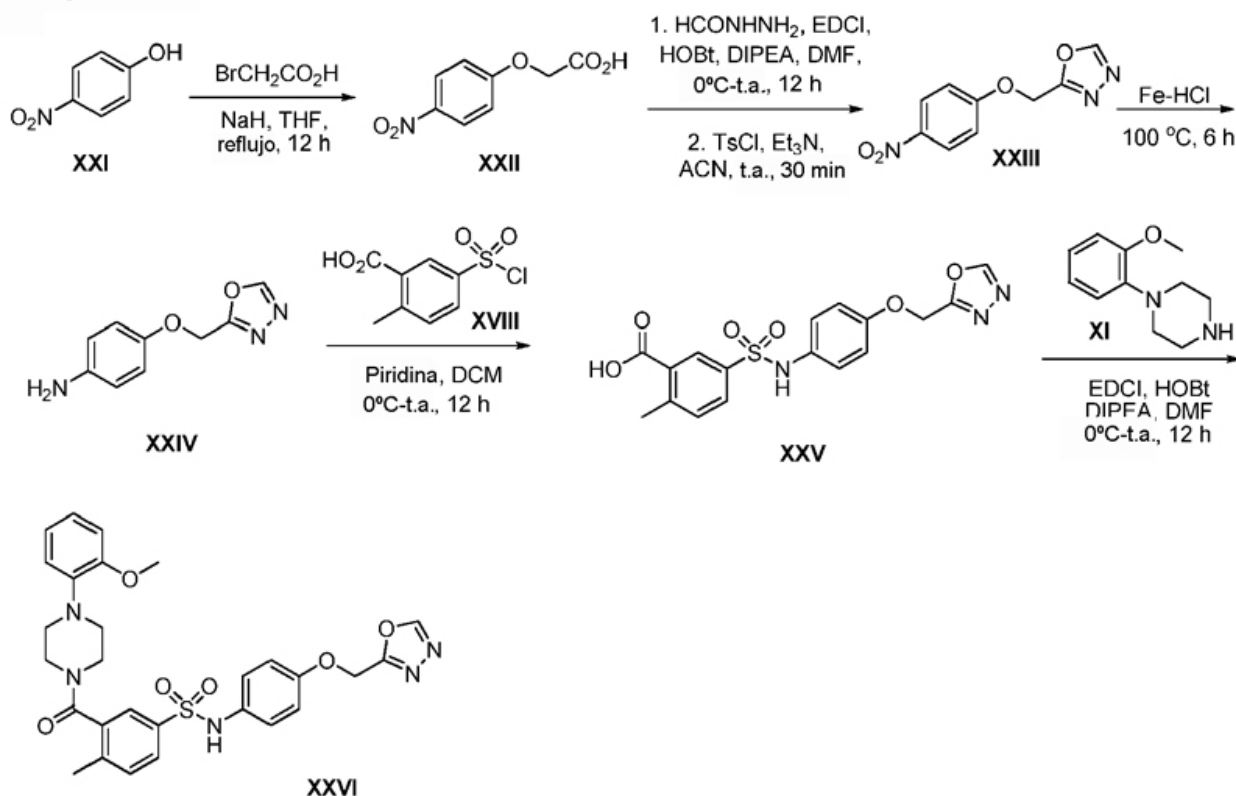


40 A una disolución con agitación de ácido XIX (0,315 mmoles) en DMF (5 ml), se le añadieron EDCI (0,066 g,

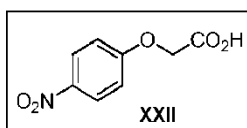
0,346 mmoles), HOBt (0,047 g, 0,346 mmoles) y DIPEA (0,13 ml, 0,78 mmoles) a 0°C y se agitó durante 15 minutos. Se añadió una disolución de amina XI (0,315 mmoles) a 0°C y luego se permitió agitar la mezcla resultante a temperatura ambiente durante la noche. Tras la finalización de la reacción, se añadió agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). Se secó la fase orgánica combinada sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. Se purificó el producto en bruto mediante HPLC preparativa para dar XX con un rendimiento del 55%.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 2,3 (s, 3H), 2,5 (m, 2H), 2,6-2,8 (m, 8H), 3,8 (s, 3H), 5,0 (s, 2H), 5,6 (s, 2H), 6,8-7,0 (m, 8H), 7,2-7,5 (m, 6H), 7,6 (m, 1H), 8,1 (d, 1H), 9,99 (sa, 1H); pureza por HPLC: 94,41%; Masa (M+1): 653,3.

Esquema 6

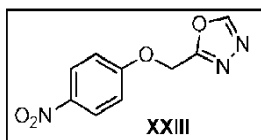


Síntesis de ácido 2-(4-nitrofenoxi)acético (XXII):



Se añadió 4-nitro-fenol XXI (5,0 g, 36 mmoles) a una suspensión con agitación de hidruro de sodio (3,13 g; al 55% en aceite mineral; 71,9 mmoles) en tetrahidrofurano seco (100 ml) y se agitó durante 30 min a temperatura ambiental. Se añadió ácido bromoacético (6,0 g, 43,2 mmoles) y luego se calentó la mezcla a reflujo durante la noche. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiental, se neutralizó con ácido clorhídrico diluido y se extrajo con acetato de etilo. Se extrajo la fase orgánica separada con disolución de bicarbonato de sodio y se acidificó la disolución acuosa con HCl concentrado hasta pH~3 para dar un precipitado blanco, que se filtró y se secó a vacío para dar ácido (4-nitro-fenoxi)-acético XXII (3,5 g, 45%).

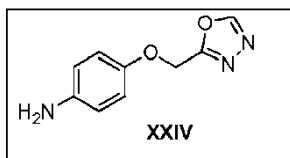
Síntesis de 2-((4-nitrofenoxi)metil)-1,3,4-oxadiazol (XXIII):



A una disolución con agitación de ácido XXII (2,31 mmoles) en DMF (10 ml), se le añadieron EDCI (0,661 g, 3,46

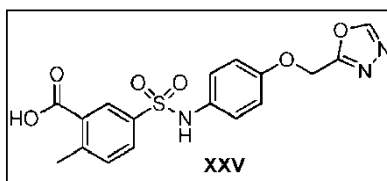
mmoles), HOBt (0,47 g, 3,46 mmoles) y DIPEA (0,89 g, 6,93 mmoles) a 0°C y se agitó durante 15 minutos. Se añadió una disolución de formihidracida (2,31 mmoles) a 0°C y luego se permitió agitar la mezcla resultante a temperatura ambiente durante la noche. Tras la finalización de la reacción, se añadió agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). Se secó la fase orgánica combinada sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía en columna (gel de sílice, 60-120 de malla, EtOAc-hexano, 6:4) para dar amida con un rendimiento del 55%. A una disolución con agitación de amida (1,01 mmoles) en acetonitrilo (10 ml) se le añadió trietilamina (0,306 g, 3,0 mmoles) seguido por cloruro de p-toluensulfonilo (0,288 g, 1,5 mmoles) y se agitó la mezcla de reacción durante 30 minutos a temperatura ambiente. Tras la finalización de la reacción, se añadió agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). Se secó la fase orgánica combinada sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. Se purificó el producto en bruto con cromatografía en columna (gel de sílice, 60-120 de malla, EtOAc-hexano, 4:6) para dar XXIII con un rendimiento del 55%.

Síntesis de 4-((1,3,4-oxadiazol-2-il)metoxi)anilina (XXIV):



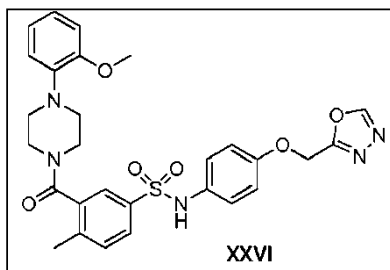
A una disolución con agitación de compuesto XXIII (1,1 g, 4,96 mmoles) en MeOH (10 ml), se le añadió polvo de Fe (0,831 g, 14,98 mmoles) seguido por HCl 1 N (10 ml) a temperatura ambiente y se calentó a reflujo durante 6 h. Tras la finalización de la reacción, se evaporó el disolvente, se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través de Celite. Se lavó el filtrado con agua (2X30 ml) y se secó la fase orgánica combinada sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía en columna (gel de sílice, 60-120 de malla, EtOAc-hexano, 4:6) para dar XXIV con un rendimiento del 65%.

Síntesis de ácido 5-(N-(4-((1,3,4-oxadiazol-2-il)metoxi)fenil)sulfamoyl)-2-metilbenzoico (XXV):



Se preparó el compuesto XXV siguiendo un método similar descrito para la preparación del compuesto XIX (esquema 2) usando cloruro de sulfonilo XVIII (0,325 mmoles) y amina XXIV (0,325 mmoles). Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía en columna (gel de sílice 60-120, el 80% de acetato de etilo-hexano) para dar el producto puro XXV con un rendimiento del 55%.

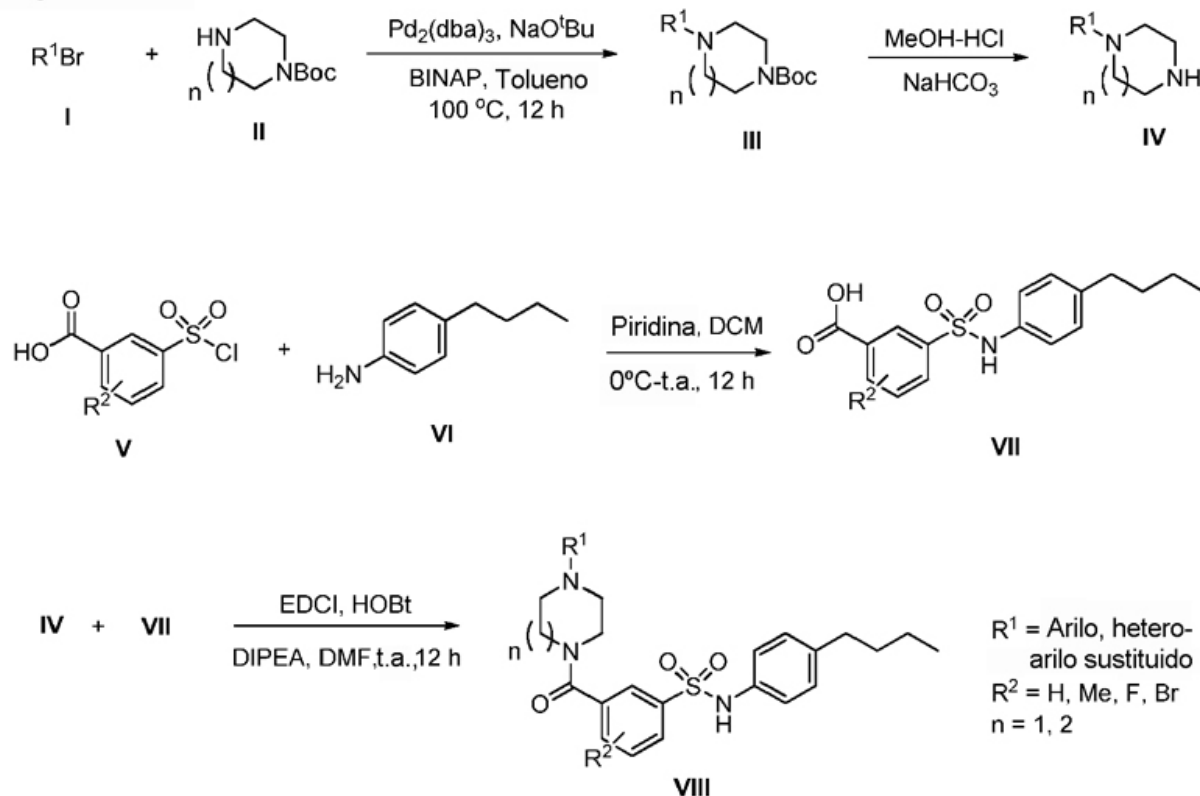
Síntesis de N-(4-((1,3,4-oxadiazol-2-il)metoxi)fenil)-3-(4-(2-metoxifenil)piperazin-1-carbonil)-4-metilbencenosulfonamida (XXVI):



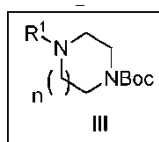
Se preparó el compuesto XXVI siguiendo un método similar descrito para la preparación del compuesto XX (esquema 2) usando ácido XXV (0,325 mmoles) y amina XI (0,325 mmoles). Se purificó el producto en bruto mediante HPLC preparativa para dar el producto XXVI con un rendimiento del 45%.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 2,3 (s, 3H), 2,8-3,2 (m, 8H), 3,8 (s, 3H), 5,3 (s, 2H), 6,8-7,0 (m, 7H), 7,4-7,55 (m, 2H), 7,4-7,5 (m, 2H), 9,1-9,2 (m, 1H), 10,1 (s, 1H); pureza por HPLC: 96,45%; Masa (M+1): 564,21.

Esquema 7

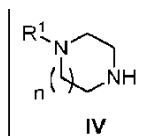


Procedimiento general para la síntesis del compuesto III:



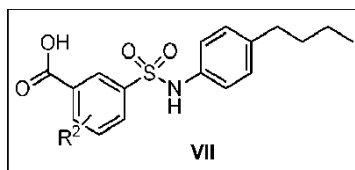
A una disolución con agitación de bromuro de arilo (I, 2,15 mmoles) en tolueno (20 ml) a temperatura ambiente se le purgó gas nitrógeno durante 30 min. Se añadieron BINAP (0,134 g, 0,215 mmoles), $Pd_2(dba)_3$ (0,039 g, 0,043 mmoles) y terc-butoxido de sodio (0,412 g, 4,3 mmoles) a la mezcla de reacción y se continuó la purga de nitrógeno durante otros 20 min y finalmente se añadió amina N-Boc (II, 2,15 mmoles) y se agitó a $100^\circ C$ durante la noche bajo una atmósfera de nitrógeno. Tras la finalización de la reacción (monitorizada mediante CCF), se concentró la mezcla de reacción a vacío. Se disolvió el residuo en agua, se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Entonces se purificó el producto en bruto mediante cromatografía en columna (gel de sílice 60-120) usando el 10% de acetato de etilo-hexano para dar el compuesto VI (40-60%).

Procedimiento general para la síntesis del compuesto IV:



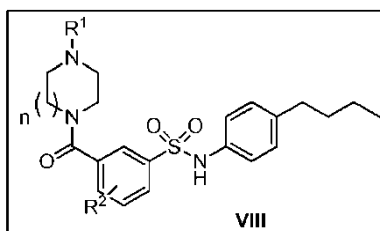
A una disolución con agitación de MeOH-HCl (10 ml, 20%), se le añadió amina protegida con Boc III (4,03 mmoles) y se agitó la mezcla resultante durante 2 h. Tras la finalización de la reacción, se eliminó el disolvente a presión reducida, se lavó con agua seguido por la adición de $NaHCO_3$ y se extrajo con DCM. Se secó la fase orgánica sobre Na_2SO_4 y se evaporó a presión reducida para dar el producto IV con un rendimiento del 94%.

Procedimiento general para la síntesis del compuesto VII:



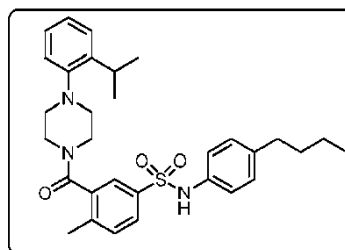
A una disolución de 4-butilanilina VI (1,43 g, 9,6 mmoles) en una mezcla (1:1) de DCM y piridina, se le añadió cloruro de sulfonilo II adecuado (12,1 mmoles) a temperatura ambiente bajo atmósfera de N₂. Se permitió agitar la mezcla resultante durante 16 h. Tras la finalización de la reacción, se diluyó la mezcla en bruto con DCM, se lavó con agua seguido por HCl 1 N. Entonces se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para dar el producto VII con un rendimiento del 78%.

Procedimiento general para la síntesis del compuesto (VIII-1)-(VIII-36):



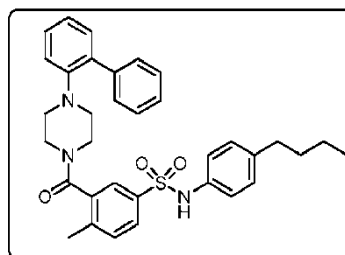
A una disolución con agitación de ácido VII (0,315 mmoles) en DMF (5 ml), se le añadieron EDCI (0,066 g, 0,000346 moles), HOBt (0,047 g, 0,346 mmoles) y DIPEA (0,13 ml, 0,78 mmoles) a 0°C y se agitó durante 15 minutos. Se añadió una disolución de amina IV adecuada (0,315 moles) a 0°C y luego se permitió agitar la mezcla resultante a temperatura ambiente durante la noche. Tras la finalización de la reacción, se añadió agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). Se secó la fase orgánica combinada sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía en columna (gel de sílice, 60-120 de malla, acetato de etilo-hexano, 6:4) para dar VIII con un rendimiento del 55-70%.

N-(4-Butilfenil)-3-(4-(2-isopropilfenil)piperazin-1-carbonil)-4-metilbencenosulfonamida (VIII-1)



¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 0,95 (t, 3H), 1,2-1,22 (d, 6H), 1,24-1,36 (m, 2H), 1,5-1,6 (m, 2H), 2,4 (s, 3H), 2,42-2,54 (t, 2H), 2,6-2,7 (m, 2H), 2,9-3,0 (m, 4H), 3,2-3,3 (m, 2H), 3,1-3,5 (m, 1H), 6,9-7,1 (m, 5H), 7,11-7,2 (m, 2H), 7,21-7,3 (m, 2H), 7,6-7,62 (m, 2H); pureza por HPLC: 98,10%; Masa (M+1): 534,34.

3-(4-([1,1'-Bifenil]-2-il)piperazin-1-carbonil)-N-(4-butilfenil)-4-metilbencenosulfonamida (VIII-2)

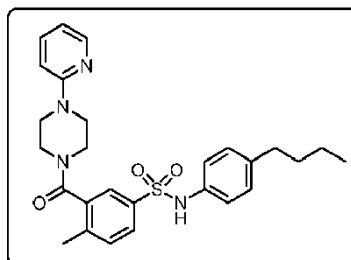


Se preparó el material de partida (2-bromo-1,1'-bifenil) para reacción de Buchwald a partir de 1,2-dibromobenceno y ácido fenilborónico con un rendimiento del 25% (Ref. - Shynthesis 2009, 1137).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 0,95 (t, 3H), 1,2-1,36 (m, 2H), 1,5-1,6 (m, 2H), 2,3 (s, 3H), 2,2-2,5 (m, 2H), 2,6-2,7 (m, 2H), 2,9-3,0 (m, 4H), 3,7-3,72 (m, 2H), 6,9-7,0 (m, 5H), 7,1-7,4 (m, 7H), 7,58-7,6 (m, 4H); pureza por HPLC: 97,14%;

Masa (M+1): 568,35.

N-(4-Butilfenil)-4-metil-3-(4-(piridin-2-il)piperazin-1-carbonil)bencenosulfonamida (VIII-3)

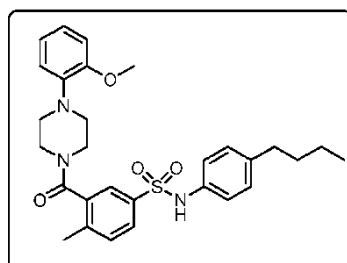


5

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 0,9 (t, 3H), 1,1-1,3 (m, 2H), 1,41-1,5 (m, 2H), 2,3 (s, 3H), 2,4-2,42 (m, 2H), 2,9-3,1 (m, 4H), 3,0-3,1 (m, 2H), 3,5-3,8 (m, 2H), 6,7-7,15 (m, 6H), 7,4-7,7 (m, 4H), 8,1-8,15 (m, 1H), 10,1 (s, 1H); pureza por HPLC: 98,08%; Masa (M+1): 493,28.

10

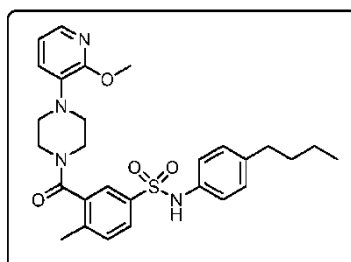
N-(4-Butilfenil)-3-(4-(2-metoxifenil)piperazin-1-carbonil)-4-metilbencenosulfonamida (VIII-4)



15 ^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 0,81 (t, 3H), 1,18-1,21 (m, 2H), 1,38-1,42 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,28-3,1 (t, 2H), 2,76-2,8 (m, 2H), 2,98-3,1 (m, 4H), 3,7-3,78 (m, 2H), 3,8 (s, 3H), 6,95-7,15 (m, 8H), 7,4-7,42 (m, 2H), 7,62-7,7 (m, 1H), 10,1 (s, 1H); pureza por HPLC: 98,11%; Masa (M+1): 522,23.

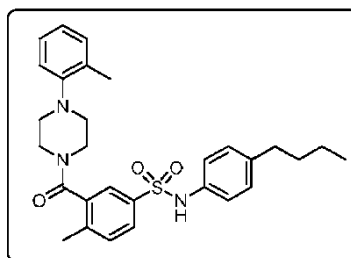
20

N-(4-Butilfenil)-3-(4-(2-metoxipiridin-3-il)piperazin-1-carbonil)-4 metilbencenosulfonamida (VIII-5)



25 ^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD) δ : 0,84 (t, 3H), 1,21-1,3 (m, 2H), 1,41-1,5 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,44 (t, 2H), 2,8-2,9 (m, 2H), 3,1-3,2 (m, 4H), 3,9-3,95 (m, 2H), 4,0 (s, 1H), 6,95-7,15 (m, 5H), 7,21-7,3 (m, 1H), 7,42-7,5 (m, 2H), 7,76-7,78 (m, 2H); pureza por HPLC: 94,49%; Masa (M+1): 523,39.

N-(4-Butilfenil)-4-metil-3-(4-(o-tolil)piperazin-1-carbonil)bencenosulfonamida (VIII-6)



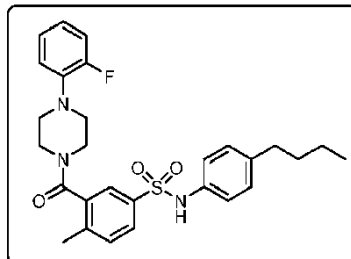
30

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD) δ : 0,84 (t, 3H), 1,21-1,3 (m, 2H), 1,41-1,5 (m, 2H), 2,3 (s, 3H), 3,36 (s, 3H), 2,4 (t, 2H),

2,6-2,7 (m, 2H), 2,9-3,0 (m, 2H), 3,1-3,2 (m, 2H), 3,8-4,0 (m, 2H), 6,95-7,15 (m, 6H), 7,1-7,2 (m, 2H), 7,42-7,5 (m, 2H), 7,76-7,78 (m, 1H); pureza por HPLC: 99,10%; Masa (M+1): 506,64.

N-(4-Butilfenil)-3-(4-(2-fluorofenil)piperazin-1-carbonil)-4-metilbencenosulfonamida (VIII-7)

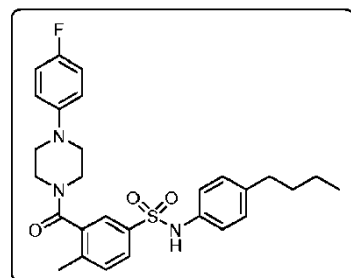
5



¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ: 0,84 (t, 3H), 1,21-1,3 (m, 2H), 1,41-1,5 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,42 (t, 2H), 2,8 (s a, 2H), 3,2 (s a, 4H), 3,9 (s a, 2H), 7,0-7,15 (m, 8H), 7,41-7,44 (m, 2H), 7,78-7,8 (m, 1H); pureza por HPLC: 98,74%; Masa (M+1): 510,56.

10

N-(4-Butilfenil)-3-(4-(4-fluorofenil)piperazin-1-carbonil)-4-metilbencenosulfonamida (VIII-8)

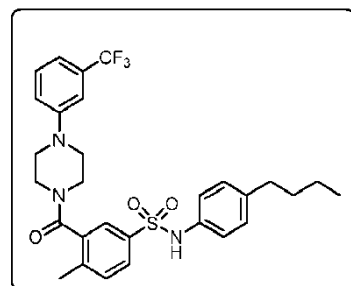


15

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 0,95 (t, 3H), 1,2-1,38 (m, 2H), 1,5-1,6 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,5-2,58 (t, 2H), 2,8-3,0 (m, 2H), 3,1-3,21 (m, 4H), 3,9-4,0 (m, 2H), 6,9-7,1 (m, 8H), 7,2-7,3 (m, 1H), 7,6-7,64 (m, 2H); pureza por HPLC: 99,30%; Masa (M+1): 510,77.

20

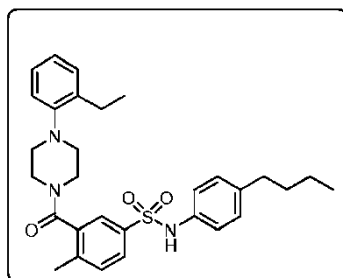
N-(4-Butilfenil)-4-metil-3-(4-(3-(trifluorometil)fenil)piperazin-1-carbonil)bencenosulfonamida (VIII-9)



¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 0,95 (t, 3H), 1,2-1,38 (m, 2H), 1,48-1,6 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,5-2,58 (t, 2H), 2,9-3,1 (m, 2H), 3,2-3,3 (m, 4H), 3,9-4,0 (m, 2H), 6,9-7,2 (m, 7H), 7,21-7,4 (m, 2H), 7,6-7,64 (m, 2H); pureza por HPLC: 99,56%; Masa (M+1): 560,89.

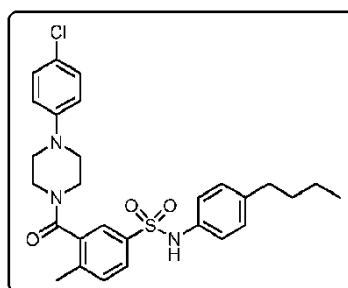
25

N-(4-Butilfenil)-3-(4-(2-etilfenil)piperazin-1-carbonil)-4-metilbencenosulfonamida (VIII-10)



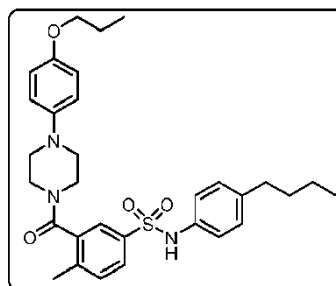
5 ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 0,95 (t, 3H), 1,2-1,38 (m, 5H), 1,48-1,6 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,42-2,52 (t, 2H), 2,62-2,78 (m, 4H), 2,9-3,0 (m, 2H), 3,2-3,22 (m, 2H), 3,9-4,0 (m, 2H), 6,95-7,2 (m, 8H), 7,21-7,3 (m, 1H), 7,6-7,64 (m, 2H); pureza por HPLC: 96,52%; Masa (M+1): 520,80.

N-(4-Butilfenil)-3-(4-(4-clorofenil)piperazin-1-carbonil)-4-metilbencenosulfonamida (VIII-11)



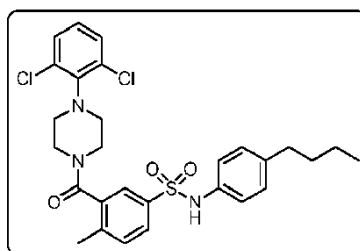
10 ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 0,95 (t, 3H), 1,2-1,38 (m, 2H), 1,5-1,6 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,5-2,58 (t, 2H), 2,9-3,0 (m, 2H), 3,1-3,21 (m, 4H), 3,9-4,0 (m, 2H), 6,9-7,1 (m, 6H), 7,2-7,3 (m, 3H), 7,6-7,64 (m, 2H); pureza por HPLC: 98,20%; Masa (M+1): 526,87.

15 N-(4-Butilfenil)-4-metil-3-(4-(4-propoxifenil)piperazin-1-carbonil)bencenosulfonamida (VIII-12)



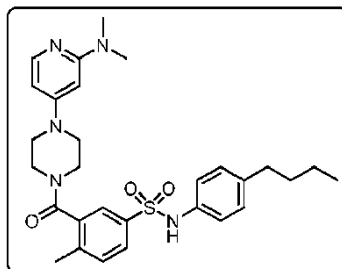
20 ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 0,95 (t, 3H), 0,98-1,02 (t, 3H), 1,2-1,38 (m, 2H), 1,5-1,6 (m, 2H), 1,7-1,82 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,5-2,58 (t, 2H), 2,8-2,96 (m, 2H), 3,1-3,21 (m, 4H), 3,82-3,9 (t, 2H), 3,91-4,0 (m, 2H), 6,9-7,1 (m, 8H), 7,2-7,3 (m, 1H), 7,6-7,64 (m, 2H); pureza por HPLC: 98,99%; Masa (M+1): 550,26.

N-(4-Butilfenil)-3-(4-(2,6-diclorofenil)piperazin-1-carbonil)-4-metilbencenosulfonamida (VIII-13)



25 ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 0,95 (t, 3H), 1,2-1,38 (m, 2H), 1,4-1,6 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,5-2,58 (t, 2H), 3,0-3,2 (m, 2H), 3,16-3,3 (m, 4H), 3,9-4,0 (m, 2H), 6,9-7,1 (m, 5H), 7,2-7,3 (m, 3H), 7,6-7,64 (m, 2H); pureza por HPLC: 99,17%; Masa (M+1): 560,40.

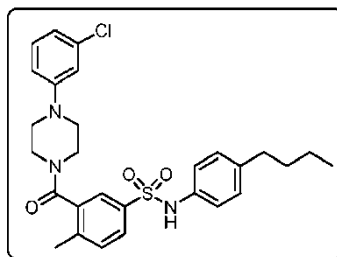
N-(4-Butilfenil)-3-(4-(2-(dimetilamino)piridin-4-il)piperazin-1-carbonil)-4-metilbencenosulfonamida (VIII-14)



5 Se preparó el material de partida (4-bromo-N,N-dimetilpiridin-2-amina) para reacción de Buchwald a partir de 4-bromopiridin-2-amina y Mel en presencia de Nal con un rendimiento del 45%.

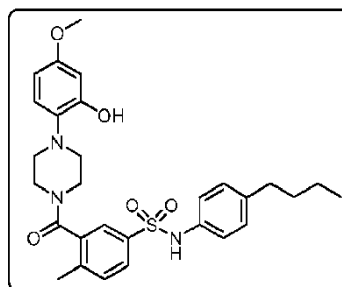
10 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,95 (t, 3H), 1,1-1,3 (m, 2H), 1,4-1,5 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,4-2,5 (t, 2H), 2,52-2,58 (m, 2H), 2,92 (s, 6H), 3,02-3,1 (m, 4H), 3,7-3,8 (m, 2H), 6,9-7,1 (m, 5H), 7,2-7,3 (m, 3H), 7,6-7,8 (m, 2H), 10,1 (s, 1H); pureza por HPLC: 96,83%; Masa (M+1): 536,40.

N-(4-Butilfenil)-3-(4-(3-clorofenil)piperazin-1-carbonil)-4-metilbencenosulfonamida (VIII-15)



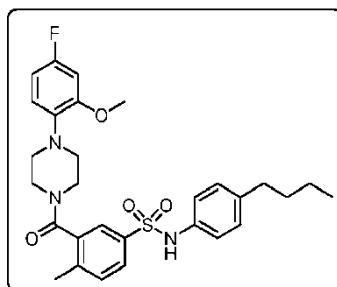
15 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 0,95 (t, 3H), 1,2-1,38 (m, 2H), 1,5-1,6 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,5-2,58 (t, 2H), 2,9-3,0 (m, 2H), 3,1-3,21 (m, 4H), 3,9-4,0 (m, 2H), 6,78-7,1 (m, 7H), 7,2-7,3 (m, 2H), 7,6-7,64 (m, 2H); pureza por HPLC: 94,37%; Masa (M+1): 527,23.

20 N-(4-Butilfenil)-3-(4-(2-hidroxi-4-metoxifenil)piperazin-1-carbonil)-4-metilbencenosulfonamida (VIII-16)



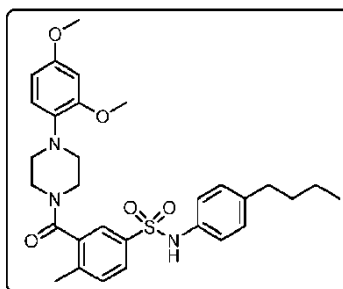
25 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 0,95 (t, 3H), 1,2-1,38 (m, 2H), 1,5-1,6 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,5-2,58 (t, 2H), 2,8-3,0 (m, 2H), 3,1-3,3 (m, 4H), 3,8 (s, 3H), 4,0-4,1 (m, 2H), 5,6-5,7 (s a, 1H), 6,4-6,5 (m, 1H), 6,7-6,74 (m, 1H), 6,9-7,0 (m, 4H), 7,2-7,4 (m, 2H), 7,5-7,7 (m, 2H); pureza por HPLC: 97,77%; Masa (M+1): 538,40.

30 N-(4-Butilfenil)-3-(4-(4-fluoro-2-metoxifenil)piperazin-1-carbonil)-4-metilbencenosulfonamida (VIII-17)



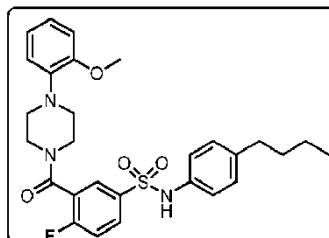
5 ^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 0,86 (t, 3H), 1,2-1,38 (m, 2H), 1,4-1,5 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,4-2,46 (t, 2H), 2,8-2,9 (m, 2H), 3,0-3,2 (m, 4H), 3,7-3,78 (m, 2H), 3,8 (s, 3H), 6,7-6,71 (m, 7H), 7,4-7,7 (m, 3H), 10,1 (s, 1H); pureza por HPLC: 91,24%; Masa (M+1): 540,20.

N-(4-Butilfenil)-3-(4-(2,4-dimetoxifenil)piperazin-1-carbonil)-4-metilbencenosulfonamida (VIII-18)



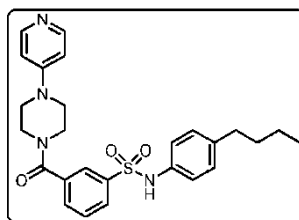
10 ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 0,86 (t, 3H), 1,2-1,38 (m, 2H), 1,4-1,5 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,4-2,5 (t, 2H), 2,78-2,9 (m, 2H), 3,0-3,1 (m, 2H), 3,2-3,3 (m, 2H), 3,8 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,9-4,0 (m, 2H), 6,4-6,5 (m, 1H), 6,7-7,1 (m, 6H), 7,2-7,4 (m, 1H), 7,8-7,86 (m, 2H); pureza por HPLC: 92,82%; Masa (M+1): 552,10.

15 N-(4-Butilfenil)-4-fluoro-3-(4-(2-metoxifenil)piperazin-1-carbonil)bencenosulfonamida (VIII-19)



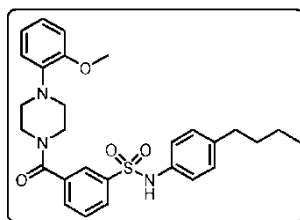
20 ^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 0,9 (t, 3H), 1,2-1,4 (m, 2H), 1,5-1,6 (m, 2H), 2,5-2,6 (m, 2H), 2,75-3,0 (m, 3H), 3,0-3,2 (m, 2H), 3,35-3,4 (m, 2H), 3,9 (s, 3H), 6,65 (d, 1H), 6,8-7,1 (m, 8H), 7,6-7,8 (m, 1H), 7,8-7,98 (m, 2H); pureza por HPLC: 95,26%; Masa (M+1): 526,25.

N-(4-Butilfenil)-3-(4-(piridin-4-il)piperazin-1-carbonil)bencenosulfonamida (VIII-20)



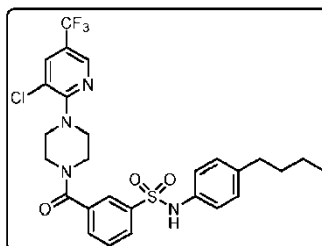
25 ^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 0,9 (t, 3H), 1,2-1,4 (m, 2H), 1,6-1,7 (m, 2H), 2,4-2,6 (m, 2H), 3,6-4,0 (m, 7H), 6,9-7,25 (m, 6H), 7,5-8,0 (m, 4H), 8,2-8,4 (m, 2H), 10,2 (s, 1H); pureza por HPLC: 99,99%; Masa (M+1): 479,35.

30 N-(4-Butilfenil)-3-(4-(2-metoxifenil)piperazin-1-carbonil)bencenosulfonamida (VIII-21)



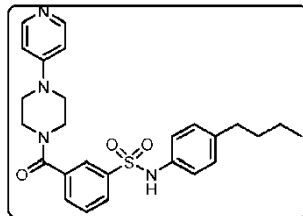
5 ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 0,9 (t, 3H), 1,2-1,4 (m, 4H), 1,6-1,7 (m, 2H), 2,4-2,6 (m, 2H), 2,8-3,2 (m, 2H), 3,4-3,6 (m, 1H), 3,8-4,0 (m, 3H), 6,5 (m, 1H), 6,9-7,25 (m, 7H), 7,39-7,8 (m, 4H); pureza por HPLC: 95,87%; Masa ($M+1$): 508,26.

N-(4-Butilfenil)-3-(4-(3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)piperazin-1-carbonil)bencenosulfonamida (VIII-22)



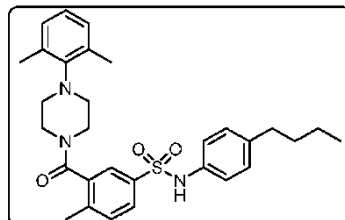
10 ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 0,9 (t, 3H), 1,1-1,2 (m, 2H), 1,3-1,5 (m, 2H), 2,6-2,62 (m, 2H), 3,2-3,4 (m, 6H), 3,8-4,0 (m, 2H), 6,4-6,45 (m, 1H), 6,96-7,4 (m, 4H), 7,4-7,8 (m, 4H), 8,4 (m, 1H); pureza por HPLC: 97,33%; Masa ($M+1$): 581,40.

15 N-(4-Butilfenil)-3-(4-(piridin-4-il)piperazin-1-carbonil)bencenosulfonamida (VIII-23)



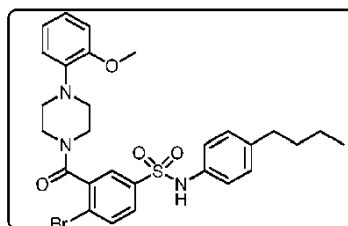
20 ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,0 (t, 3H), 1,2-1,4 (m, 2H), 1,5-1,6 (m, 2H), 2,4-2,6 (m, 2H), 3,2-4,0 (m, 8H), 6,6-6,8 (m, 3H), 7,0-7,25 (m, 4H), 7,5-7,6 (m, 3H), 7,8 (m, 2H), 8,2 (d, 1H); pureza por HPLC: 98,85%; Masa ($M+1$): 479,26.

N-(4-Butilfenil)-3-(4-(2,6-dimetilfenil)piperazin-1-carbonil)-4-metilbencenosulfonamida (VIII-24)



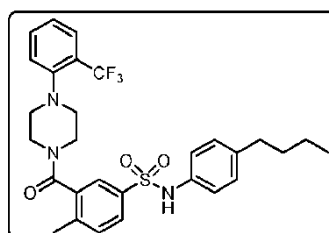
25 ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 0,99 (t, 3H), 1,0-1,2 (s, 6H), 1,4-1,6 (m, 2H), 2,2 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,4-2,6 (m, 2H), 2,8-3,0 (m, 2H), 3,2 (s, 3H), 3,8-4,0 (m, 2H), 6,8-7,18 (m, 6H), 7,2-7,4 (m, 2H), 7,59-7,8 (m, 3H); pureza por HPLC: 97,19%; Masa ($M+1$): 520,30.

30 4-Bromo-N-(4-butilfenil)-3-(4-(2-metoxifenil)piperazin-1-carbonil)bencenosulfonamida (VIII-25)



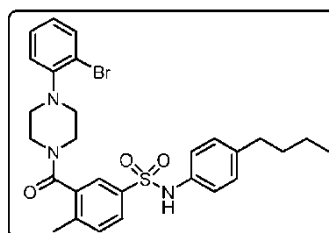
5 ^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 0,9 (t, 3H), 1,0-1,2 (m, 2H), 1,4-1,6 (m, 2H), 2,4-2,2,5 (m, 2H), 2,7-2,9 (m, 3H), 3,0 (s, 3H), 3,76-3,85 (m, 5H), 6,8-7,18 (m, 8H), 7,59-7,8 (m, 2H), 7,9 (d, 1H), 10,2 (s, 1H); pureza por HPLC: 92,66%; Masa (M+1): 588,05.

N-(4-Butilfenil)-4-metil-3-(4-(2-(trifluorometil)fenil)piperazin-1-carbonil)bencenosulfonamida (VIII-26)



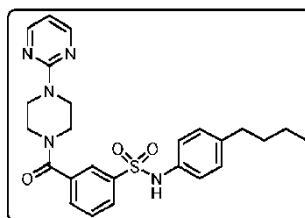
10 ^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,39 (t, 3H), 2,55-2,6 (m, 2H), 3,0-3,2 (m, 4H), 3,8-3,9 (m, 2H), 3,9 (m, 3H), 6,4 (m, 1H), 6,8-7,2 (m, 5H), 7,3-7,8 (m, 8H), 8,2 (sa, 1H); pureza por HPLC: 95,02%; Masa (M+1): 505,31.

15 3-(4-(2-Bromofenil)piperazin-1-carbonil)-N-(4-butilfenil)-4-metilbencenosulfonamida (VIII-27)



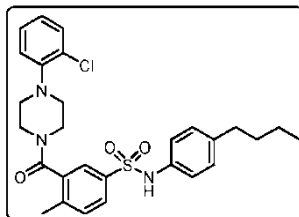
20 ^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 0,9 (t, 3H), 1,1-1,5 (m, 4H), 2,1 (s, 3H), 2,12-2,4 (m, 2H), 2,7-2,8 (m, 2H), 3,0-3,2 (m, 4H), 3,8-3,9 (m, 2H), 6,4 (m, 1H), 6,9-7,1 (m, 5H), 7,19-7,5 (m, 3H), 7,6-7,8 (m, 2H), 10,1 (s, 1H); pureza por HPLC: 99,55%; Masa (M+1): 572,30.

N-(4-Butilfenil)-3-(4-(pirimidin-2-il)piperazin-1-carbonil)bencenosulfonamida (VIII-28)



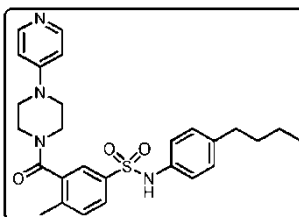
25 ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 0,9 (t, 3H), 1,1-1,2 (m, 2H), 1,3-1,5 (m, 2H), 2,6-2,62 (m, 2H), 3,2-3,4 (m, 2H), 3,8-4,0 (m, 6H), 6,4-6,6 (m, 2H), 7,0-7,4 (m, 4H), 7,3-7,8 (m, 2H), 8,36-8,4 (m, 2H); pureza por HPLC: 92,98%; Masa (M+1): 480,24.

30 N-(4-Butilfenil)-3-(4-(2-clorofenil)piperazin-1-carbonil)-4-metilbencenosulfonamida (VIII-29)



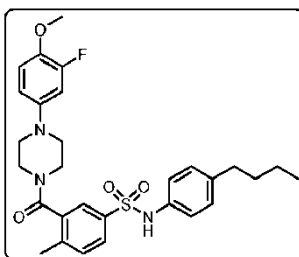
5 ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 0,9 (t, 3H), 1,2-1,4 (m, 2H), 1,6-1,7 (m, 2H), 2,4 (s, 3H), 2,5-2,6 (m, 2H), 2,8-3,0 (m, 2H), 3,0-3,6 (m, 7H), 6,6 (m, 1H), 6,9-7,25 (m, 7H), 7,3-7,5 (m, 1H), 7,6-7,7 (m, 4H); pureza por HPLC: 98,23%; Masa (M+1): 526,10.

N-(4-Butilfenil)-4-metil-3-(4-(piridin-4-il)piperazin-1-carbonil)bencenosulfonamida (VIII-30)



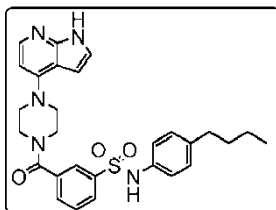
10 ^1H -RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 0,9 (t, 3H), 0,91-1,0 (m, 1H), 1,2-1,25 (m, 4H), 1,4-1,42 (m, 1H), 2,3 (s, 3H), 3,0-3,2 (m, 4H), 3,4-3,8 (m, 4H), 6,9-7,25 (m, 6H), 7,39-7,6 (m, 2H), 7,7 (d, 1H), 8,2 (d, 2H), 10,1 (s, 1H); pureza por HPLC: 97,79%; Masa (M+1): 493,10.

15 N-(4-Butilfenil)-3-(4-(3-fluoro-4-metoxifenil)piperazin-1-carbonil)-4-metilbencenosulfonamida(VIII-31)



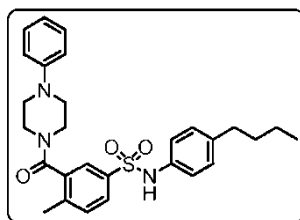
20 ^1H -RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 1,0 (t, 3H), 1,2-1,3 (m, 2H), 1,4-1,5 (m, 2H), 2,1 (s, 3H), 2,3-2,6 (m, 2H), 2,8-3,4 (m, 6H), 3,8 (s, 3H), 6,6-7,2 (m, 6H), 7,4-7,5 (m, 2H), 7,7 (d, 1H) 10,1 (s, 1H); pureza por HPLC: 98,45%; Masa (M+1): 540,26.

3-(4-(1H-Pirrol[2,3-b]piridin-4-il)piperazin-1-carbonil)-N-(4-butilfenil)bencenosulfonamida (VIII-32)



25 ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,0 (t, 3H), 1,2-1,4 (m, 2H), 1,5-1,6 (m, 2H), 2,4-2,6 (m, 2H), 3,2-4,0 (m, 8H), 6,6-6,8 (m, 3H), 7,0-7,25 (m, 4H), 7,5-7,6 (m, 3H), 7,8 (m, 2H), 8,2 (d, 1H); pureza por HPLC: 94,35%; Masa (M+1): 518,26.

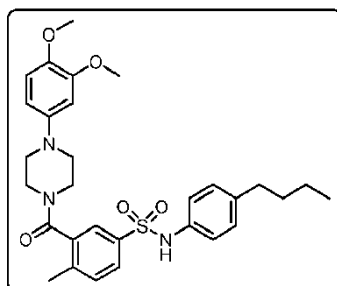
30 N-(4-Butilfenil)-4-metil-3-(4-fenilpiperazin-1-carbonil)bencenosulfonamida (VIII-33)



¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 2,39 (t, 3H), 2,2 (s, 3H), 2,55-2,6 (m, 2H), 3,0-3,2 (m, 4H), 3,8-3,9 (m, 2H), 3,9-4,0 (m, 6H), 6,4 (m, 1H), 6,8-7,2 (m, 5H), 7,3-7,8 (m, 8H), 8,2 (sa, 1H); pureza por HPLC: 98,5%; Masa (M+1): 492,31.

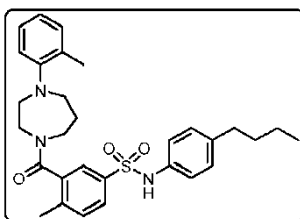
5

N-(4-Butilfenil)-3-(4-(3,4-dimetoxifenil)piperazin-1-carbonil)-4-metilbencenosulfonamida (VIII-34)



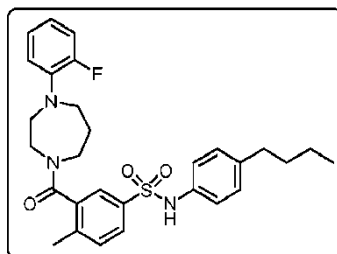
10 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,9 (t, 3H), 1,2-1,32 (m, 2H), 1,4-1,5 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,4-2,5 (t, 2H), 2,78-2,9 (m, 2H), 3,0-3,1 (m, 4H), 3,78 (s, 6H), 3,9-3,91 (m, 2H), 6,7-7,1 (m, 7H), 7,4-7,5 (m, 2H), 7,7-7,72 (m, 1H), 10,1 (s, 1H); pureza por HPLC: 92,72%; Masa (M+1): 552,45.

15 N-(4-Butilfenil)-4-metil-3-(4-o-tolil-1,4-diazepano-1-carbonil)bencenosulfonamida (VIII-35)



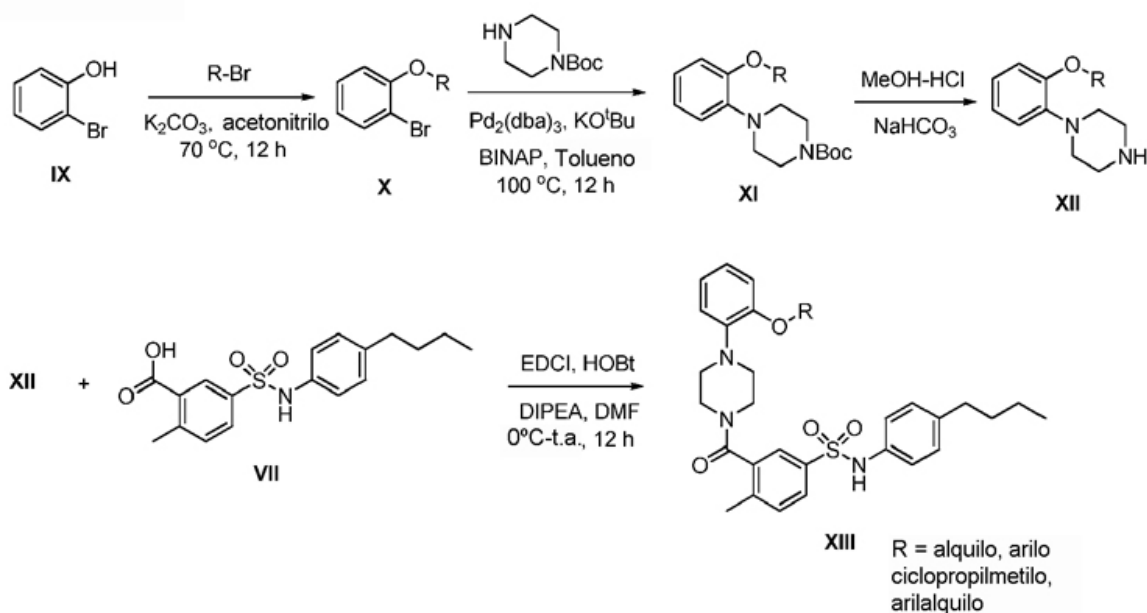
20 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,0 (t, 3H), 1,2-1,4 (m, 2H), 1,5-1,6 (m, 2H), 1,7-1,8 (m, 1H), 2,0-2,1 (m, 1H), 2,2 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,25-2,6 (m, 2H), 2,9-3,2 (m, 3H), 3,8-4,0 (m, 2H), 6,8-7,2 (m, 6H), 7,21-7,5 (m, 5H), 7,6 (m, 1H); pureza por HPLC: 93,96%; Masa (M+1): 520,35.

N-(4-Butilfenil)-3-(4-(2-fluorofenil)-1,4-diazepano-1-carbonil)-4-metilbencenosulfonamida (VIII-36)

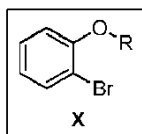


25 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 0,95 (t, 3H), 1,2-1,38 (m, 2H), 1,5-1,6 (m, 2H), 1,61-1,7 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,5-2,58 (t, 2H), 3,2-3,4 (m, 4H), 3,41-3,6 (m, 2H), 3,9-4,0 (m, 2H), 6,9-7,1 (m, 7H), 7,2-7,3 (m, 2H), 7,5-7,64 (m, 2H); pureza por HPLC: 97,61%; Masa (M+1): 524,25.

Esquema 8

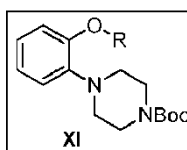


Procedimiento general para la síntesis del compuesto X:



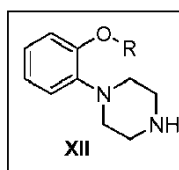
A una disolución con agitación de 2-bromofenol IX (0,5 g, 2,89 mmoles) en acetonitrilo (20 ml) se le añadieron carbonato de potasio (1,19 g, 8,67 mmoles), haluro de alquilo adecuado (3,17 mmoles) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno y se calentó la mezcla de reacción a 70°C durante la noche. Tras la finalización de la reacción (comprobada mediante CCF), se añadió agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). Se secó la fase orgánica combinada sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía en columna (gel de sílice, 60-120 de malla, acetato de etilo-hexano, 1:10) para dar X con un rendimiento del 65-80%.

Procedimiento general para la síntesis del compuesto XI:



Se preparó el producto XI siguiendo un método similar usado para la preparación del compuesto III (esquema 1) usando bromuro de arilo X (0,92 mmoles) y piperazin-1-carboxilato de terc-butilo X (0,191 g, 1,02 mmoles). Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía en columna (gel de sílice 60-120, el 20% de acetato de etilo-hexano) para dar el producto puro XI con un rendimiento del 41-65%.

Procedimiento general para la síntesis del compuesto XII:

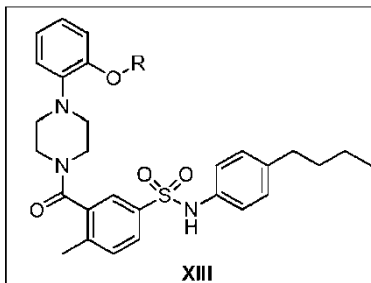


A una disolución con agitación de MeOH-HCl (10 ml, 20%), se le añadió amina protegida con Boc XI (4,03 mmoles) y se agitó la mezcla resultante durante 2 h. Tras la finalización de la reacción, se eliminó el disolvente a presión

reducida, se lavó con agua seguido por la adición de NaHCO_3 y se extrajo con DCM. Se secó la fase orgánica sobre Na_2SO_4 y se evaporó a presión reducida para dar el producto XII con un rendimiento del 85%.

Procedimiento general para la síntesis del compuesto XIII:

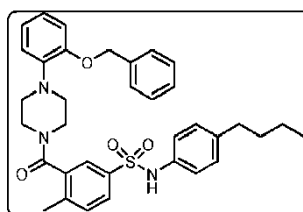
5



Se preparó el producto XII siguiendo un método similar usado para la preparación del compuesto VIII (esquema 1) usando ácido VII (0,167 mmoles) y amina XII (0,167 mmoles). Se purificó la mezcla en bruto mediante cromatografía en columna (gel de sílice 60-120, el 50% de acetato de etilo-hexano) para dar el producto puro XIII con un rendimiento del 45-65%.

10

3-(4-(2-(Benciloxi)fenil)piperazin-1-carbonil)-N-(4-butilfenil)-4-metilbencenosulfonamida (XIII-1)

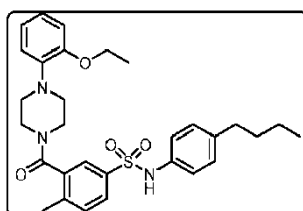


15

^1H -RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 0,9 (t, 3H), 1,0-1,4 (m, 6H), 2,2 (s, 3H), 2,3-2,4 (m, 3H), 3,0-3,4 (m, 7H), 3,8 (m, 1H), 5,1 (s, 2H), 6,8-7,2 (m, 8H), 7,4-7,8 (m, 8H), 10,1 (s, 1H); pureza por HPLC: 96,06%; Masa ($M+1$): 598,37.

20

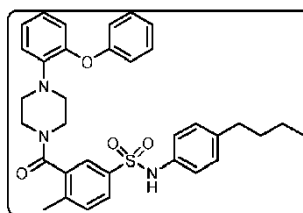
N-(4-Butilfenil)-3-(4-(2-etoxifenil)piperazin-1-carbonil)-4-metilbencenosulfonamida (XIII-2)



25

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 0,9 (t, 3H), 1,2-1,4 (m, 3H), 1,41-1,6 (m, 4H), 2,2 (s, 3H), 2,4-2,6 (m, 2H), 2,8-3,0 (m, 2H), 3,1-3,4 (m, 4H), 3,8-4,1 (m, 4H), 6,4 (s, 1H), 6,8-7,2 (m, 8H), 7,2-7,4 (m, 1H), 7,6-7,7 (m, 2H); pureza por HPLC: 97,33%; Masa ($M+1$): 536,30.

N-(4-Butilfenil)-4-metil-3-(4-(2-fenoxifenil)piperazin-1-carbonil)bencenosulfonamida (XIII-3)



30

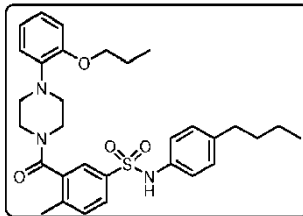
Se preparó el material de partida (1-bromo-2-fenoxibenceno) para reacción de Buchwald a partir de 2-bromofenol y ácido fenilborónico con un rendimiento del 45% (Ref. – documento WO2009/66072 A2, 2009).

35

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 0,9 (t, 3H), 1,2-1,3 (m, 2H), 2,39-2,4 (m, 2H), 2,2 (s, 3H), 2,3-2,6 (m, 2H), 2,8 (s, 3H), 3,0-3,2 (m, 2H), 3,4-4,8 (m, 4H), 6,8-7,0 (m, 6H), 7,1-7,2 (m, 3H), 7,3-7,5 (m, 4H), 7,6-7,7 (m, 2H); pureza por HPLC:

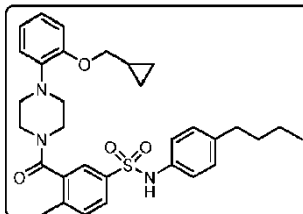
98,39%; Masa (M+1): 584,40.

N-(4-Butilfenil)-4-metil-3-(4-(2-propoxifenil)piperazin-1-arbonil)bencenosulfonamida (XIII-4)



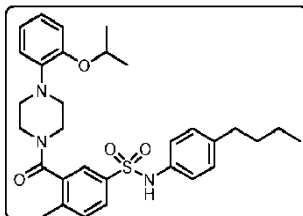
^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 0,9 (t, 3H), 1,0 (s, 3H), 1,1-1,2 (m, 2H), 1,3-1,4 (m, 2H), 1,7-1,8 (m, 2H), 2,3 (s, 3H), 2,4-2,5 (m, 2H), 2,8 (s, 3H), 3,0-3,2 (m, 2H), 3,4-4,8 (m, 4H), 6,8-7,0 (m, 6H), 7,1-7,2 (m, 2H), 7,4-7,5 (m, 2H), 7,6-7,7 (m, 1H), 10,1 (s, 1H); pureza por HPLC: 99,67%; Masa (M+1): 550,35.

N-(4-Butilfenil)-3-(4-(2-(ciclopropilmetoxi)fenil)piperazin-1-carbonil)-4-metilbencenosulfonamida (XIII-5)



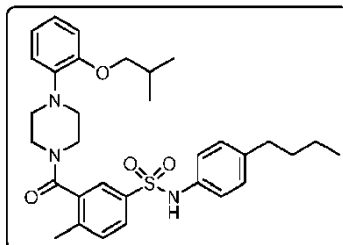
^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 0,2-0,6 (m, 4H), 0,8 (t, 3H), 1,1-1,3 (m, 5H), 2,3 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,8-3,0 (m, 2H), 3,0-3,4 (m, 4H), 3,6-3,8 (m, 4H), 6,8-7,0 (m, 5H), 7,4-7,55 (m, 3H), 7,4-7,5 (m, 2H), 7,6-7,7 (m, 1H), 10,1 (s, 1H); pureza por HPLC: 99,00%; Masa (M+1): 562,20.

N-(4-Butilfenil)-3-(4-(2-isopropoxifenil)piperazin-1-carbonil)-4-metilbencenosulfonamida (XIII-6)



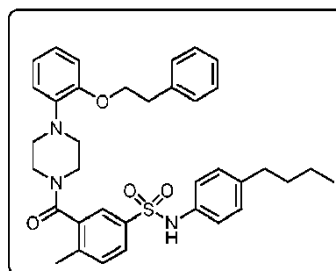
^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 0,8 (t, 3H), 1,1-1,15 (m, 2H), 1,3 (d, 6H), 1,35-1,4 (m, 4H), 2,3 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,8-3,2 (m, 4H), 3,6-3,8 (m, 4H), 4,6 (m, 1H), 6,8-7,0 (m, 5H), 7,4-7,55 (m, 2H), 7,4-7,5 (m, 2H), 7,6-7,7 (m, 4H), 10,1 (s, 1H); pureza por HPLC: 98,08%; Masa (M+1): 550,40.

N-(4-Butilfenil)-3-(4-(2-isobutoxifenil)piperazin-1-carbonil)-4-metilbencenosulfonamida (XIII-7)



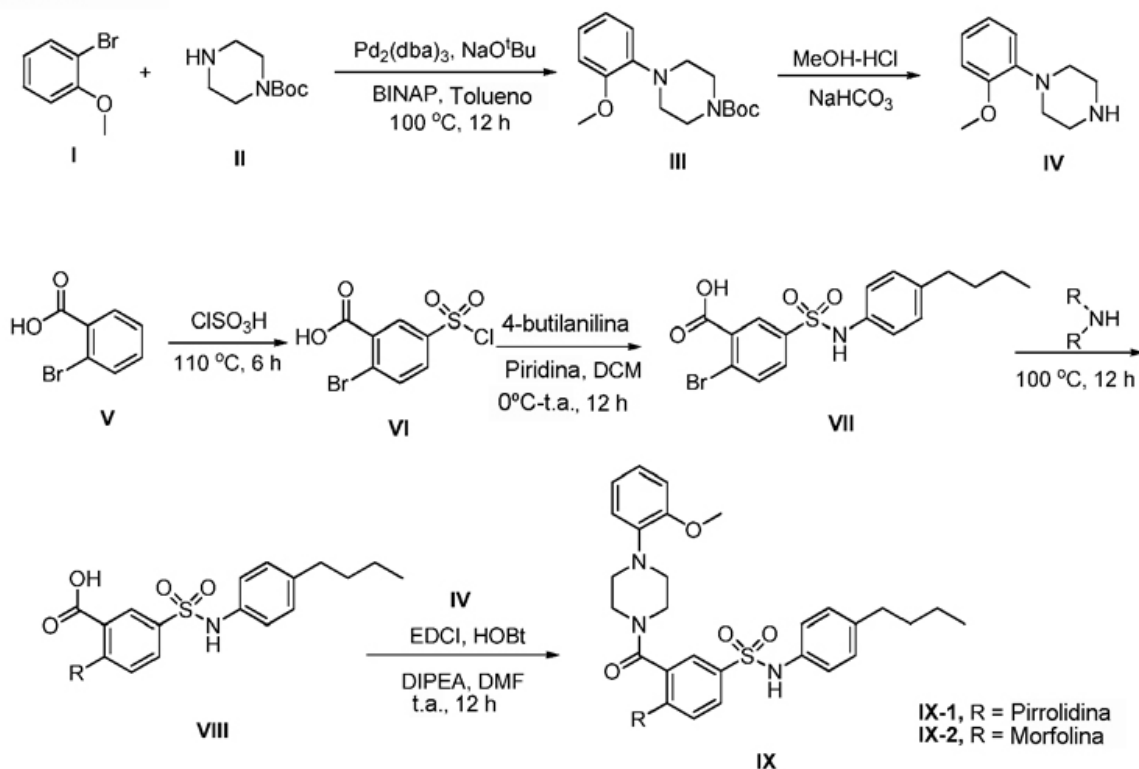
^1H -RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 0,8-0,86 (t, 3H), 0,9-1,0 (d, 6H), 1,2-1,3 (m, 2H), 1,4-1,46 (m, 2H), 2,0-2,1 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,9-3,0 (t, 2H), 2,7-2,9 (m, 2H), 3,0-3,1 (m, 4H), 3,7-3,74 (d, 2H), 3,79-3,8 (m, 2H), 6,9-7,0 (m, 8H), 7,4-7,42 (m, 2H), 7,6-7,62 (m, 1H), 10,1 (s, 1H); pureza por HPLC: 96,04%; Masa (M+1): 564,43.

N-(4-Butilfenil)-4-metil-3-(4-(2-fenetoxifenil)piperazin-1-carbonil)bencenosulfonamida (XIII-8)

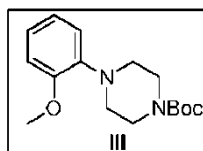


¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,8-0,83 (t, 3H), 1,1-1,2 (m, 2H), 1,3-1,42 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,3-2,4 (t, 2H), 2,6-2,62 (m, 2H), 2,8-2,9 (m, 4H), 3,02-3,1 (t, 2H), 3,6-3,7 (m, 2H), 4,2-4,22 (t, 2H), 6,8-7,0 (m, 8H), 7,1-7,38 (m, 5H), 7,4-7,5 (m, 2H), 7,7-7,71 (m, 1H), 10,1 (s, 1H); pureza por HPLC: 96,05%; Masa (M+1): 612,40.

Esquema 9

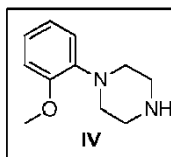


Síntesis de 4-(2-metoxifenil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (III):



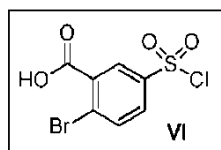
A una disolución con agitación de 2-bromoanisol (I, 0,403 g, 2,15 mmoles) en tolueno (20 ml) a temperatura ambiente, se le purgó gas nitrógeno durante 30 minutos. Se añadieron BINAP (0,134 g, 0,215 mmoles), Pd₂(dba)₃ (0,039 g, 0,043 mmoles) y terc-butoxido de sodio (0,412 g, 4,3 mmoles) a la mezcla de reacción y se continuó la purga de nitrógeno durante otros 20 minutos y finalmente se añadió N-Boc-piperazina (II, 0,4 g, 2,15 mmoles) y se agitó a 100°C durante la noche bajo una atmósfera de nitrógeno. Tras la finalización de la reacción (monitorizada mediante CCF), se concentró la mezcla de reacción a vacío. Se disolvió el residuo en agua, se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Entonces se purificó el producto en bruto mediante cromatografía en columna (gel de sílice 60-120) usando el 10% de acetato de etilo-hexano para dar el compuesto III con un rendimiento del 60%.

Síntesis de 1-(2-metoxifenil)piperazina (IV):



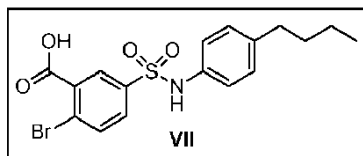
A una disolución con agitación de MeOH·HCl (10 ml, 20%), se le añadió amina protegida con Boc III (4,03 mmoles) y se agitó la mezcla resultante durante 2 h. Tras la finalización de la reacción, se eliminó el disolvente a presión reducida, se lavó con agua seguido por la adición de NaHCO₃ y se extrajo con DCM. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y se evaporó a presión reducida para dar el producto IV con un rendimiento del 94%.

Síntesis de ácido 2-bromo-5-(clorosulfonil)benzoico (VI):



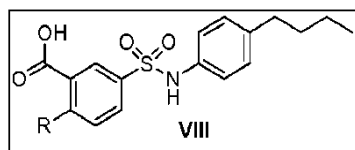
A una disolución con agitación de ácido 2-bromobenzoico (1 g, 5,01 mmoles) se le añadió ácido clorosulfónico (5,8 g, 50 mmoles) a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno y se calentó la mezcla resultante a 110°C durante 6 h. Tras la finalización de la reacción, se enfrió la mezcla de reacción, se extinguió con hielo y se extrajo con DCM. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y se evaporó a presión reducida para dar el producto VI con un rendimiento del 85%.

Síntesis de ácido 2-bromo-5-(N-(4-butilfenil)sulfamoil)benzoico (VII):



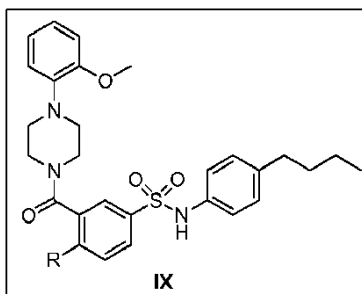
A una disolución con agitación de 4-butilanilina (1,43 g, 9,6 mmoles) en una mezcla (1:1) de DCM y piridina, se le añadió cloruro de sulfonilo VI (4,98 g, 12,1 mmoles) a temperatura ambiente bajo atmósfera de N₂. Se permitió agitar la mezcla resultante durante 16 h. Tras la finalización de la reacción, se diluyó la mezcla en bruto con DCM, se lavó con agua seguido por HCl 1 N. Entonces se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para dar el producto VII con un rendimiento del 82%.

Procedimiento general para la síntesis del compuesto VIII:



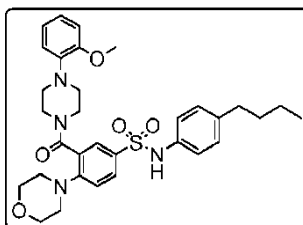
Se calentó una disolución con agitación de ácido 2-bromo-5-(N-(4-butilfenil)sulfamoil)benzoico VII (0,2 g, 0,403 mmoles) en morfolina/pirrolidina (10 ml) a 100°C bajo atmósfera de N₂ durante 16 h. Tras la finalización de la reacción, se diluyó la mezcla en bruto con acetato de etilo (30 ml), se lavó con HCl 2 N seguido por agua. Entonces se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. Entonces se purificó el producto en bruto mediante cromatografía en columna (gel de sílice 60-120) usando el 2% de MeOH-DCM para dar el compuesto VIII con un rendimiento del 70%.

Procedimiento general para la síntesis del compuesto (IX-1)-(IX-2):



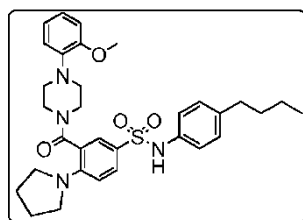
A una disolución con agitación de ácido VII (0,315 mmoles) en DMF (5 ml), se le añadieron EDCI (0,066 g, 0,000346 moles), HOBt (0,047 g, 0,346 mmoles) y DIPEA (0,13 ml, 0,78 mmoles) a 0°C y se agitó durante 15 minutos. Se añadió una disolución de amina IV adecuada (0,315 moles) a 0°C y luego se permitió agitar la mezcla resultante a temperatura ambiente durante la noche. Tras la finalización de la reacción, se añadió agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). Se secó la fase orgánica combinada sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía en columna (gel de sílice, 60-120 de malla, MeOH-DCM, 2:98) para dar VIII con un rendimiento del 45-50%.

N-(4-Butilfenil)-3-(4-(2-metoxifenil)piperazin-1-carbonil)-4-morfolinobencenosulfonamida (IX-1):



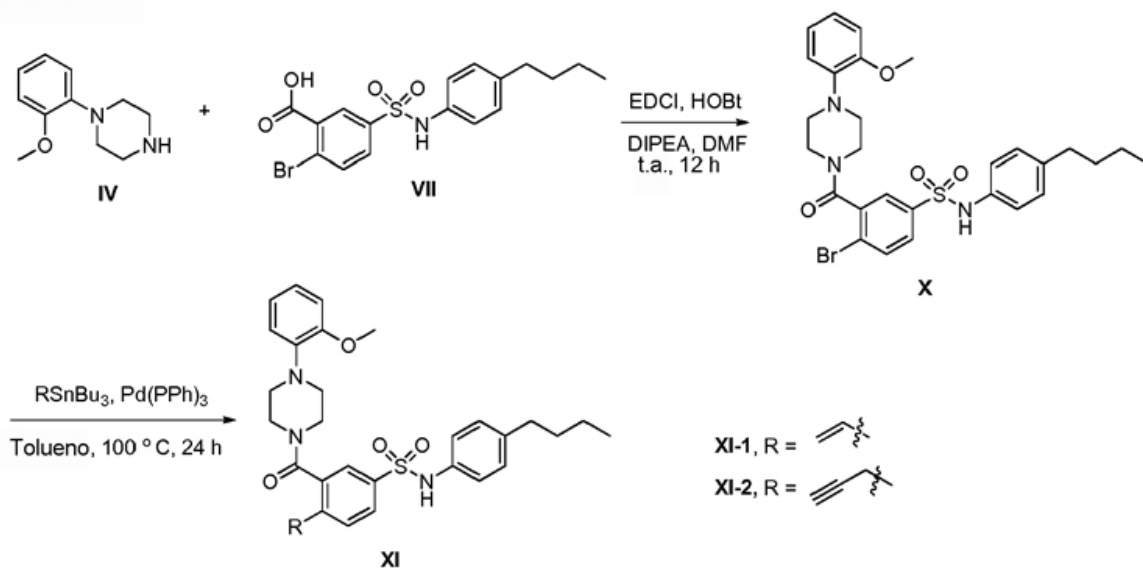
¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,0 (t, 3H), 1,2-1,4 (m, 2H), 1,5-1,6 (m, 2H), 2,4-2,6 (m, 2H), 2,6-2,8 (m, 2H), 2,8-3,0 (m, 4H), 3,2-3,3 (m, 4H), 3,4-3,6 (m, 4H), 3,6-3,79 (m, 2H), 3,8 (s, 3H), 6,55-6,6 (m, 2H), 6,8-7,0 (m, 4H), 7,2-7,25 (d, 2H), 7,5 (m, 1H), 7,78 (d, 1H), 9,78 (d, 1H), 10,75 (s, 1H); pureza por HPLC: 96,47%; Masa (M+1): 593,31.

N-(4-Butilfenil)-3-(4-(2-metoxifenil)piperazin-1-carbonil)-4-(pirrolidin-1-il)bencenosulfonamida (IX-2)

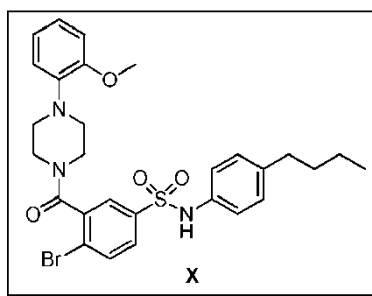


¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,0 (t, 3H), 1,2-1,4 (m, 2H), 1,5-1,6 (m, 2H), 1,62-1,7 (m, 4H), 2,4-2,6 (m, 2H), 2,6-2,8 (m, 2H), 2,8-3,0 (m, 4H), 3,2-3,3 (m, 2H), 3,4-3,6 (m, 4H), 3,8 (s, 3H), 6,55-6,6 (m, 2H), 6,8-7,0 (m, 4H), 7,2-7,25 (d, 2H), 7,5 (m, 1H), 7,78 (d, 1H), 9,78 (d, 1H), 10,75 (s, 1H); pureza por HPLC: 96,20%; Masa (M+1): 577,4.

Esquema 10



Síntesis de 4-bromo-N-(4-butilfenil)-3-(4-(2-metoxifenil)piperazin-1-carbonil)bencenosulfonamida (X):

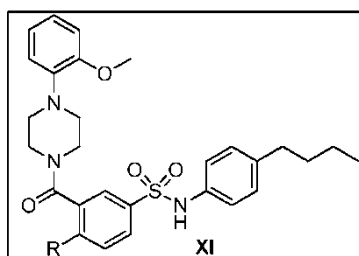


5

Se preparó 4-bromo-N-(4-butilfenil)-3-(4-(2-metoxifenil)piperazin-1-carbonil)bencenosulfonamida X siguiendo un método similar usado para la preparación del compuesto VII (esquema 1) usando ácido VII (0,325 mmoles) y amina IV (0,325 mmoles). Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía en columna (gel de sílice 60-120, el 70% de acetato de etilo-hexano) para dar el producto puro X con un rendimiento del 65%.

10

Procedimiento general para la síntesis del compuesto (XI-1)-(XI-2):

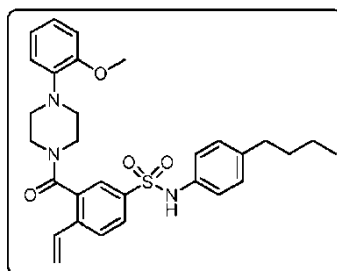


15

A una disolución con agitación de compuesto X (0,1 g, 0,170 mmoles) en tolueno (10 ml) a temperatura ambiente se le purgó gas nitrógeno durante 10 minutos. Se añadieron $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (0,002 g, 0,0017 mmoles) y vinil/propargilestaño (0,85 mmoles) a la mezcla de reacción y se agitó a 100°C durante la noche bajo una atmósfera de nitrógeno. Tras la finalización de la reacción (monitorizada mediante CCF), se concentró la mezcla de reacción a vacío. Se disolvió el residuo en agua, se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Entonces se purificó el producto en bruto mediante cromatografía en columna (gel de sílice 60-120) usando el 2% de MeOH-DCM para dar el compuesto XI con un rendimiento del 60-65%.

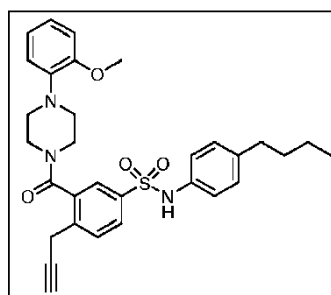
20

25 N-(4-Butilfenil)-3-(4-(2-metoxifenil)piperazin-1-carbonil)-4-vinilbencenosulfonamida (XI-1)



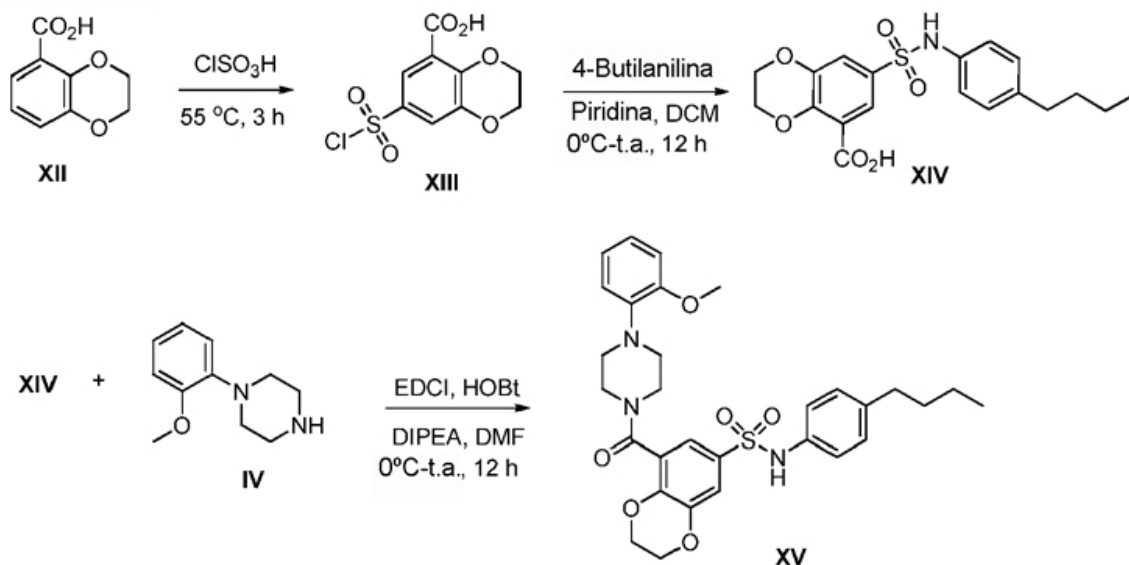
¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,80-0,90 (t, 3H), 1,2-1,3 (m, 2H), 1,4-1,5 (m, 2H), 2,4-2,44 (t, 2H), 2,7-2,8 (m, 2H), 2,95-3,1 (m, 4H), 3,75-3,8 (m, 2H), 3,8 (s, 3H), 5,56-5,58 (d, 1H), 5,95-6,1 (d, 1H), 6,6-6,7 (m, 1H), 6,9-7,1 (m, 8H), 7,5-7,51 (m, 1H), 7,7-7,78 (m, 1H), 7,9-7,98 (m, 1H), 10,1 (s, 1H); pureza por HPLC: 99,52%; Masa (M+1): 534,20.

N-(4-Butilfenil)-3-(4-(2-metoxifenil)piperazin-1-carbonil)-4-(prop-2-yn-1-il)bencenosulfonamida (XI-2)

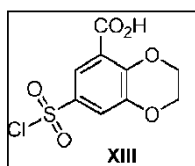


¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,90-0,94 (t, 3H), 1,19-1,22 (m, 2H), 1,4-1,5 (m, 2H), 2,08-2,1 (s, 1H), 2,4-2,42 (t, 2H), 2,8-2,98 (m, 4H), 3,1 (s, 2H), 3,39-3,4 (m, 2H), 3,6-3,78 (m, 2H), 3,8 (s, 3H), 6,9-7,1 (m, 8H), 7,5-7,51 (m, 1H), 7,6-7,78 (m, 2H), 10,1 (s, 1H); pureza por HPLC: 99,14%; Masa (M+1): 546,70.

Esquema 11



Síntesis de ácido 7-(clorosulfonil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-5-carboxílico (XIII):

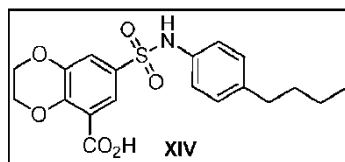


A una disolución con agitación de ácido 2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-5-carboxílico XII (0,5 g, 2,77 mmoles) se le

añadió ácido clorosulfónico (1,2 ml, 16,6 mmoles) a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno y se calentó la mezcla resultante a 70°C durante 3 h. Tras la finalización de la reacción, se enfrió la mezcla de reacción, se extinguió con hielo y se extrajo con DCM. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y se evaporó a presión reducida para dar el producto XIII con un rendimiento del 75%.

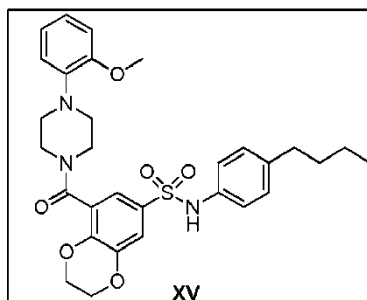
5

Síntesis de ácido 7-(N-(4-butilfenil)sulfamoil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-5-carboxílico (XIV):



10 Se preparó el compuesto XIV siguiendo un método similar usado para la preparación del compuesto VII (esquema 1) usando cloruro de sulfonilo XIII (1,07 mmoles) y 4-butilanilina (1,18 mmoles). Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía en columna (gel de sílice 60-120, el 30% de acetato de etilo-hexano) para dar el producto puro XIV con un rendimiento del 45%.

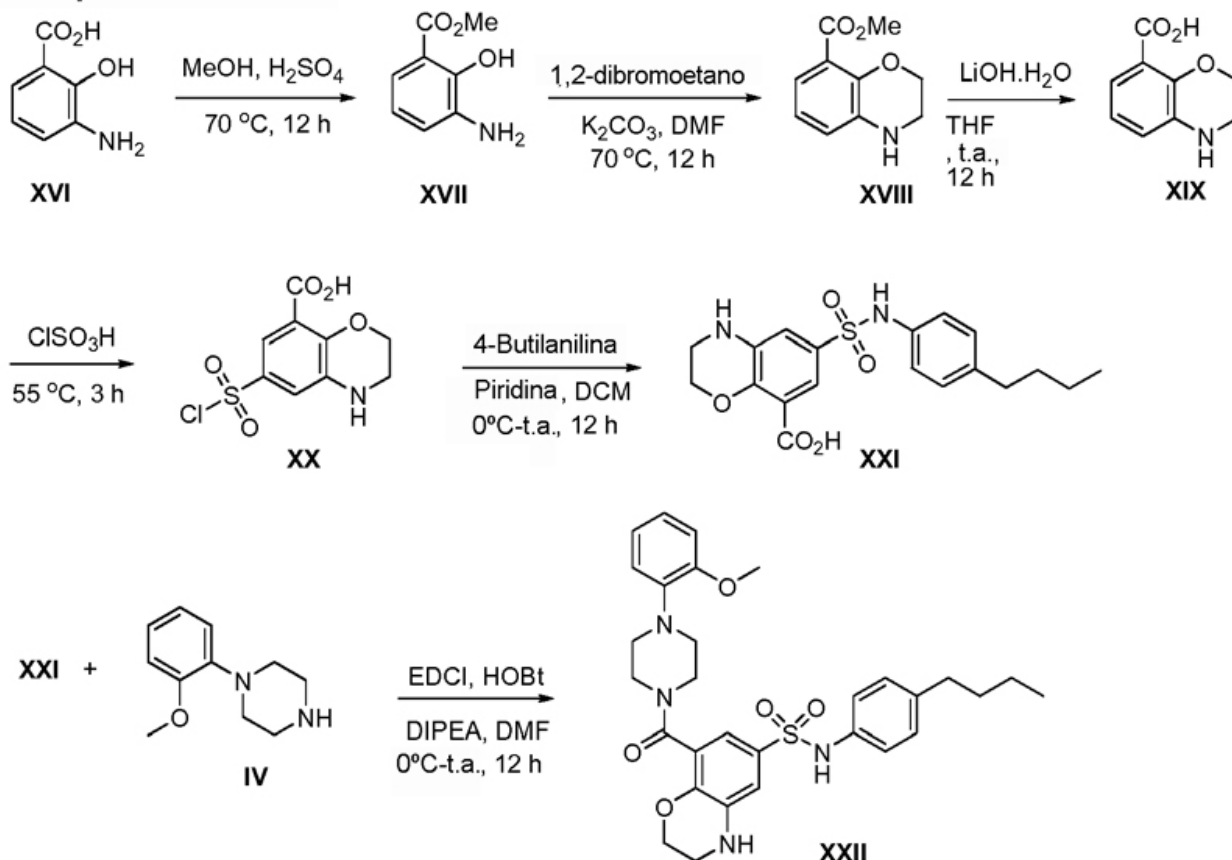
15 Síntesis de N-(4-butilfenil)-8-(4-(2-metoxifenil)piperazin-1-carbonil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-sulfonamida (XV):



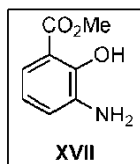
20 Se preparó el compuesto XV siguiendo un método similar tal como se describe para la preparación del compuesto VII (esquema 1) usando ácido XIV (0,150 g, 0,382 mmoles) y amina IV (0,081 g, 0,421 mmoles). Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía en columna (gel de sílice 60-120, el 70% acetato de etilo-hexano) para dar el producto puro XV con un rendimiento del 45%.

25 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,9-0,95 (t, 3H), 1,2-1,3 (m, 2H), 1,4-1,5 (m, 2H), 2,4-2,42 (t, 2H), 2,7-3,0 (m, 4H), 3,1-3,2 (m, 2H), 3,6-3,7 (m, 2H), 3,8 (s, 3H), 4,2-4,4 (m, 4H), 6,9-7,15 (m, 9H), 7,2-7,21 (m, 1H), 10,0 (s, 1H); pureza por HPLC: 97,61%; Masa (M+1): 566,59.

Esquema 12



Síntesis de 3-amino-2-hidroxibenzoato de metilo (XVII):

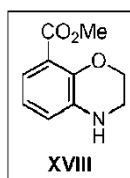


5

A una disolución con agitación de ácido 3-amino-2-hidroxibenzoico XII (0,5 g, 3,26 mmoles) en MeOH (15 ml) se le añadió ácido sulfúrico (1 ml) a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno y se calentó la mezcla resultante a 70°C durante 12 h. Tras la finalización de la reacción, se enfrió la mezcla de reacción, se concentró, se lavó con disolución de NaHCO₃ saturada y se extrajo con acetato de etilo. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y se evaporó a presión reducida para dar el producto XVII con un rendimiento del 45%.

10

Síntesis de 3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxacina-8-carboxilato de metilo (XVIII):

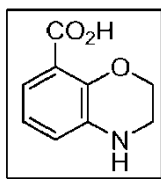


15

A una disolución con agitación de 3-amino-2-hidroxibenzoato de metilo XVII (0,15 g, 0,892 mmoles) en DMF (20 ml) se le añadió K₂CO₃ (0,308 g, 2,23 mmoles) seguido por 1,2-dibromoetano (1,2 ml, 16,6 mmoles) a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno y se calentó la mezcla resultante a 75°C durante 16 h. Tras la finalización de la reacción, se enfrió la mezcla de reacción, se añadió agua y se extrajo con acetato de etilo. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y se evaporó a presión reducida. Entonces se purificó el producto en bruto mediante cromatografía en columna (gel de sílice 60-120) usando el 40% de EtOAc-hexano para dar el compuesto XVIII con un rendimiento del 45%.

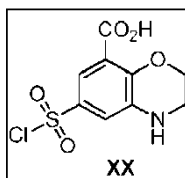
20

Síntesis de ácido 3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxacina-8-carboxílico (XIX):



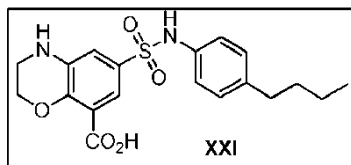
A una disolución con agitación de compuesto XVIII (0,1 g, 0,514 mmoles) en THF-MeOH (6:2 ml) se le añadió LiOH.H₂O (0,082 g, 2,06 mmoles) seguido por 1,2-dibromoetano (1,2 ml, 16,6 mmoles) a temperatura ambiente y se agitó la mezcla resultante durante 16 h. Tras la finalización de la reacción, se eliminó el disolvente a presión reducida, se añadió agua y se extrajo con acetato de etilo. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y se evaporó a presión reducida para dar el producto XIX que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

Síntesis de ácido 6-(clorosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxacina-8-carboxílico (XX):



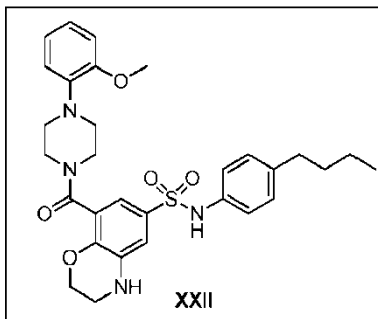
Se preparó el compuesto XX siguiendo un método similar descrito para la preparación del compuesto XIII (esquema 3) usando ácido XIX (0,67 mmoles) y ácido clorosulfónico (0,4 ml, 6,7 mmoles) con un rendimiento del 81%. Se usó el producto en bruto tal cual para la siguiente etapa sin purificación adicional.

Síntesis de ácido 6-(N-(4-butilfenil)sulfamoyl)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxacina-8-carboxílico (XXI):



Se preparó el compuesto XXI siguiendo un método similar descrito para la preparación del compuesto XIV (esquema 3) usando cloruro de sulfonilo XX (0,16 g, 0,577 mmoles) y 4-butilanilina (0,072 g, 0,481 mmoles) con un rendimiento del 70% que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

Síntesis de N-(4-butilfenil)-8-(4-(2-metoxifenil)piperazin-1-carbonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxacina-6-sulfonamida (XXII):

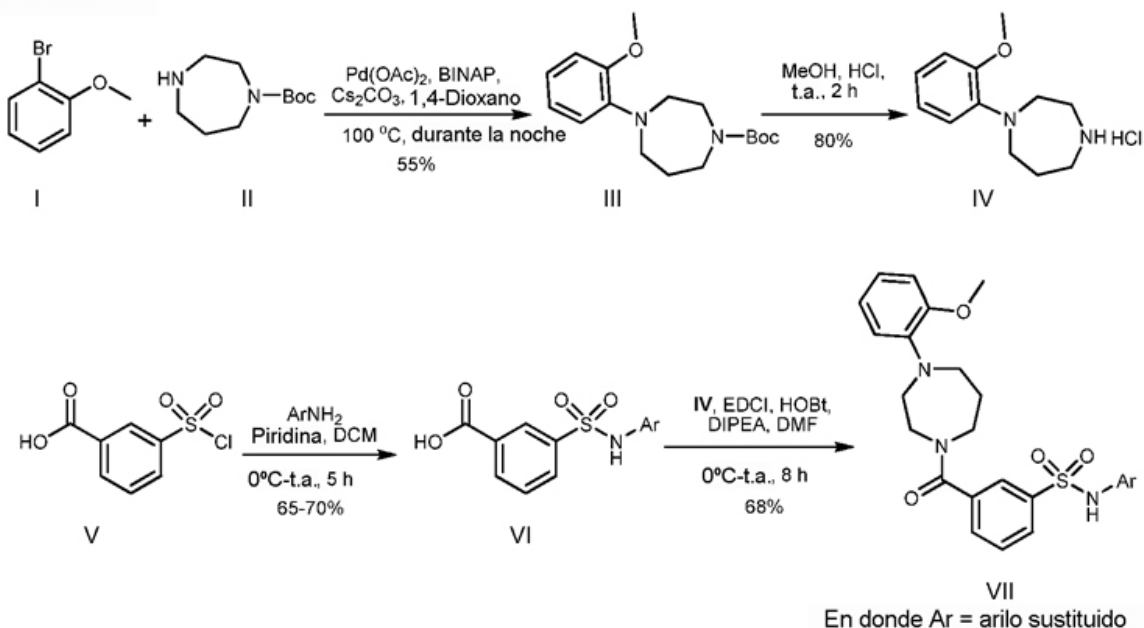


Se preparó el compuesto XXII siguiendo un método similar descrito para la preparación del compuesto VII (esquema 1) usando ácido XX (0,130 g, 0,333 mmoles) y amina IV (0,070 g, 0,366 mmoles). Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía en columna (gel de sílice 60-120, el 50% acetato de etilo-hexano) para dar el producto puro XXII con un rendimiento del 35%.

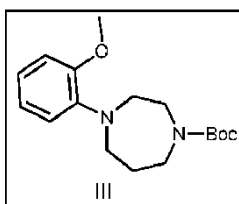
¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,80-0,90 (t, 3H), 1,2-1,28 (m, 2H), 1,4-1,5 (m, 2H), 2,4-2,44 (t, 2H), 2,6-3,0 (m, 4H), 3,1-3,2 (m, 4H), 3,5-3,62 (m, 2H), 3,8 (s, 3H), 4,18-4,2 (m, 2H), 6,5-6,51 (m, 1H), 6,68-6,7 (m, 1H), 6,9-7,1 (m,

8H), 9,9 (s, 1H); pureza por HPLC: 98,65%; Masa (M+1): 565,67.

Esquema 13

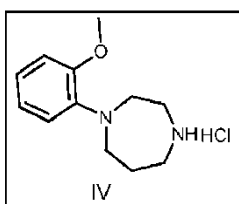


- 5 Procedimiento para la síntesis de 4-(2-metoxifenil)-1,4-diazepano-1-carboxilato de terc-butilo (III):



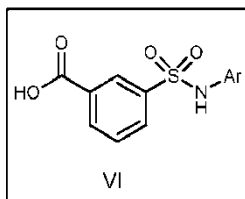
- 10 Se purgó nitrógeno a través de una disolución con agitación de 2-bromoanisol (I, 2,5 g, 13,3 mmoles) en 1,4-dioxano (30 ml) a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadieron BINAP (0,83 g, 1,33 mmoles), acetato de paladio (0,058 g, 0,26 mmoles) y carbonato de cesio (1,1 g, 3,339,9 mmoles) a la mezcla de reacción y se continuó la purga de nitrógeno durante otros 20 minutos. Finalmente se añadió N-Boc-homopiperazina (II, 2,7 g, 13,3 mmoles) y se agitó a 100°C durante la noche bajo una atmósfera de nitrógeno. Tras la finalización de la reacción (monitorizada mediante CCF), se concentró la mezcla de reacción a vacío. Se disolvió el residuo en agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Entonces se purificó el producto en bruto mediante cromatografía en columna (gel de sílice 60-120) usando el 10% de acetato de etilo-hexano para dar el producto (III) (2,3 g, rendimiento del 55%).

- 20 Procedimiento para la síntesis de 1-(2-metoxifenil)-1,4-diazepano HCl (IV):



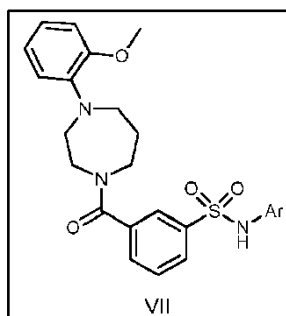
- 25 Se añadió 4-(2-metoxifenil)-1,4-diazepano-1-carboxilato de terc-butilo (III, 2,2 g, 7,18 mmoles) a HCl metanólico (20 ml, 5%) que dio como resultado la formación de una disolución homogénea y se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Tras la finalización de la reacción (monitorizada mediante CCF), se eliminó el disolvente a vacío. Se lavó el producto en bruto con acetato de etilo repetidas veces y entonces se secó bien para dar el producto (IV) (1,3 g, rendimiento del 85%) como un sólido blanco.

Procedimiento general para la síntesis de sulfonamida (VI):



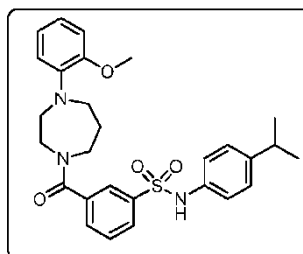
- 5 A una disolución de amina adecuada (0,7 mmoles) en una mezcla 1:1 de DCM-piridina (8 ml) se le añadió ácido 3-clorosulfonilbenzoico (V, 0,17 g, 0,77 mmoles) bajo una atmósfera de nitrógeno. Se agitó la disolución resultante durante la noche a temperatura ambiente. Tras la finalización de la reacción (monitorizada mediante CCF), se diluyó la mezcla de reacción con diclorometano (50 ml), se lavó con agua (2 x 10 ml), disolución de HCl 1 N (2 x 10 ml) y salmuera (10 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío. Se codestiló el producto en bruto con tolueno para eliminar los restos de piridina y se secó para dar sulfonamida (VI) (rendimiento del 65-70%) como un sólido blanquecino y se usó tal cual para la siguiente etapa sin purificación adicional.

Procedimiento general para la síntesis de sulfonamida (VII-1)-(VII-2):



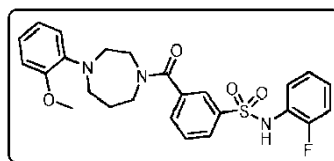
- 20 A una disolución con agitación del ácido carboxílico (VI, 0,25 mmoles) en DMF a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno, se le añadieron EDCI (0,54 g, 0,28 mmoles), HOBt (0,38 g, 0,28 mmoles) y DIPEA (0,13 ml, 0,75 mmoles) y se agitó la disolución resultante a temperatura ambiente durante 30 minutos. Entonces se añadió clorhidrato de amina (IV, 0,25 mmoles) a 0°C y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Tras la finalización de la reacción (monitorizada mediante CCF), se vertió la mezcla de reacción en HCl 1,0 M y se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml). Se lavó la fase orgánica con disolución de NaHCO₃ saturada (10 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se filtró. Se eliminó el disolvente mediante evaporación rotatoria y se aisló el producto mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (gel de sílice 60-120, el 2% de MeOH-DCM) o HPLC preparativa para dar amida (VII-1)-(VII-2) (rendimiento del 60-68%) como un sólido blanquecino.

N-(4-Isopropilfenil)-3-(4-(2-metoxifenil)-1,4-diazepano-1-carbonil)bencenosulfonamida (VII-1):



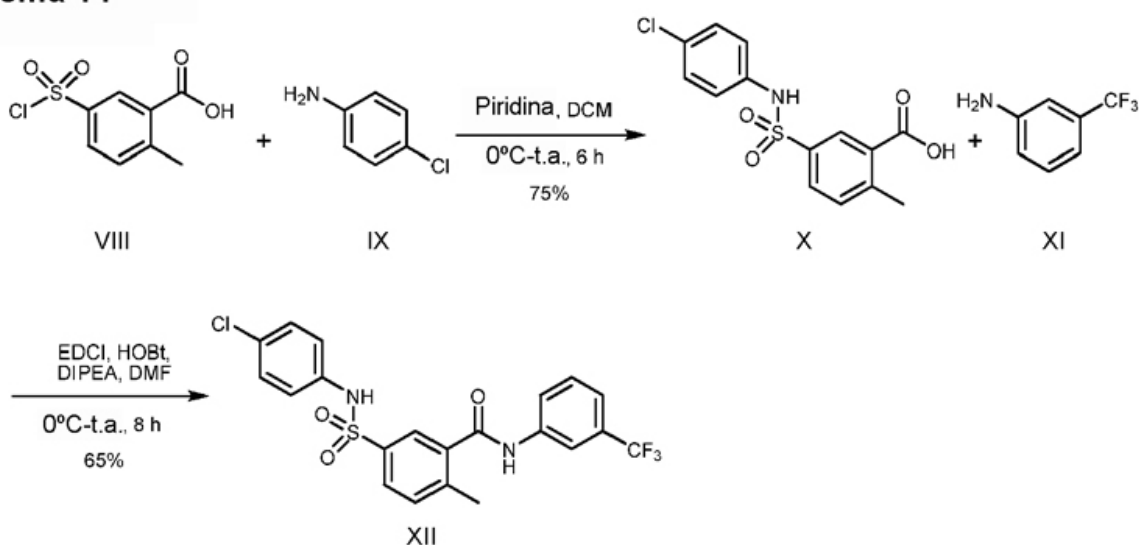
¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,1 (d, 6H), 1,5-1,7 (m, 1H), 1,9-2,0 (m, 1H), 2,7-2,8 (m, 1H), 3,1-3,4 (m, 4H), 3,4 (s, 3H), 3,7-3,9 (m, 4H), 6,8-7,15 (m, 6H), 7,2-7,3 (m, 2H), 7,5-7,7 (m, 3H), 7,8-7,9 (m, 1H), 10,1 (s, 1H); pureza por HPLC: 99,78%; Masa (M+1): 508,20.

N-(2-Fluorofenil)-3-(4-(2-metoxifenil)-1,4-diazepano-1-carbonil)bencenosulfonamida (VII-2):

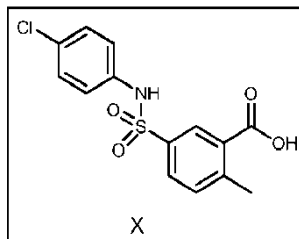


¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,6-1,7 (m, 1H), 1,9-2,0 (m, 1H), 3,1-3,4 (m, 6H), 3,59-3,6 (m, 2H), 3,8 (s, 3H), 6,8-7,2 (m, 4H), 7,3-7,5 (m, 5H), 7,6-7,8 (m, 2H), 7,8-8,0 (m, 1H), 10,2 (s, 1H); pureza por HPLC: 91,28%; Masa (M+1): 484,17.

Esquema 14

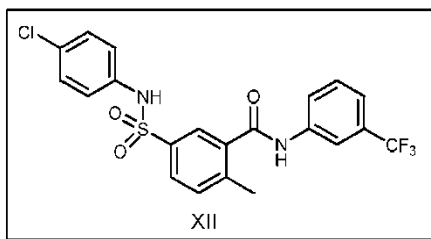


Procedimiento para la síntesis de ácido 5-(N-(4-clorofenil)sulfamoil)-2-metilbenzoico (X):



Se preparó la sulfonamida X siguiendo el método similar tal como se sigue para el compuesto VI en el esquema 1 usando ácido carboxílico VIII (0,1 g, 0,42 mmoles) y 4-cloroanilina (0,054 g, 0,42 mmoles) con un rendimiento del 75% (0,104 g).

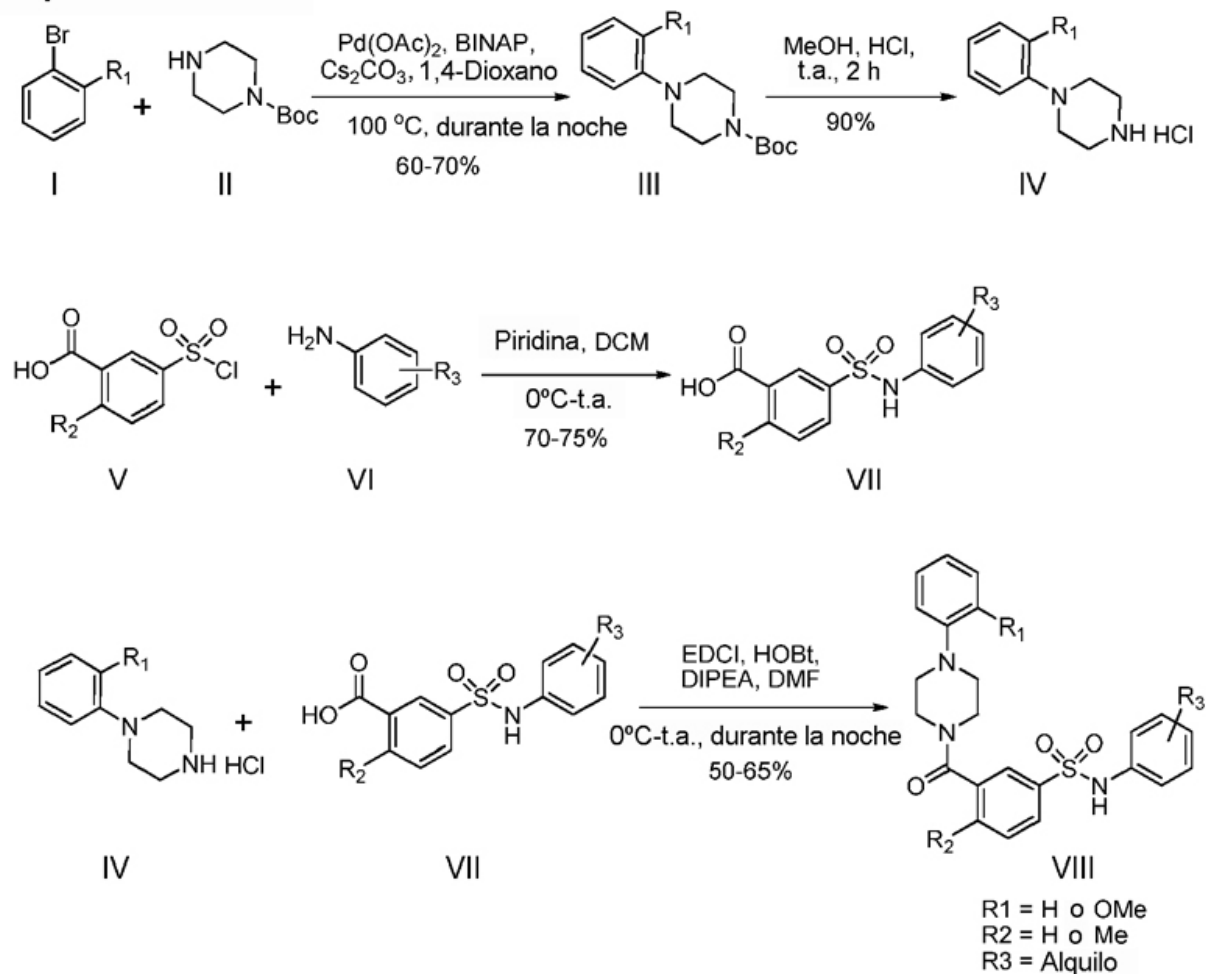
Procedimiento para la síntesis de 5-(N-(4-clorofenil)sulfamoil)-2-metil-N-(3-(trifluorometil)fenil)benzamida (XII):



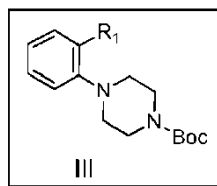
Se preparó la sulfonamida XII siguiendo el método similar tal como se sigue para el compuesto VII en el esquema 1 usando ácido carboxílico X (0,08 g, 0,25 mmoles) y 3-(trifluorometil)anilina (0,040 g, 0,25 mmoles) con un rendimiento del 65% (0,075 g).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 2,2 (s, 3H), 6,69 (s, 1H), 6,8-7,2 (m, 6H), 7,3-7,8 (m, 4H), 8,2 (d, 1H); pureza por

HPLC: 95,18%; Masa (M+1): 469,3.

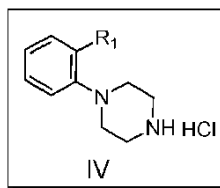
Esquema 15

- 5 Procedimiento general para la síntesis de piperazin-*N*¹-carboxilato de *N*⁴-aril-terc-butilo (III):



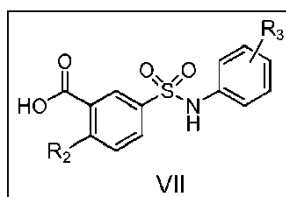
- 10 Se purgó nitrógeno a través de una disolución con agitación de bromuro de arilo (I, 1,1 mmoles) en 1,4-dioxano (10 ml) a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadieron BINAP (0,069 g, 0,11 mmoles), acetato de paladio (0,005 g, 0,022 mmoles) y carbonato de cesio (1,1 g, 3,3 mmoles) a la mezcla de reacción y se continuó la purga de nitrógeno durante otros 20 minutos. Finalmente, se añadió N-Boc-piperazina (II, 0,204 g, 1,1 mmoles) y se agitó a 100°C durante la noche bajo una atmósfera de nitrógeno. Tras la finalización de la reacción (monitorizada mediante CCF), se concentró la mezcla de reacción a vacío. Se disolvió el residuo en agua, se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Entonces se purificó el producto en bruto mediante cromatografía en columna (gel de sílice 60-120) usando el 10% de acetato de etilo-hexano para dar el producto (III) (rendimiento del 60-70%).

- 20 Procedimiento general para la síntesis de *N*¹-aril-piperazina HCl (III):



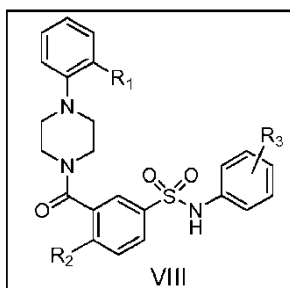
Se añadió N^1 -Boc- N^4 -arilpiperazina (III, 0,68 mmoles) a HCl metanólico (10 ml, 5%) que dio como resultado la formación de una disolución homogénea y se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Tras la finalización de la reacción (monitorizada mediante CCF), se eliminó el disolvente a vacío. Se lavó el producto en bruto con acetato de etilo repetidas veces y entonces se secó bien para dar el producto (IV) (rendimiento del 90%) como un sólido blanco.

Procedimiento general para la síntesis de sulfonamida (VII):



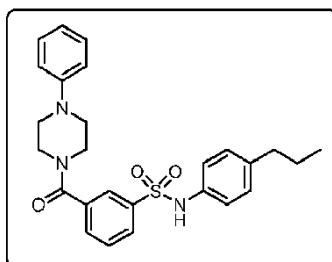
A una disolución de amina (VI, 0,5 mmoles) en una mezcla 1:1 de DCM-piridina (10 ml) se le añadió cloruro de arilsulfonilo (V, 0,55 mmoles) bajo una atmósfera de nitrógeno. Se agitó la disolución resultante durante la noche a temperatura ambiente. Tras la finalización de la reacción (monitorizada mediante CCF), se diluyó la mezcla de reacción con diclorometano (50 ml), se lavó con agua (2 x 10 ml), disolución de HCl 1 N (2 x 10 ml) y salmuera (10 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío. Se codestiló el producto en bruto con tolueno para eliminar los restos de piridina y se secó para dar sulfonamida (VII) (rendimiento del 70-75%) como un sólido blanquecino y se usó tal cual para la siguiente etapa sin purificación adicional.

Procedimiento general para la síntesis de sulfonamida (VIII-1)-(VIII-9):



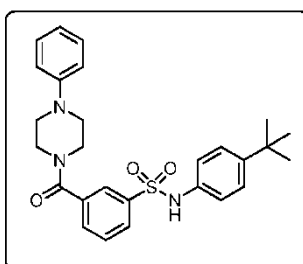
A una disolución con agitación del ácido carboxílico (VII, 0,25 mmoles) en DMF a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno, se le añadieron EDCI (0,54 g, 0,28 mmoles), HOBt (0,38 g, 0,28 mmoles) y DIPEA (0,13 ml, 0,75 mmoles) y se agitó la disolución resultante a temperatura ambiente durante 30 minutos. Entonces se añadió clorhidrato de amina (III, 0,25 mmoles) a 0°C y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Tras la finalización de la reacción (monitorizada mediante CCF), se vertió la mezcla de reacción en HCl 1,0 M y se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml). Se lavó la fase orgánica con disolución de NaHCO_3 saturada (10 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtró. Se eliminó el disolvente mediante evaporación rotatoria y se aisló el producto mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (gel de sílice 60-120, el 2% de MeOH-DCM) o HPLC preparativa para dar amida (VIII-1)-(VIII-9) (rendimiento del 50-65%) como un sólido blanquecino.

3-(4-Fenilpiperazin-1-carbonil)-N-(4-propilfenil)bencenosulfonamida (VIII-1):



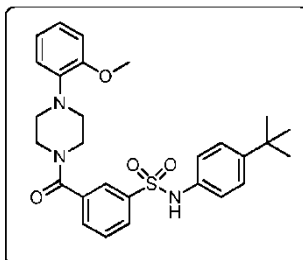
¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,8 (t, 3H), 1,3-1,4 (m, 2H), 1,2-1,3 (t, 2H), 3,0-3,1 (m, 2H), 3,2-3,3 (m, 4H), 3,7-3,9 (m, 2H), 6,8-7,0 (m, 4H), 7,1-7,3 (m, 5H), 7,6-7,8 (m, 4H), 9,7 (s, 1H); pureza por HPLC: 97,81%; Masa (M+1): 464,35.

N-(4-(terc-Butil)fenil)-3-(4-fenilpiperazin-1-carbonil)bencenosulfonamida (VIII-2):



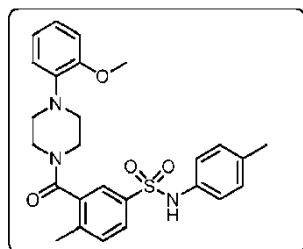
¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,2 (s, 9H), 3,0-3,1 (m, 2H), 3,2-3,2.2 (m, 4H), 3,7-3,8 (m, 2H), 6,8-7,15 (m, 5H), 7,21-7,3 (m, 4H), 7,6-7,7 (m, 3H), 7,8-7,9 (m, 1H), 10,2 (s, 1H); pureza por HPLC: 93,40%; Masa (M+1): 478,30.

N-(4-(terc-Butil)fenil)-3-(4-(2-metoxifenil)piperazin-1-carbonil)bencenosulfonamida (VIII-3):



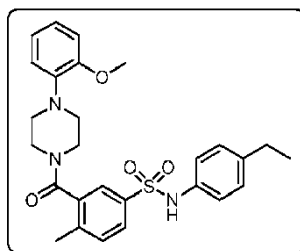
¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,2 (s, 9H), 2,8-3,0 (m, 4H), 3,2-3,2.2 (m, 2H), 3,8 (s, 3H), 4,1-4,15 (m, 2H), 6,95-7,15 (m, 6H), 7,21-7,3 (m, 2H), 7,6-7,7 (m, 3H), 7,8-7,9 (m, 1H), 10,2 (s, 1H); pureza por HPLC: 96,26%; Masa (M+1): 508,35.

3-(4-(2-Metoxifenil)piperazin-1-carbonil)-4-metil-N-(p-tolil)bencenosulfonamida (VIII-4):



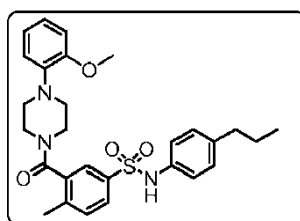
¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 2,2 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 3,1-3,1 (m, 2H), 3,3-3,4 (m, 4H), 3,9 (s, 3H), 3,95-4,1 (m, 2H), 6,9-7,0 (m, 6H), 7,1-7,3 (m, 3H), 7,59-7,60 (m, 2H); pureza por HPLC: 96,94%; Masa (M+1): 480,29.

N-(4-Etilfenil)-3-(4-(2-metoxifenil)piperazin-1-carbonil)-4-metilbencenosulfonamida (VIII-5):



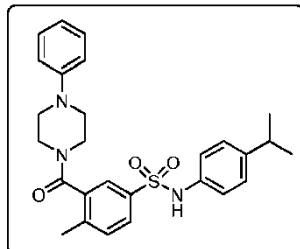
¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,19-1,2 (t, 3H), 2,4 (s, 3H), 2,5-2,6 (q, 2H), 2,9-2,97 (m, 2H), 3,1-3,3 (m, 4H), 3,9 (s, 3H), 3,95-4,0 (m, 2H), 6,9-7,0 (m, 6H), 7,0-7,1 (m, 3H), 7,6-7,61 (m, 2H); pureza por HPLC: 95,38%; Masa (M+1): 494,26.

3-(4-(2-Metoxifenil)piperazin-1-carbonil)-4-metil-N-(4-propilfenil)bencenosulfonamida (VIII-6):



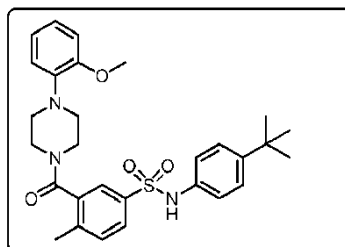
¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,9 (t, 3H), 1,4-1,6 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,4 (t, 2H), 2,6-2,7 (m, 2H), 2,99-3,2 (m, 4H), 3,6-3,79 (m, 2H), 3,8 (s, 3H), 6,8-7,2 (m, 5H), 7,3-7,8 (m, 5H), 8,2 (sa, 1H) 10,2 (s, 1H); pureza por HPLC: 99,41%; Masa (M+1): 508,22.

N-(4-Isopropilfenil)-4-metil-3-(4-fenilpiperazin-1-carbonil)bencenosulfonamida (VIII-7):



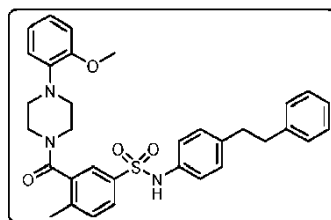
¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,1 (d, 6H), 1,7-1,8 (m, 1H), 2,3 (s, 3H), 2,7-2,9 (m, 2H), 2,9-3,1 (m, 4H), 3,7-3,9 (m, 2H), 6,9-7,3 (m, 9H), 7,4-7,5 (m, 2H), 7,7-7,8 (m, 1H), 10,1 (s, 1H); pureza por HPLC: 93,98%; Masa (M+1): 478,35.

N-(4-(terc-Butil)fenil)-3-(4-(2-metoxifenil)piperazin-1-carbonil)-4-metilbencenosulfonamida (VIII-8):



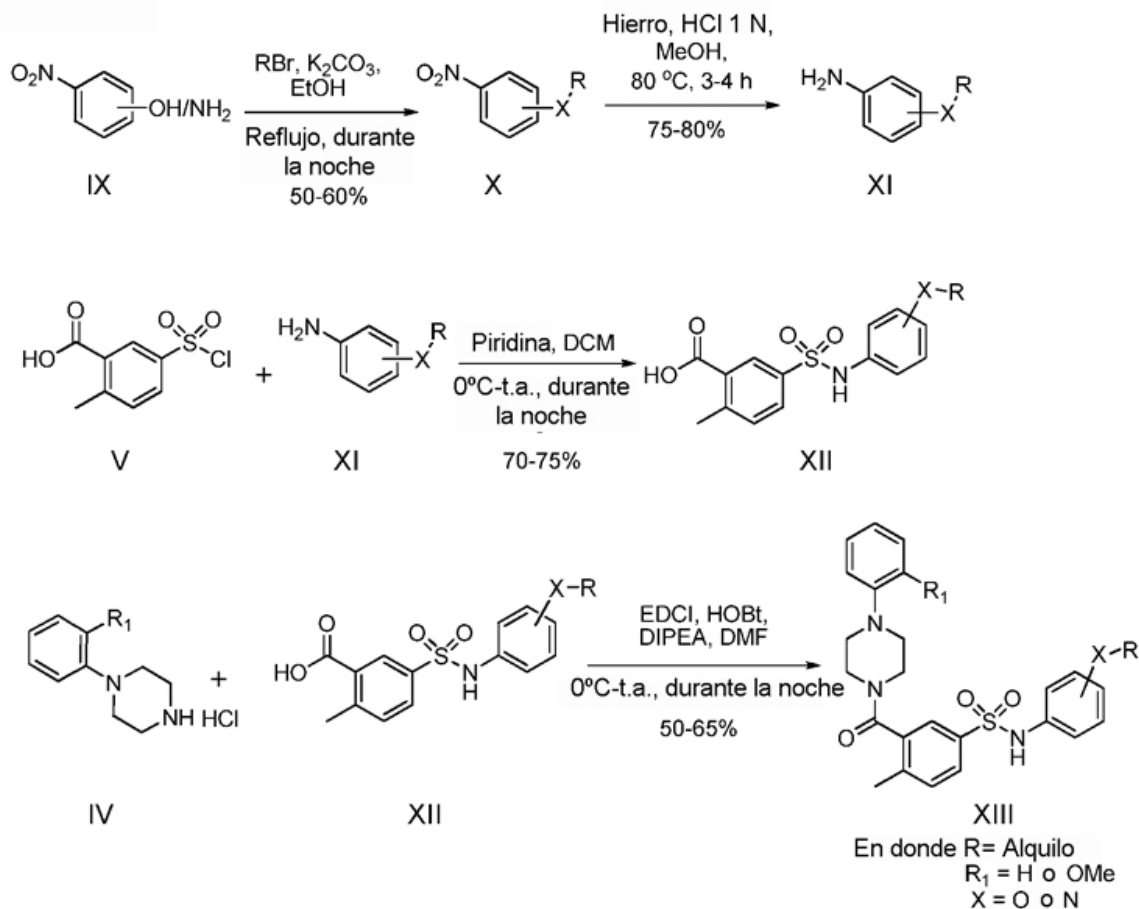
¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ: 1,2 (s, 9H), 2,38 (s, 3H), 2,8-2,9 (m, 2H), 3,1-3,2 (m, 4H), 3,82 (s, 3H), 3,95-4,0 (m, 2H), 6,9-7,15 (m, 6H), 7,2-7,21 (m, 2H), 7,42-7,59 (m, 2H), 7,78-7,8 (m, 1H); pureza por HPLC: 96,55%; Masa (M+1): 522,50.

3-(4-(2-Metoxifenil)piperazin-1-carbonil)-4-metil-N-(4-fenetilfenil)bencenosulfonamida (VIII-9):

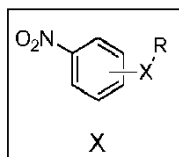


^1H -RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 1,1-1,5 (m, 2H), 1,4-1,6 (m, 2H), 2,1 (s, 3H), 2,69-3,3 (m, 6H), 3,6-3,8 (m, 2H), 3,81-4,0 (s, 3H), 6,8-7,2 (m, 7H), 7,3-7,5 (m, 5H), 7,6-7,8 (m, 2H), 7,8-8,0 (m, 2H), 10,2 (s, 1H); pureza por HPLC: 98,95%; Masa ($M+1$): 570,35.

Esquema 16

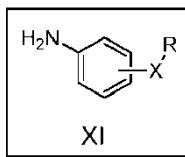


Procedimiento general para la síntesis de derivados de nitrobencono (X):



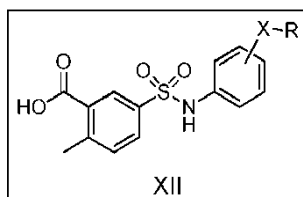
A una disolución de compuesto IX (3,6 mmoles) en etanol (15 ml), se le añadieron bromuro de alquilo adecuado (10,8 mmoles cuando $X=\text{O}$ y 3,6 mmoles cuando $X=\text{N}$) y carbonato de potasio (10,8 mmoles). Entonces se sometió a reflujo la mezcla durante la noche. Tras la finalización de la reacción (monitorizada mediante CCF), se evaporó la mezcla a vacío, y se diluyó el residuo con acetato de etilo (100 ml), se lavó con agua (2 x 20 ml), salmuera (20 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a vacío. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía en columna (gel de sílice 60:120, el 5% de acetato de etilo: hexano) para dar el producto X (rendimiento del 50-60%).

Procedimiento general para la síntesis de derivados de anilina (XI):



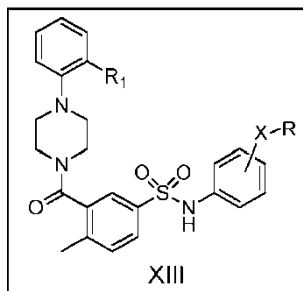
A una disolución de compuesto X (1,9 mmoles) en metanol (20 ml), se le añadieron polvo de hierro (9,5 mmoles) y disolución de HCl 1 N (0,5 ml), y entonces se sometió a reflujo la mezcla durante la noche. Tras la finalización de la reacción, se filtró la mezcla a través de Celite y se lavó el Celite con metanol (10 ml). Se evaporaron los filtrados combinados para dar el compuesto XI (75-80%). Se usó el material en la siguiente etapa sin purificación.

Procedimiento general para la síntesis de sulfonamida (XII):



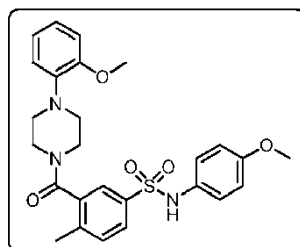
Se prepararon sulfonamidas (XII) siguiendo el método similar tal como se describe para sulfonamida VII en el esquema 1 usando amina XI (1,5 mmoles) y ácido 2-metil-5-clorosulfonilbenzoico (1,5 mmoles) para dar sulfonamida XII (70-75%).

Procedimiento general para la síntesis sulfonamida (XIII-1)-(XIII-13):



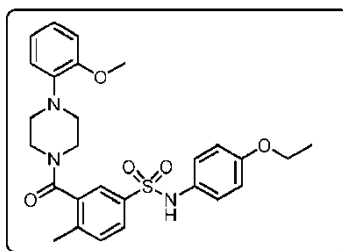
Se prepararon sulfonamidas (XIII-1)-(XIII-13) siguiendo el método similar tal como se describe para sulfonamida VIII en el esquema 1 usando ácido carboxílico XII (0,3 mmoles) y amina HCl (IV) (0,3 mmoles) con un rendimiento del 50-65%.

N-(4-Metoxifenil)-3-(4-(2-metoxifenil)piperazin-1-carbonil)-4-metilbencenosulfonamida (XIII-1):



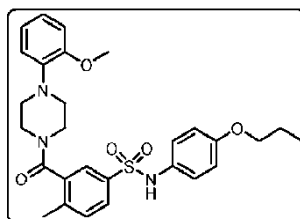
¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 2,4 (s, 3H), 2,84-2,9 (m, 2H), 3,0-3,19 (m, 2H), 3,2-3,26 (m, 2H), 3,7 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,95-4,0 (m, 2H), 6,78-7,1 (m, 8H), 7,2-7,4 (m, 1H), 7,58-7,60 (m, 2H); pureza por HPLC: 94,54%; Masa (M+1): 496,18.

N-(4-Etoxifenil)-3-(4-(2-metoxifenil)piperazin-1-carbonil)-4-metilbencenosulfonamida (XIII-2):



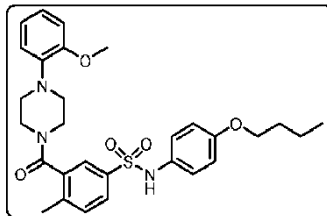
¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ: 1,19-1,21 (t, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,8-2,9 (m, 2H), 3,1-3,2 (m, 4H), 3,8-3,9 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,95-4,0 (m, 2H), 6,78-7,15 (m, 8H), 7,39-7,44 (m, 2H), 7,7-7,8 (m, 1H); pureza por HPLC: 98,83%; Masa (M+1): 510,40.

3-(4-(2-Metoxifenil)piperazin-1-carbonil)-4-metil-N-(4-propoxifenil)bencenosulfonamida (XIII-3):



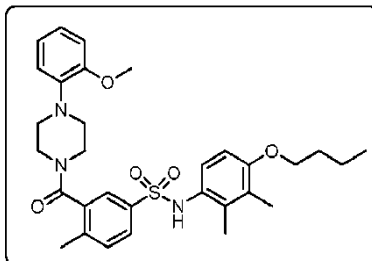
¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,0 (t, 3H), 1,69-1,7 (m, 2H), 2,4 (s, 3H), 2,8-3,4 (m, 6H), 3,78-3,79 (m, 2H), 3,8 (s, 3H), 3,9-4,0 (m, 2H), 6,4 (m, 1H), 6,9-7,25 (m, 8H), 7,2-7,4 (m, 1H), 7,5-7,6 (m, 2H); pureza por HPLC: 98,31%; Masa (M+1): 524,27.

N-(4-Butoxifenil)-3-(4-(2-metoxifenil)piperazin-1-carbonil)-4-metilbencenosulfonamida (XIII-4):



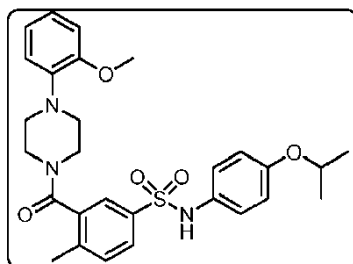
¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,0 (t, 3H), 1,69-1,7 (m, 2H), 1,78-1,8 (m, 2H), 2,4 (s, 3H), 2,8-3,4 (m, 6H), 3,78-3,79 (m, 2H), 3,8 (s, 3H), 3,9-4,0 (m, 2H), 6,4 (m, 1H), 6,9-7,25 (m, 8H), 7,2-7,4 (m, 1H), 7,5-7,6 (m, 2H); pureza por HPLC: 97,47%; Masa (M+1): 538,28.

N-(4-Butoxi-2,3-dimetilfenil)-3-(4-(2-metoxifenil)piperazin-1-carbonil)-4-metilbencenosulfonamida (XIII-5):



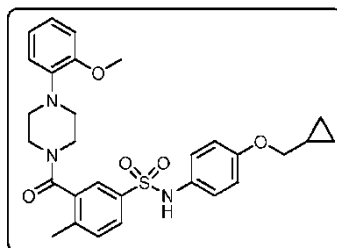
¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 0,9-1,0 (t, 3H), 1,4-1,5 (m, 2H), 1,7-1,78 (m, 2H), 2,0 (s, 3H), 2,1 (s, 3H), 2,4 (s, 3H), 2,81-2,95 (m, 2H), 3,1-3,2 (m, 2H), 3,21-2,3 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,8-3,9 (t, 2H), 3,91-4,0 (m, 2H), 6,8-7,15 (m, 6H), 7,2-7,38 (m, 1H), 7,59-7,61 (m, 2H); pureza por HPLC: 97,27%; Masa (M+1): 566,33.

N-(4-Isopropoxifenil)-3-(4-(2-metoxifenil)piperazin-1-carbonil)-4-metilbencenosulfonamida (XIII-6):



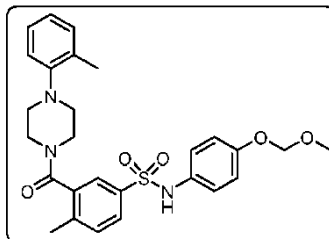
¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 0,9 (d, 6H), 2,4 (s, 3H), 2,9-3,1 (m, 4H), 3,2-3,4 (m, 2H), 3,8 (s, 3H), 3,82-4,0 (m, 2H), 4,5-4,56 (m, 1H), 6,3 (m, 1H), 6,7-7,1 (m, 8H), 7,2-7,3 (m, 1H), 7,5-7,6 (m, 2H); pureza por HPLC: 95,95%; Masa (M+1): 524,45.

N-(4-(Ciclopropilmetoxi)fenil)-3-(4-(2-metoxifenil)piperazin-1-carbonil)-4-metilbencenosulfonamida (XIII-7):



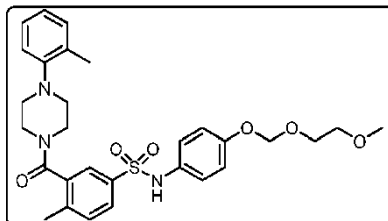
¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 0,3-0,31, (m 2H), 0,59-0,61 (m, 2H), 1,19-1,21 (m, 1H), 2,2 (s, 3H), 2,8-3,1 (m, 4H), 3,2-3,3 (m, 2H), 3,5-3,53 (d, 2H), 3,9 (s, 3H), 3,95-4,1 (m, 2H), 6,78-7,1 (m, 8H), 7,2-7,3 (m, 1H), 7,5-7,6 (m, 2H); pureza por HPLC: 97,69%; Masa (M+1): 536,45.

N-(4-(Metoximetoxi)fenil)-4-metil-3-(4-o-tolilpiperazin-1-carbonil)bencenosulfonamida (XIII-8):



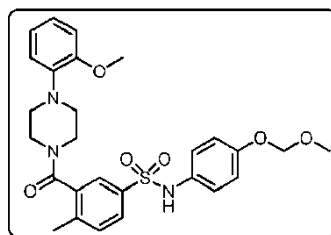
¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 0,9-1,0 (m, 2H), 2,0 (m, 1H), 2,15 (s, 3H), 2,4 (s, 3H), 2,7-3,0 (m, 3H), 3,2 (m, 1H), 3,4 (s, 2H), 3,95-4,0 (m, 1H), 5,0 (m, 1H), 6,8-7,4 (m, 6H), 7,2-7,4 (m, 3H), 7,7-8,0 (m, 2H); pureza por HPLC: 93,31%; Masa (M+Na): 532,15.

N-(4-((2-Metoxietoxi)metoxi)fenil)-4-metil-3-(4-o-tolilpiperazin-1-carbonil)bencenosulfonamida (XIII-9):



¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 0,9-1,0 (m, 4H), 1,2-1,4 (m, 2H), 2,3 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,9-3,0 (m, 4H), 3,78 (s, 3H), 3,5-4,0 (m, 4H), 6,8-7,18 (m, 6H), 7,2-7,4 (m, 4H), 7,7-8,0 (m, 2H); pureza por HPLC: 97,02%; Masa (M+Na): 576,10.

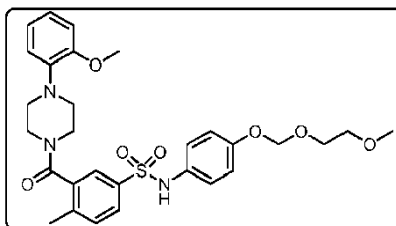
N-(4-(Metoximetoxi)fenil)-3-(4-(2-metoxifenil)piperazin-1-carbonil)-4-metilbencenosulfonamida (XIII-10)



¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 2,1 (s, 3H), 2,7-3,2 (m, 8H), 3,8 (s, 6H), 5,0-5,2 (m, 2H), 6,8-7,0 (m, 5H), 7,4-7,7 (m, 3H), 9,3 (d, 1H), 9,7 (d, 1H), 9,98 (s, 1H); pureza por HPLC: 90,12%; Masa (M+1): 526,1.

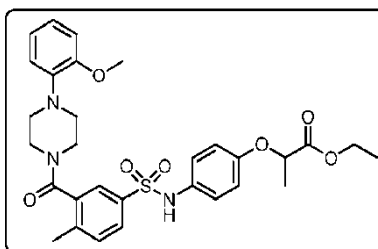
5

N-(4-((2-Metoxietoxi)metoxi)fenil)-3-(4-(2-metoxifenil)piperazin-1-carbonil)-4-metilbencenosulfonamida (XIII-11):



10 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 2,1 (s, 3H), 2,4-2,6 (s, 2H), 2,95-3,0 (m, 6H), 3,2 (s, 6H), 3,3-3,4 (m, 4H), 3,8 (s, 6H), 5,0-5,2 (m, 2H), 6,8-7,0 (m, 8H), 7,4-7,7 (m, 3H), 9,98 (s, 1H); pureza por HPLC: 97,063%; Masa (M+1): 570,40.

2-(4-(3-(4-(2-Metoxifenil)piperazin-1-carbonil)-4-metilfenilsulfonamido)fenoxi)propanoato de etilo (XIII-12):

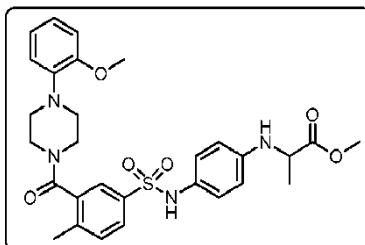


15

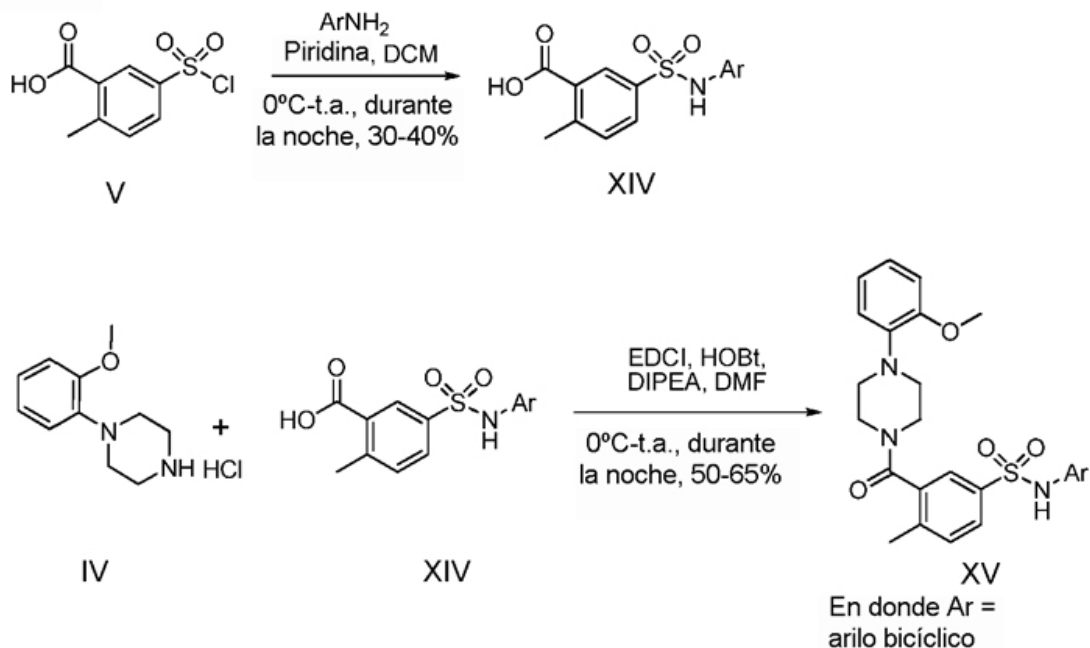
¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ: 1,18-1,2 (t, 3H), 1,3-1,32 (d, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,8-2,9 (m, 2H), 3,1-3,2 (m, 4H), 3,8 (s, 3H), 3,81-4,0 (m, 1H), 4,1-4,2 (m, 2H), 4,7-4,72 (q, 2H), 6,7-7,1 (m, 7H), 7,4-7,46 (m, 3H), 7,7-7,72 (m, 1H); pureza por HPLC: 95,81%; Masa (M+1): 582,45.

20

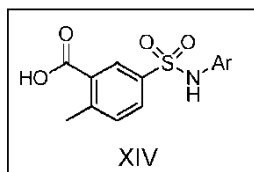
2-((4-(3-(4-(2-Metoxifenil)piperazin-1-carbonil)-4-metilfenilsulfonamido)fenil)amino)propanoato de metilo (XIII-13):



25 ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ: 1,2-1,3 (d, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,8-3,0 (m, 2H), 3,1-3,2 (m, 4H), 3,6 (s, 3H), 3,8 (s, 3H), 3,81-4,0 (m, 3H), 6,4-6,46 (m, 2H), 6,8-7,1 (m, 6H), 7,4-7,5 (m, 2H), 7,7-7,72 (m, 1H); pureza por HPLC: 98,49%; Masa (M+1): 567,20.

Esquema 17

Procedimiento general para la síntesis de sulfonamida (XIV):

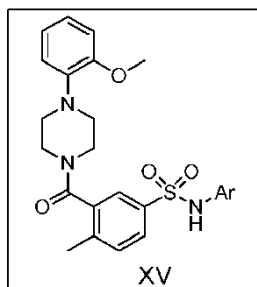


5

Se prepararon sulfonamidas (XIV) siguiendo el método similar tal como se describe para sulfonamida VII en el esquema 1 usando amina adecuada (1,1 mmoles) y ácido 2-metil-5-clorosulfonilbenzoico (1,1 mmoles) para dar sulfonamida XIV (30-40%).

10

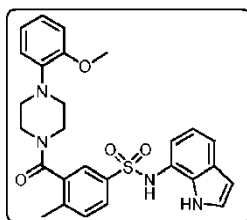
Procedimiento general para la síntesis de sulfonamida (XV-1)-(XV-5):



15 Se prepararon sulfonamidas (XV-1)-(XV-5) siguiendo el método similar tal como se describe para sulfonamida VIII en el esquema 1 usando compuesto XIV (0,25 mmoles) y amina HCl (IV) (0,25 mmoles) con un rendimiento del 50-65%.

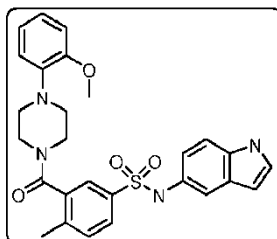
20 N-(1H-Indol-7-il)-3-(4-(2-metoxifenil)piperazin-1-carbonil)-4-metilbencenosulfonamida (XV-1):

20



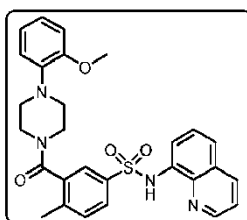
¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 2,39 (s, 3H), 2,69-2,8 (m, 2H), 3,0-3,2 (m, 4H), 3,8 (s, 3H), 3,9-4,0 (m, 2H), 6,4 (m, 1H), 6,6-6,7 (m, 2H), 6,8-7,1 (m, 3H), 7,15-7,2 (m, 2H), 7,4 (d, 1H), 7,6 (m, 2H) 8,1 (m, 1H); pureza por HPLC: 98,88%; Masa (M+1): 505,20.

N-(1H-Indol-5-il)-3-(4-(2-metoxifenil)piperazin-1-carbonil)-4-metilbencenosulfonamida (XV-2):



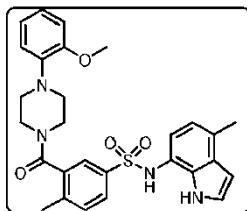
¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 2,2 (s, 3H), 2,3-2,4 (m, 4H), 2,8-3,2 (m, 2H), 3,8 (s, 3H), 3,85-3,9 (m, 2H), 6,8-7,2 (m, 5H), 7,3-7,8 (m, 6H), 8,2 (d, 1H), 10,2 (s, 1H); pureza por HPLC: 95,5%; Masa (M+1): 505,31.

3-(4-(2-Metoxifenil)piperazin-1-carbonil)-4-metil-N-(quinolin-8-il)bencenosulfonamida (XV-3):



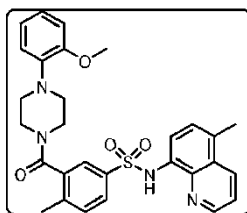
¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 2,3 (s, 3H), 2,69-2,8 (m, 2H), 3,0-3,2 (m, 4H), 3,8 (s, 3H), 3,9-4,0 (m, 2H), 6,8-7,1 (m, 4H), 7,3-7,5 (m, 3H), 7,7-7,9 (m, 3H) 8,1 (m, 1H), 8,65-8,75 (m, 1H), 9,1-9,15 (m, 1H); pureza por HPLC: 98,94%; Masa (M+1): 517,20.

3-(4-(2-Metoxifenil)piperazin-1-carbonil)-4-metil-N-(4-metil-1H-indol-7-il)bencenosulfonamida (XV-4):



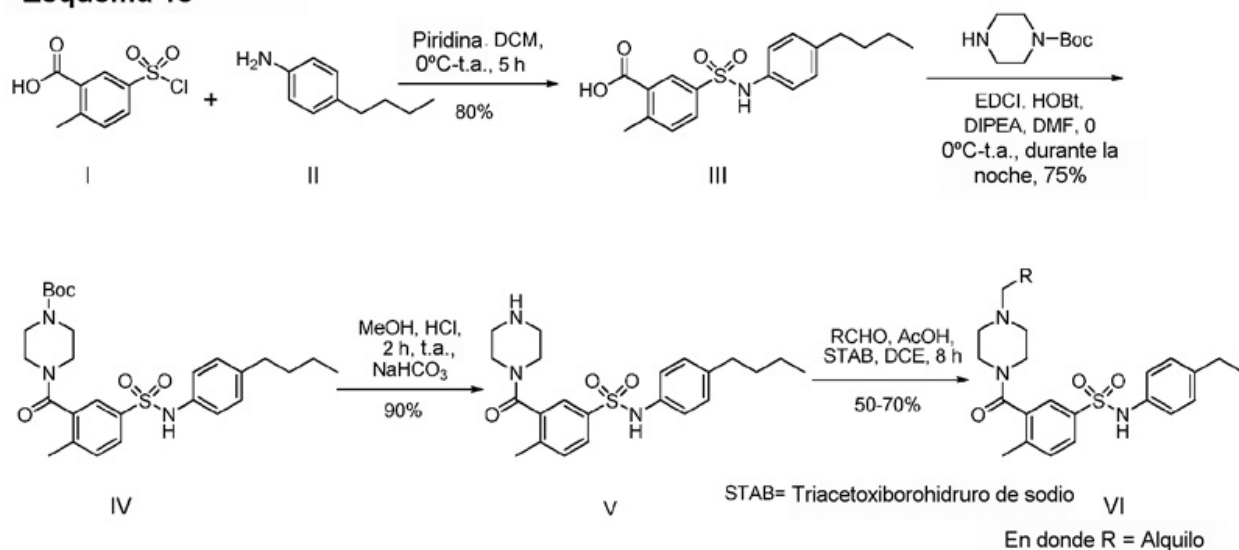
¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 2,1 (s, 3H), 2,3 (s, 3H), 2,6-2,8 (m, 2H), 2,8-3,0 (m, 4H), 3,6-3,79 (m, 2H), 3,8 (s, 3H), 6,4 (d, 1H), 6,55-6,6 (m, 2H), 6,8-7,0 (m, 4H), 7,2-7,25 (d, 2H), 7,5 (m, 1H), 7,78 (d, 1H), 9,78 (d, 1H), 10,75 (s, 1H); pureza por HPLC: 90,47%; Masa (M+1): 519,31.

3-(4-(2-Metoxifenil)piperazin-1-carbonil)-4-metil-N-(5-metilquinolin-8-il)bencenosulfonamida (XV-5):

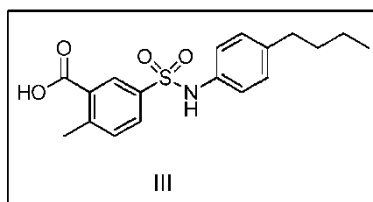


¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 2,3 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 2,7-2,8 (m, 2H), 3,0-3,2 (m, 4H), 3,8 (s, 3H), 3,82-3,9 (m, 2H), 6,8-7,1 (m, 4H), 7,2-7,25 (m, 2H), 7,4-7,45 (m, 1H), 8,2 (d, 1H), 8,78 (d, 1H), 9,1 (s, 1H); pureza por HPLC: 99,59%; Masa (M+1): 531,34.

Esquema 18

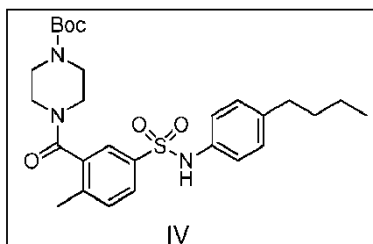


Procedimiento para la síntesis de ácido 5-(N-(4-butilfenil)sulfamoil)-2-metilbenzoico (III):



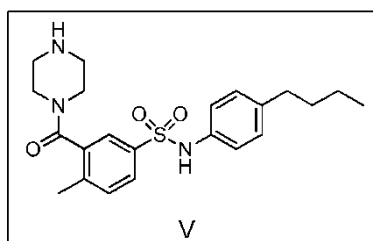
A una disolución de 4-n-butilanilina (II, 2,0 g, 13,4 mmoles) en una mezcla 1:1 de DCM-piridina (25 ml) se le añadió ácido 2-metil-5-clorosulfonilbenzoico (I, 3,14 g, 13,4 mmoles) bajo una atmósfera de nitrógeno. Se agitó la disolución resultante 5 h a temperatura ambiente. Tras la finalización de la reacción (monitorizada mediante CCF), se diluyó la mezcla de reacción con diclorometano (100 ml), se lavó con agua (2 x 20 ml), disolución de HCl 1 N (2 x 20 ml) y salmuera (20 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío. Se codestiló el producto en bruto con tolueno para eliminar los restos de piridina y se secó para dar sulfonamida (III) (3,7 g, rendimiento del 80%) como un sólido blanquecino y se usó tal cual para la siguiente etapa sin purificación adicional.

Procedimiento para la síntesis de 4-(5-(N-(4-butilfenil)sulfamoil)-2-metilbenzoil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (IV):



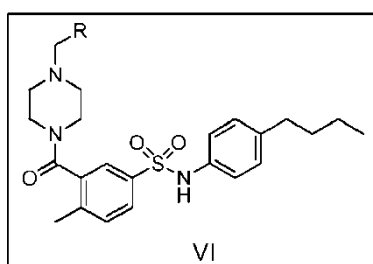
A una disolución con agitación del ácido carboxílico (III, 3,5 g, 10,07 mmoles) en DMF a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno, se le añadieron EDCI (21,4 g, 11,07 mmoles), HOBt (15,0 g, 11,07 mmoles) y DIPEA (5,8 ml, 33,21 mmoles) y se agitó la disolución resultante a temperatura ambiente durante 30 min. Entonces se añadió piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (1,9 g, 10,07 mmoles) a 0°C y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Tras la finalización de la reacción (monitorizada mediante CCF), se vertió la mezcla de reacción en HCl 1,0 M y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Se lavó la fase orgánica con disolución de NaHCO₃ saturada (25 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se filtró. Se eliminó el disolvente mediante evaporación rotatoria y se aisló el producto mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (gel de sílice 60-120, el 2% de MeOH-DCM) para dar amida (IV) (3,9 g, rendimiento del 75%) como un sólido blanquecino.

Procedimiento para la síntesis de N-(4-butilfenil)-4-metil-3-(piperazin-1-carbonil)bencenosulfonamida (V):



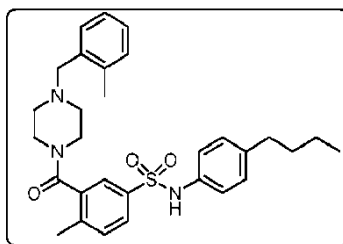
A la Boc-sulfonamida (IV, 3,85 g, 7,46 mmoles) se le añadió HCl metanólico (30 ml, 5%) que dio como resultado la formación de una disolución homogénea y se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Tras la finalización de la reacción (monitorizada mediante CCF), se eliminó el disolvente a vacío. Al producto en bruto se le añadió disolución saturada de NaHCO₃ (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml), se lavaron los extractos orgánicos con agua (25 ml), salmuera (25 ml), se concentraron a vacío y entonces se secaron bien para obtener el producto (V) (2,8 g, rendimiento del 90%) como un sólido blanco.

Procedimiento general para la síntesis de compuestos (VI-1)-(VI-8):



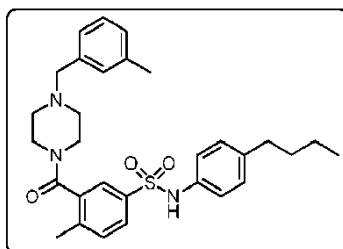
A una disolución de amina V (0,25 mmoles) y aldehído adecuado (0,27 mmoles) en DCE, se le añadió ácido acético (0,2 ml) a temperatura ambiente y se permitió agitar la mezcla resultante durante 30 min. Entonces se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0,75 mmoles) a la mezcla de reacción y se permitió agitar la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 8 h. Tras la finalización de la reacción, se diluyó la mezcla en bruto con DCM, se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (gel de sílice, 60-120 de malla; MeOHDCM, 2:8) para dar el producto (VI-1)-(VI-8) con un rendimiento del 50-70%.

N-(4-Butilfenil)-4-metil-3-(4-(2-metilbencil)piperazin-1-carbonil)bencenosulfonamida (VI-1):



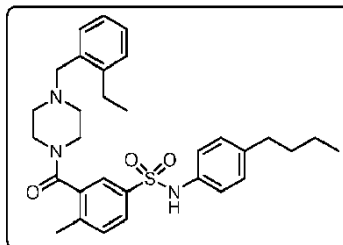
5 ^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD) δ : 0,9-0,95 (t, 3H), 1,2-1,32 (m, 2H), 1,4-1,5 (m, 2H), 2,2-2,28 (m, 2H), 2,3 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,5-2,6 (t, 2H), 2,82-2,98 (m, 2H), 3,46-3,8 (m, 2H), 3,5 (s, 2H), 3,7-3,8 (m, 2H), 6,9-7,0 (m, 4H), 7,1-7,21 (m, 4H), 7,39-7,4 (m, 2H), 7,7-7,76 (m, 1H); pureza por HPLC: 98,24%; Masa (M+1): 520,35.

N-(4-Butilfenil)-4-metil-3-(4-(3-metilbencil)piperazin-1-carbonil)bencenosulfonamida (VI-2):



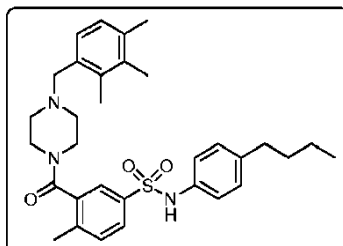
10 ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 0,9-0,95 (t, 3H), 1,2-1,32 (m, 2H), 1,4-1,6 (m, 2H), 2,2-2,3 (m, 2H), 2,3 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,41-2,5 (t, 2H), 2,51-2,58 (m, 2H), 3,0-3,1 (m, 2H), 3,5 (s, 2H), 3,78-3,81 (m, 2H), 6,9-7,1 (m, 5H), 7,2-7,3 (m, 4H), 7,58-7,61 (m, 2H); pureza por HPLC: 99,68%; Masa (M+1): 520,45.

15 N-(4-Butilfenil)-3-(4-(2-etilbencil)piperazin-1-carbonil)-4-metilbencenosulfonamida (VI-3):



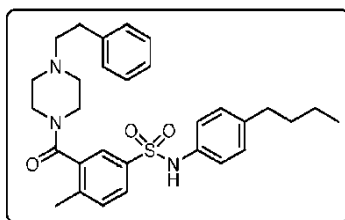
20 ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 0,9-0,95 (t, 3H), 1,2-1,32 (m, 2H), 1,4-1,6 (m, 5H), 2,2-2,3 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,41-2,5 (t, 2H), 2,51-2,58 (m, 2H), 2,7-2,78 (q, 2H), 2,9-3,1 (m, 2H), 3,5 (s, 2H), 3,78-3,81 (m, 2H), 6,9-7,0 (m, 4H), 7,1-7,3 (m, 6H), 7,58-7,61 (m, 1H); pureza por HPLC: 99,57%; Masa (M+1): 534,44.

N-(4-Butilfenil)-4-metil-3-(4-(2,3,4-trimetilbencil)piperazin-1-carbonil)bencenosulfonamida (VI-4):



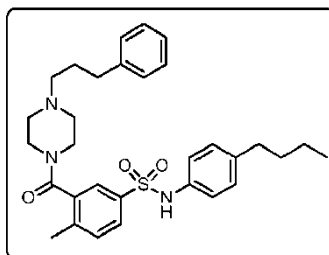
25 ^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD) δ : 0,9-0,95 (t, 3H), 1,2-1,28 (m, 2H), 1,4-1,46 (m, 2H), 2,18-2,2 (m, 2H), 2,21-2,3 (m, 9H), 2,31 (s, 3H), 2,38-2,4 (t, 2H), 2,5-2,6 (m, 2H), 2,8-2,9 (m, 2H), 3,4-2,45 (m, 2H), 3,6-3,8 (m, 2H), 6,9-7,0 (m, 6H), 7,4-7,44 (m, 2H), 7,75-7,8 (m, 1H); pureza por HPLC: 99,77%; Masa (M+1): 548,40.

30 N-(4-Butilfenil)-4-metil-3-(4-fenilpiperazin-1-carbonil)bencenosulfonamida (VI-5):



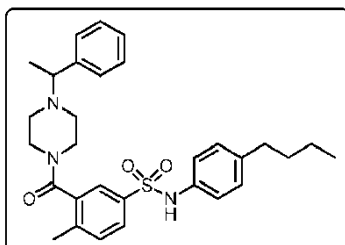
¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 0,9-0,95 (t, 3H), 1,22-1,39 (m, 2H), 1,5-1,6 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,4-2,6 (m, 4H), 2,61-2,7 (m, 4H), 2,78-2,81 (m, 2H), 3,05-3,12 (m, 2H), 3,8-3,2 (m, 2H), 6,9-7,1 (m, 4H), 7,2-7,4 (m, 6H), 7,58-7,61 (m, 2H); pureza por HPLC: 98,98%; Masa (M+1): 520,36.

N-(4-Butilfenil)-4-metil-3-(4-(3-fenilpropil)piperazin-1-carbonil)bencenosulfonamida (VI-6):



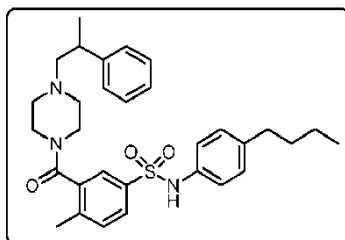
¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ: 0,9 (t, 3H), 1,1-1,5 (m, 2H), 1,4-1,6 (m, 2H), 1,8-1,98 (m, 2H), 2,1 (s, 3H), 2,4-2,6 (m, 6H), 2,6-2,8 (m, 4H), 2,9-3,0 (m, 4H), 6,9-7,1 (m, 4H), 7,19-7,4 (m, 6H), 7,45-7,5 (m, 1H), 7,7 (d, 1H); pureza por HPLC: 98,93%; Masa (M+1): 534,34.

N-(4-Butilfenil)-4-metil-3-(4-(1-feniletíl)piperazin-1-carbonil)bencenosulfonamida (VI-7):



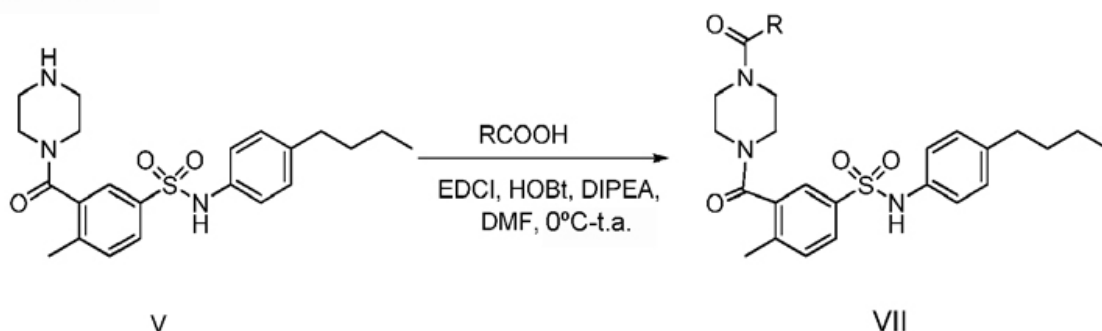
¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ: 0,9-0,95 (t, 3H), 1,2-1,32 (m, 2H), 1,38-1,4 (d, 3H), 1,4-1,5 (m, 2H), 2,2 (s, 3H), 2,3-2,4 (m, 3H), 2,6-2,7 (m, 2H), 2,82-2,98 (m, 2H), 3,4-3,5 (m, 2H), 3,6-3,8 (m, 2H), 6,9-7,0 (m, 4H), 7,2-7,4 (m, 7H), 7,5-7,54 (m, 1H); pureza por HPLC: 92,81%; Masa (M+1): 520,14.

N-(4-Butilfenil)-4-metil-3-(4-(2-fenilpropil)piperazin-1-carbonil)bencenosulfonamida (VI-8):

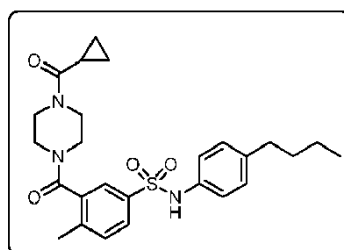


¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 0,9-0,95 (t, 3H), 1,2-1,39 (m, 5H), 1,5-1,6 (m, 2H), 2,3 (s, 3H), 2,4-2,6 (m, 5H), 2,9-3,0 (m, 4H), 3,05-3,12 (m, 2H), 3,7-3,9 (m, 2H), 6,9-7,1 (m, 4H), 7,2-7,4 (m, 7H), 7,58-7,61 (m, 2H); pureza por HPLC: 98,98%; Masa (M+1): 534,32.

Esquema 19

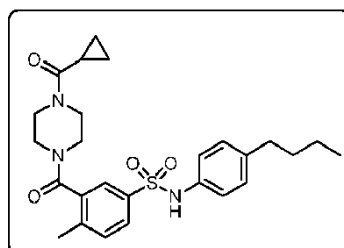


Procedimiento general para el compuesto (VII-1)-(VII-4):



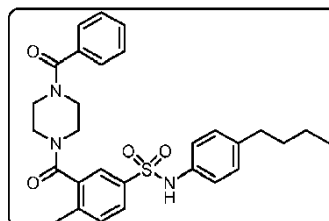
Se prepararon compuestos de amida (VII-1)-(VII-4) siguiendo un método similar tal como se describe para el compuesto IV en el esquema 1 usando amina V (0,2 mmoles) y ácidos carboxílicos adecuados (0,2 mmoles) para dar un sólido blanquecino con un rendimiento del 60-65%.

N-(4-Butilfenil)-3-(4-(ciclopropanocarbonil)piperazin-1-carbonil)-4-metilbencenosulfonamida (VII-1):



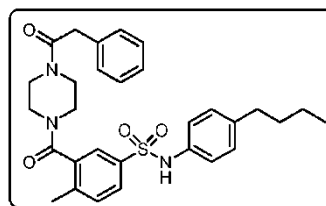
¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 0,8-0,9 (m, 2H), 0,9-0,95 (t, 3H), 1,0-1,1 (m, 2H), 1,2-1,38 (m, 2H), 1,5-1,6 (m, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,5-2,6 (t, 2H), 3,0-3,2 (m, 2H), 3,4-3,6 (m, 2H), 3,7-3,9 (m, 4H), 6,9-7,1 (m, 4H), 7,2-7,38 (m, 1H), 7,58-7,61 (m, 2H); pureza por HPLC: 99,38%; Masa (M+1): 584,19.

3-(4-Benzoilpiperazin-1-carbonil)-N-(4-butilfenil)-4-metilbencenosulfonamida (VII-2):



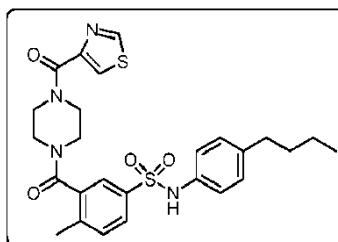
¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,8 (t, 3H), 1,1-1,2 (m, 2H), 1,3-1,4 (m, 2H), 2,1 (s, 3H), 2,2 (m, 1H), 2,89-3,0 (m, 4H), 3,6-3,8 (m, 4H), 6,8-7,1 (m, 4H), 7,4-7,56 (m, 7H), 7,5-7,69 (m, 1H), 10,1 (m, 1H); pureza por HPLC: 99,86%; Masa (M+1): 520,21.

N-(4-Butilfenil)-4-metil-3-(4-(2-fenilacetil)piperazin-1-carbonil)bencenosulfonamida (VII-3):



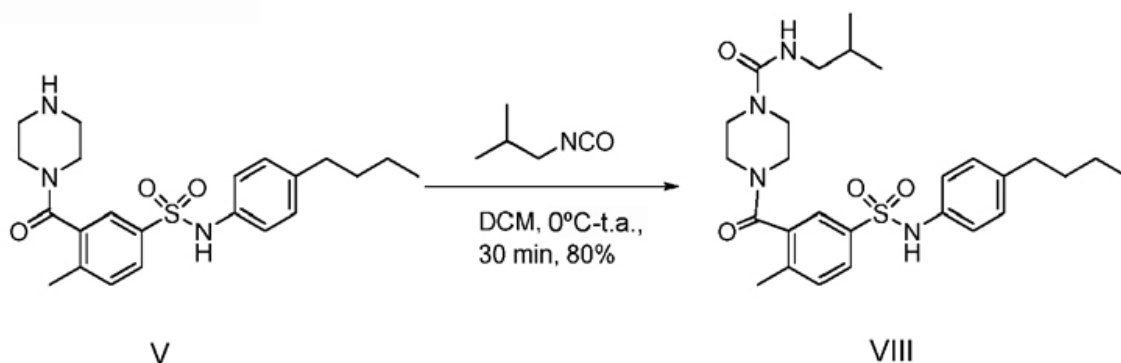
5 ^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 0,85 (t, 3H), 1,1-1,2 (m, 2H), 1,4-1,45 (m, 2H), 2,1 (s, 3H), 2,4-2,6 (m, 1H), 2,89-3,0 (s, 2H), 3,5-3,7 (m, 6H), 3,75-3,8 (m, 2H), 6,9-7,1 (m, 4H), 7,35-7,4 (m, 5H), 7,45-7,60 (m, 2H), 7,6-7,8 (m, 1H), 10,1 (m, 1H); pureza por HPLC: 99,94%; Masa ($M+1$): 534,20.

N-(4-Butilfenil)-4-metil-3-(4-(tiazol-4-carbonil)piperazin-1-carbonil)bencenosulfonamida (VII-4):



10 ^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD) δ : 0,8-0,95 (t, 3H), 1,2-1,39 (m, 2H), 1,4-1,6 (m, 2H), 2,3 (s, 3H), 2,5-2,6 (t, 2H), 3,0-3,2 (m, 2H), 3,4-3,78 (m, 2H), 3,8-4,0 (m, 4H), 6,9-7,1 (m, 4H), 7,4-7,5 (m, 2H), 7,7-7,8 (m, 1H), 8,19-8,2 (m, 1H), 9,0-9,1 (m, 1H); pureza por HPLC: 93,13%; Masa ($M+1$): 527,23.

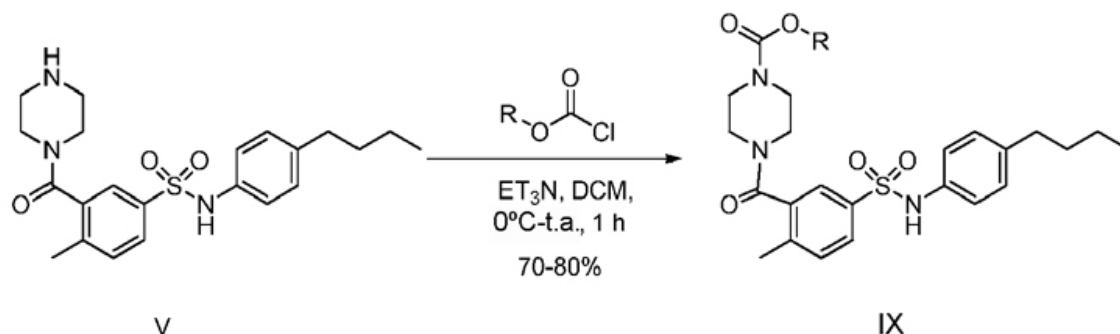
Esquema 20



15 A una disolución de amina V (0,083 g, 0,2 mmoles) en diclorometano (5 ml), se le añadió isocianato de isobutilo (0,022 g, 0,22 mmoles) a 0°C y se permitió agitar la mezcla resultante durante 30 minutos a temperatura ambiente. Tras la finalización de la reacción (monitorizada mediante CCF), se evaporó el disolvente y se purificó el producto en
20 bruto mediante cromatografía en columna (gel de sílice 60:120, el 5% de MeOH:DCM) para dar el producto VIII (rendimiento del 80%) como un sólido blanquecino.

25 ^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 0,8 (d, 6H), 0,81 (m, 1H), 0,9-0,95 (m, 2H), 1,2-1,4 (m, 2H), 1,4-1,6 (m, 2H), 2,1 (s, 3H), 2,4-2,6 (m, 3H), 2,89-3,0 (m, 4H), 3,1-3,2 (d, 2H), 3,6-3,7 (m, 2H), 6,6 (m, 1H), 6,9-7,1 (m, 4H), 7,4-7,42 (m, 2H), 7,45-7,6 (m, 1H), 10,1 (m, 1H); pureza por HPLC: 99,64%; Masa ($M+1$): 515,37.

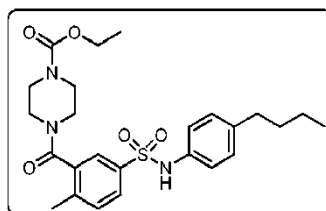
Esquema 21



Procedimiento general para el compuesto (IX-1)-(IX-5):

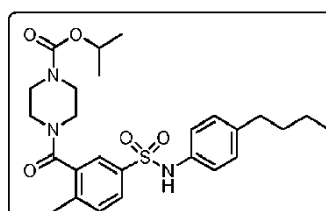
- 5 A una disolución de amina V (0,085 g, 0,204 mmoles) y trietilamina (0,1 ml, 0,72 mmoles) en diclorometano (5 ml), se le añadió cloroformiato de alquilo adecuado (0,22 mmoles) a 0°C y se permitió agitar la mezcla resultante durante 1 h a temperatura ambiente. Tras la finalización de la reacción (monitorizada mediante CCF), se evaporó el disolvente y se purificó el producto en bruto mediante cromatografía en columna (gel de sílice 60:120, el 5% de MeOH:DCM) para dar el producto (IX-1)-(IX-5) (rendimiento del 70-80%) como un sólido blanquecino.

10 4-(5-(N-(4-Butilfenil)sulfamoil)-2-metilbenzoyl)piperazin-1-carboxilato de etilo (IX-1):



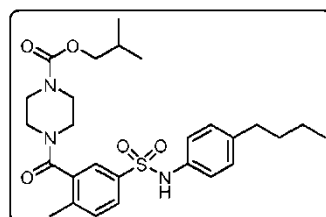
- 15 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 0,9 (t, 3H), 1,2-1,4 (m, 4H), 1,5-1,6 (m, 2H), 2,4 (s, 3H), 2,59-2,6 (m, 2H), 3,0-3,1 (m, 2H), 3,2-3,3 (m, 2H), 3,56-3,6 (m, 2H), 3,7-3,8 (m, 2H), 6,4 (s, 1H), 6,95-7,1 (m, 4H), 7,2-7,4 (m, 1H), 7,6-7,7 (m, 2H); pureza por HPLC: 98,31%; Masa (M+1): 488,35.

20 4-(5-(N-(4-Butilfenil)sulfamoil)-2-metilbenzoyl)piperazin-1-carboxilato de isopropilo (IX-2):



- 25 ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ: 0,9 (t, 3H), 1,2-1,4 (m, 9H), 1,5-1,6 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,4-2,6 (m, 2H), 3,0-3,1 (m, 2H), 3,2-3,3 (m, 2H), 3,56-3,6 (m, 2H), 3,7-3,8 (m, 2H), 6,95-7,1 (m, 4H), 7,4-7,5 (m, 2H), 7,8-7,83 (m, 1H); pureza por HPLC: 99,48%; Masa (M+1): 502,35.

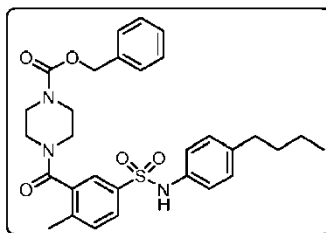
30 4-(5-(N-(4-Butilfenil)sulfamoil)-2-metilbenzoyl)piperazin-1-carboxilato de isobutilo (IX-3):



- ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 0,9 (d, 6H), 0,92-1,1 (m, 2H), 1,2-1,4 (m, 2H), 1,6 (s, 3H), 1,8-2,0 (m, 1H), 2,3 (s, 3H), 2,39-2,6 (m, 2H), 3,0-3,1 (m, 2H), 3,2-3,3 (m, 2H), 3,56-3,6 (m, 2H), 3,9-4,0 (m, 2H), 6,4 (s, 1H), 6,95-7,1 (m, 4H),

7,2-7,4 (m, 1H), 7,6-7,7 (m, 1H); pureza por HPLC: 98,79%; Masa (M+1): 516,40.

4-(5-(N-(4-Butilfenil)sulfamoil)-2-metilbenzoil)piperazin-1-carboxilato de bencilo (IX-4):

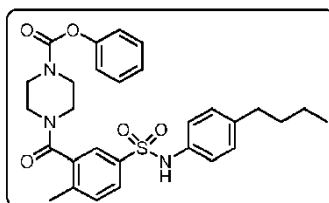


5

[LNB.N.º: SCJ-E10044~017]: ^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD) δ : 0,9 (t, 3H), 1,2-1,4 (m, 2H), 1,4-1,6 (m, 2H), 2,1 (s, 3H), 2,3-2,6 (m, 2H), 2,39-3,12 (m, 2H), 3,5-4,0 (m, 4H), 5,2 (s, 2H), 6,95-7,2 (m, 4H), 7,2-7,4 (m, 7H), 7,8 (m, 1H); pureza por HPLC: 96,74%; Masa (M+1): 550,40.

10

4-(5-(N-(4-Butilfenil)sulfamoil)-2-metilbenzoil)piperazin-1-carboxilato de fenilo (IX-5):



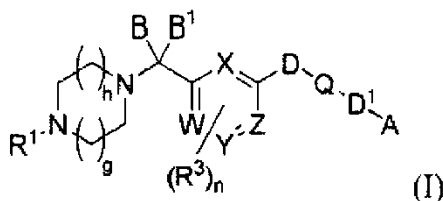
15 ^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD) δ : 0,9 (t, 3H), 1,2-1,4 (m, 2H), 1,4-1,6 (m, 2H), 2,1 (s, 3H), 2,4-2,6 (m, 2H), 2,89-3,2 (m, 2H), 3,5-4,0 (m, 6H), 6,95-7,2 (m, 6H), 7,2-7,4 (m, 1H), 7,45-7,6 (m, 4H), 7,8 (m, 1H); pureza por HPLC: 98,45%; Masa (M+1): 536,35.

20

Habiendo descrito, por tanto, varios aspectos de al menos una realización de esta invención, ha de reconocerse que a los expertos en la técnica se les ocurrirán fácilmente diversas alteraciones, modificaciones y mejoras. Por consiguiente, la descripción y dibujos anteriores son únicamente a modo de ejemplo.

REIVINDICACIONES

1. Uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



en la que:

W, X, Y y Z se seleccionan cada uno independientemente de CH o N;

B y B¹ se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo o cuando se toman junto con el carbono al que están unidos forman un grupo carbonilo;

Q es C=O o SO₂;

D y D¹ se seleccionan independientemente de un enlace, oxígeno y NR^c; en el que al menos uno de D y D¹ es NR^c;

A es arilo o heteroarilo cada uno sustituido con 0-3 apariciones de R²;

R¹ se selecciona independientemente de alquilo, acilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, cicloalquilalquilo, aralquilo y heteroaralquilo; cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con 0-3 apariciones de R^d;

cada R² se selecciona independientemente de halo, hidroxilo, haloalquilo, arilo, heteroarilo, alquilo, -NR^cR^c, alquil-NR^cR^c, -OR^a, -C(O)OH, -C(O)OR^b, -C(O)NR^cR^c, cicloalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, cicloalquilalquilo, aralquilo y heteroaralquilo;

cada R³ se selecciona independientemente de halo, haloalquilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, heterociclilo y -OR^a, o dos R³ adyacentes (cuando n es 2) tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un heterociclilo opcionalmente sustituido;

cada R^a se selecciona independientemente de alquilo, alcóxido, alquilalcóxido, alquilalcóxidoalcóxido, alquil-C(O)OR^b, alquil-C(O)OR^b y haloalquilo;

cada R^b es independientemente alquilo;

cada R^c y R^c se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo, alquil-C(O)OR^b y alquenilo;

cada R^d se selecciona independientemente de halo, haloalquilo, alquilo, nitro, ciano y -OR^a, o dos R^d tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un heterociclilo opcionalmente sustituido;

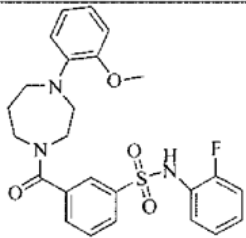
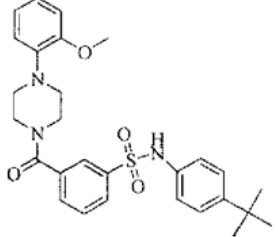
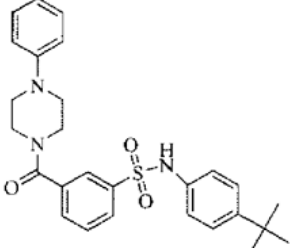
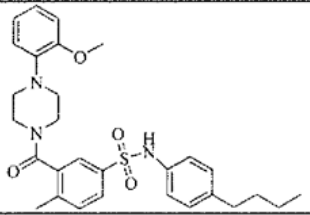
n es 0, 1 ó 2;

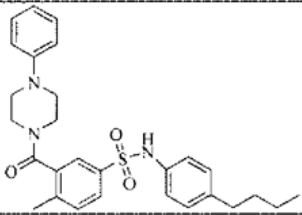
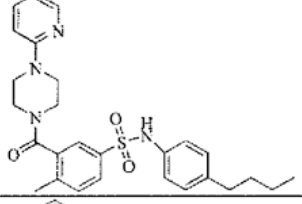
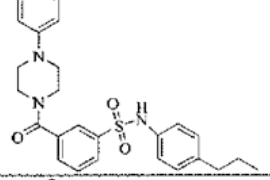
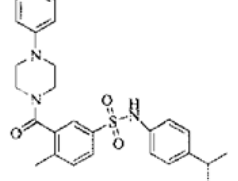
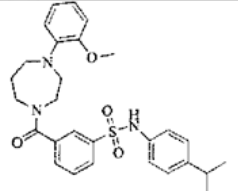
h es 0, 1, 2; y

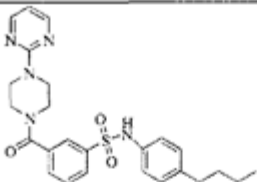
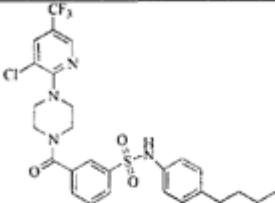
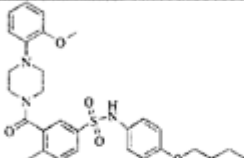
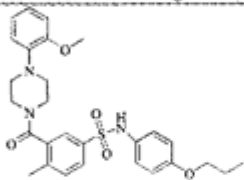
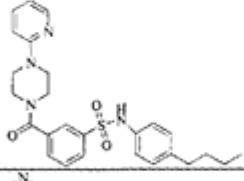
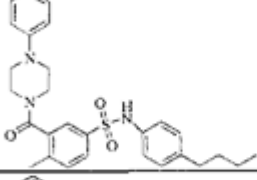
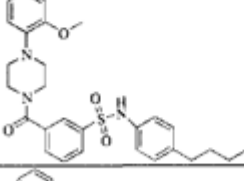
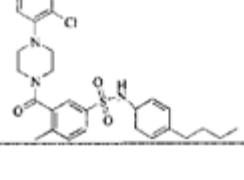
g es 0, 1 ó 2;

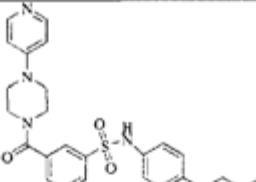
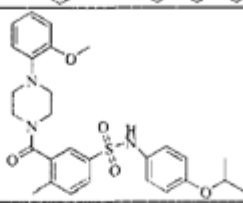
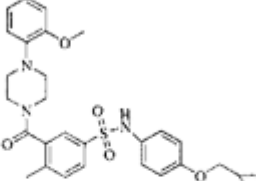
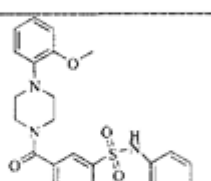
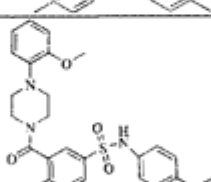
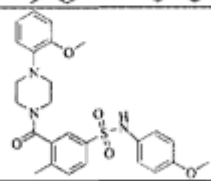
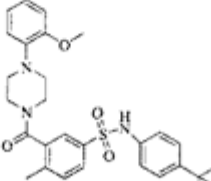
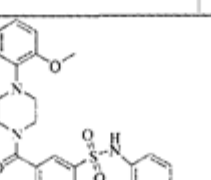
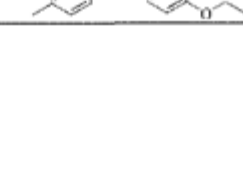
en la fabricación de un medicamento para tratar un cáncer caracterizado porque tiene una mutación de IDH en un sujeto que lo necesita.

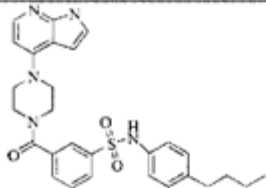
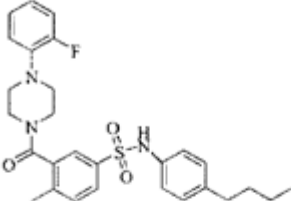
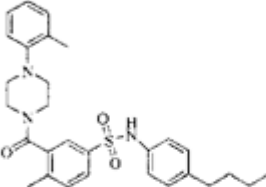
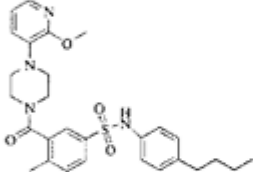
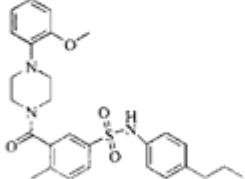
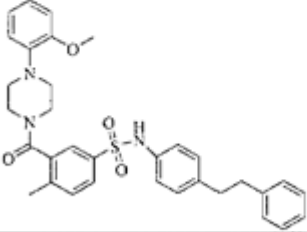
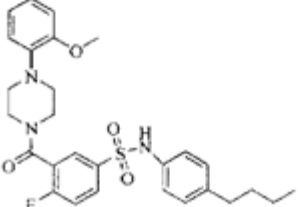
2. Uso según la reivindicación 1, en el que el compuesto se selecciona de uno cualquiera de los compuestos expuestos en la tabla a continuación:

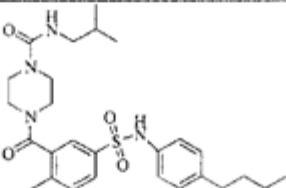
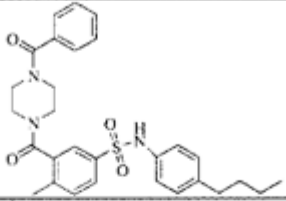
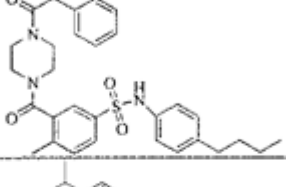
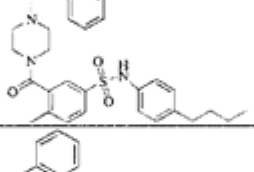
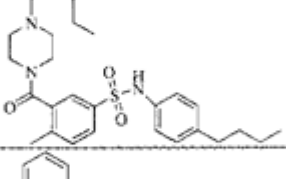
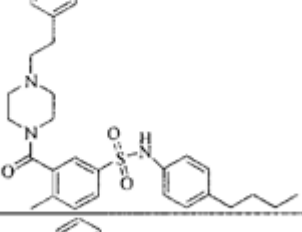
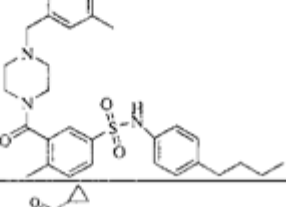
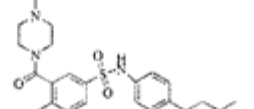
Compuesto





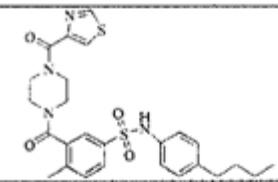
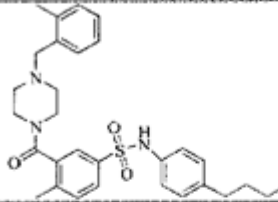
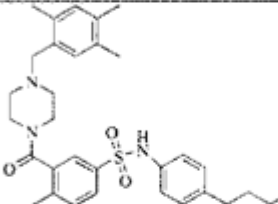
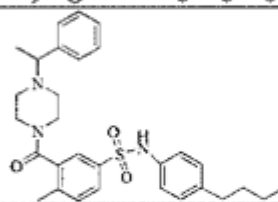
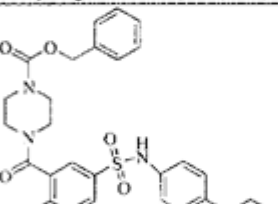
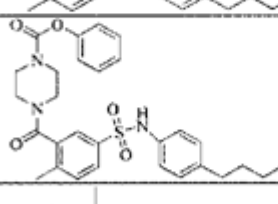
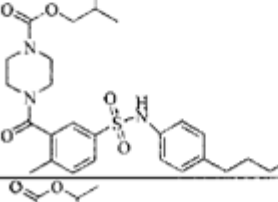
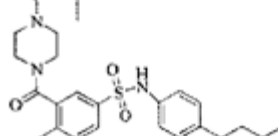
Compuesto






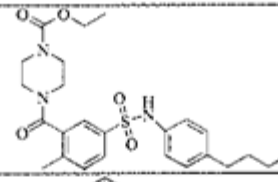
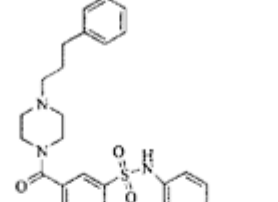
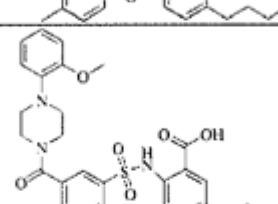
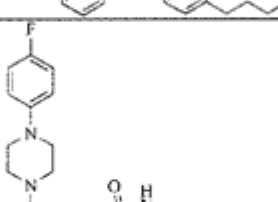
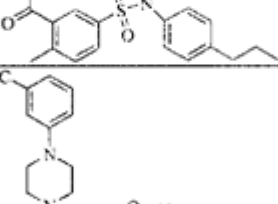
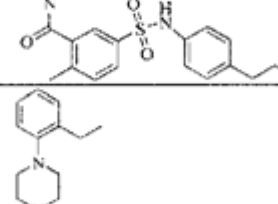
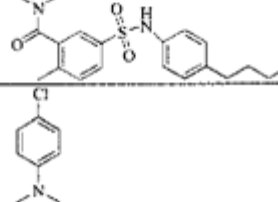
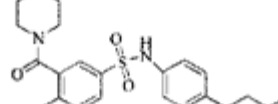
Compuesto









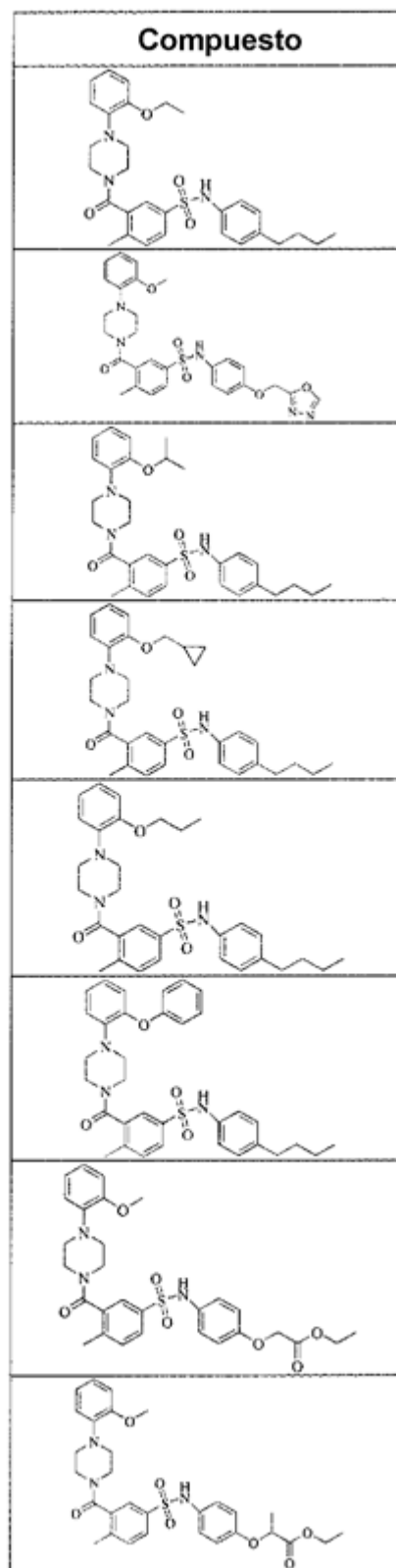
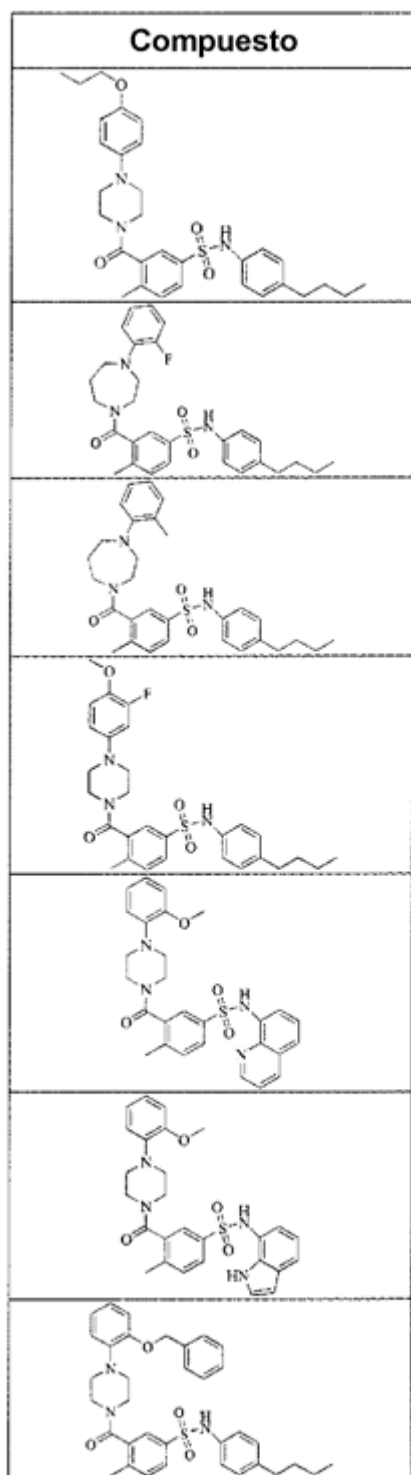
Compuesto










Compuesto








Compuesto









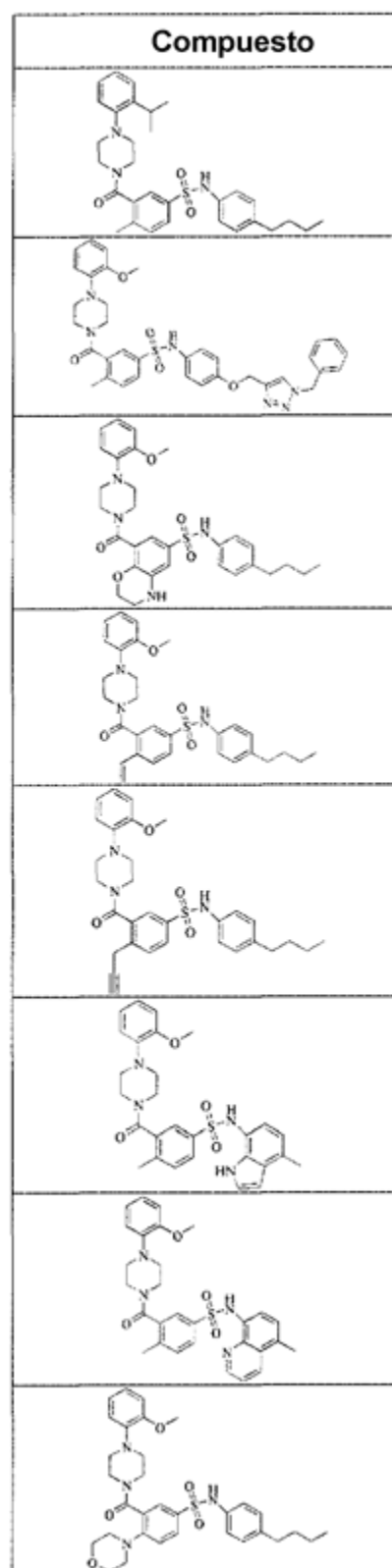
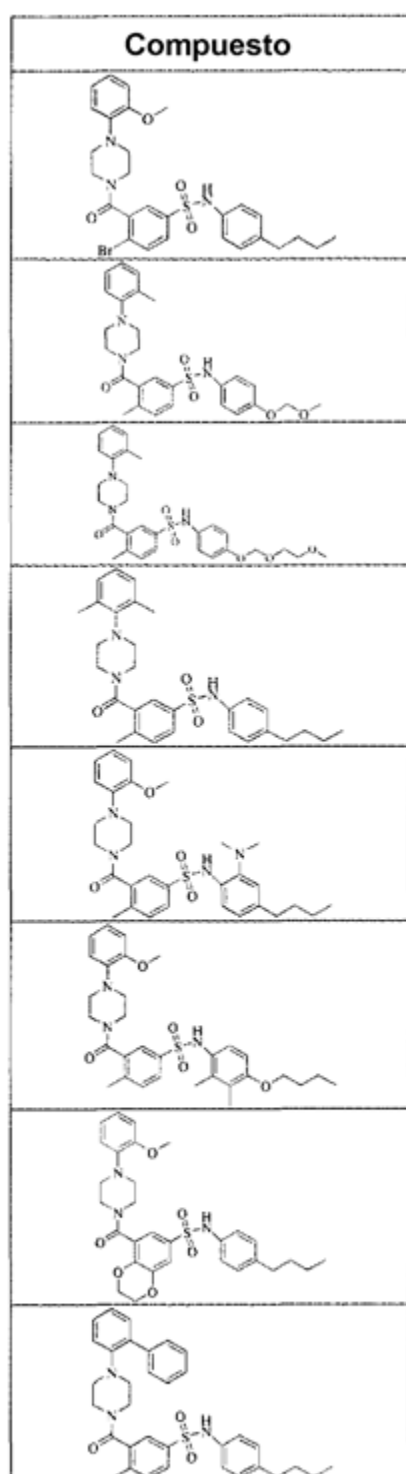
Compuesto









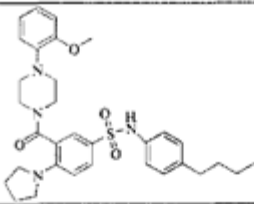
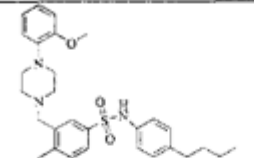
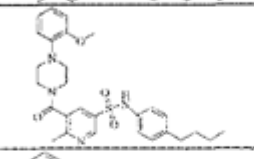
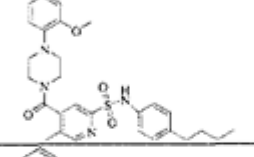
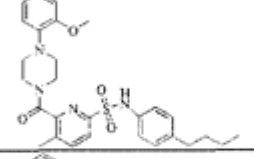
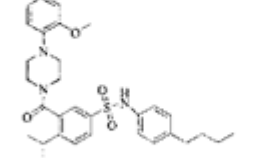
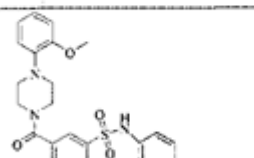
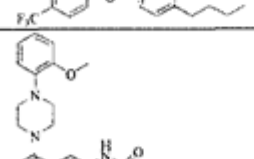
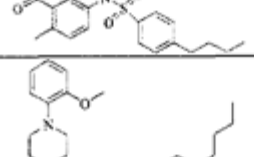
Compuesto









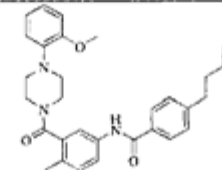
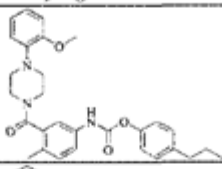
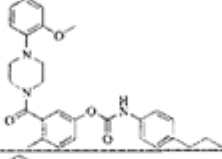
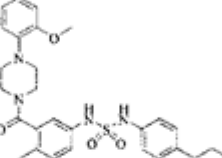
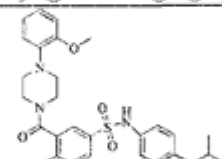
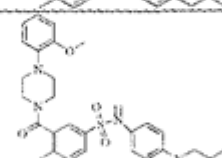
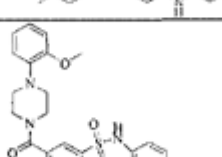
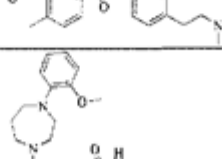
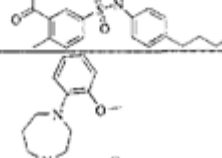


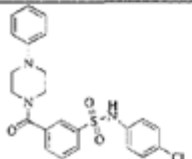
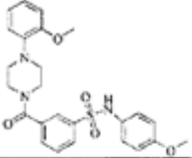
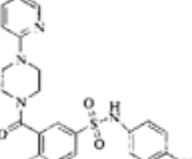
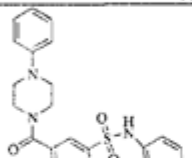
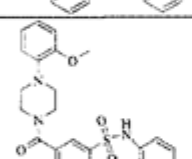
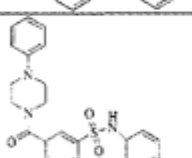
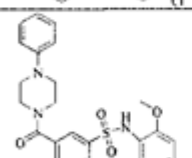
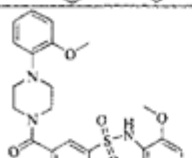
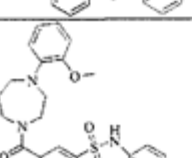
Compuesto

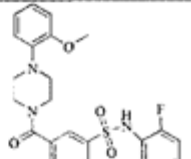
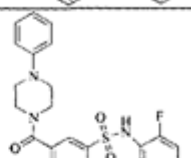
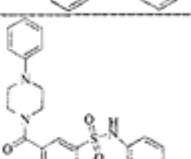
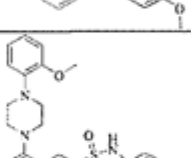
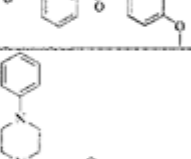
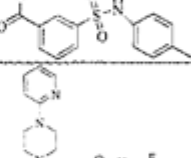
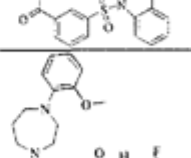
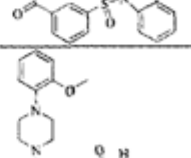
Compuesto

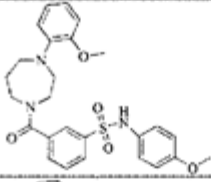
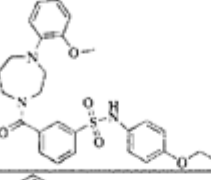
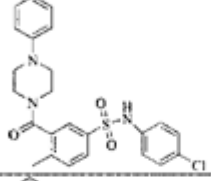
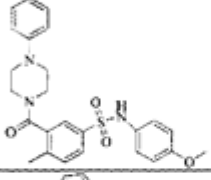
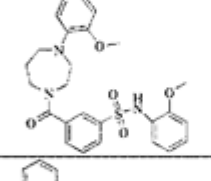
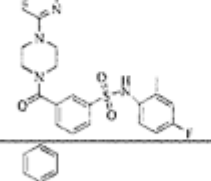
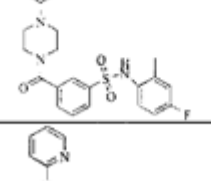
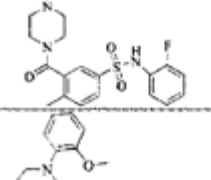
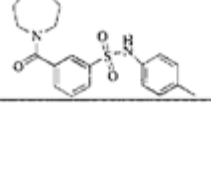


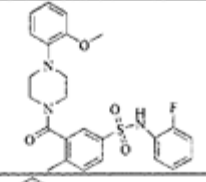
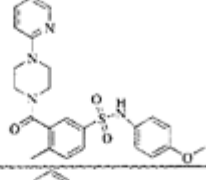
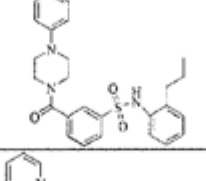
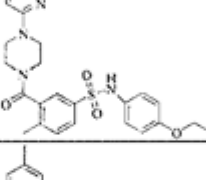
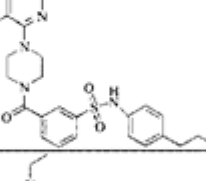
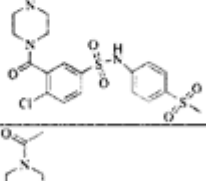
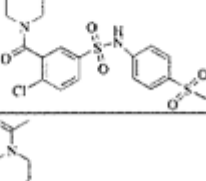
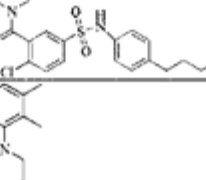
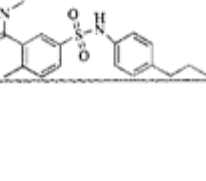
Compuesto










Compuesto










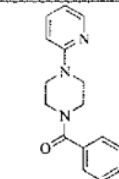
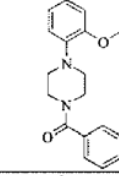
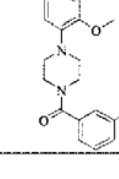
Compuesto










Compuesto









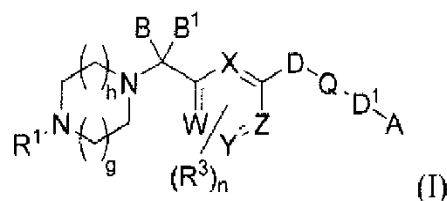
Compuesto










Compuesto










Compuesto

Compuesto	
	1
	2
	3

3. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en el que el sujeto se evalúa para determinar la presencia de un alelo mutante R132X de IDH1 antes de la administración del compuesto.
4. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en el que el sujeto se evalúa para determinar la presencia de un nivel elevado de 2HG antes de la administración del compuesto.
5. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en el que la eficacia del tratamiento de cáncer comprende monitorizar el nivel de 2HG en un sujeto durante el tratamiento.
6. Compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



en la que: W, X, Y y Z se seleccionan cada uno independientemente de CH o N;

B y B¹ se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo o cuando se toman junto con el carbono al que están unidos forman un grupo carbonilo;

Q es C=O o SO₂;

D y D¹ se seleccionan independientemente de un enlace, oxígeno y NR^c; en el que al menos uno de D y D¹ es NR^c;

A es arilo o heteroarilo cada uno sustituido con 0-3 apariciones de R^2 ;

R¹ se selecciona independientemente de alquilo, acilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterocíclico, heterocíclicalquilo, cicloalquilalquilo, aralquilo y heteroaralquilo; cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con 0-3 apariciones de R^d;

- 5 cada R^2 se selecciona independientemente de halo, hidroxilo, haloalquilo, arilo, heteroarilo, alquilo, $-NR^cR^c$, alquil- $-NR^cR^c$, $-OR^a$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^b$, $-C(O)NR^cR^c$, cicloalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, cicloalquilalquilo, aralquilo y heteroaralquilo;
- 10 cada R^3 se selecciona independientemente de halo, haloalquilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, heterociclilo y $-OR^a$, o dos R^3 adyacentes (cuando n es 2) tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un heterociclilo opcionalmente sustituido;
- 15 cada R^a se selecciona independientemente de alquilo, alcoxilo, alquilalcoxilo, alquilalcoxilalcoxilo, alquil- $C(O)OR^b$, alquil- $C(O)OR^b$ y haloalquilo;
- cada R^b es independientemente alquilo;
- 20 cada R^c y R^c se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo, alquil- $C(O)OR^b$ y alquenilo;
- cada R^d se selecciona independientemente de halo, haloalquilo, alquilo, nitro, ciano y $-OR^a$, o dos R^d tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un heterociclilo opcionalmente sustituido;
- 25 n es 0, 1 ó 2;
- h es 0, 1, 2; y
- g es 0, 1 ó 2;
- para su uso en un método de tratamiento de un cáncer caracterizado porque tiene una mutación de IDH en un sujeto que lo necesita.

```

1 mskkissgsv vemqgdentr liwelikekl ifpyvieldlh sydlgienrd atndqvtkda
61 aeaikkhnvg vkcatitpde krveefklkq mwkspngtlr nilggtvfre aialkniprl
121 vsgwvkpiil grhaygdqyr atdfvvpqpg kveitytpsd gtqkvtylvh nfeeggqvam
181 gmyngqdk sie dfahssfqma lskgwplyls tkntilikkyd grfkdlfgei ydkqyksqfe
241 aqkiwyehri iddmvagaamk seggfiwack nydgdvqdsd vaqgygslgm mtsvvlvcpdg
301 ktveeaaahg tvtrhrymyq kgqetstnpi asifawtrgl shrakldnnk elaffanale
361 evsietieag fmkdlaaci kglpnavqrsd ylnfefdmdk lgenlkikla qakl

```

FIG. 1

```

1  atgtccaaaa aaatcagatgg cggctctgtg gttagagatgc aagagagatga aatgacaacga
61  atcaatttggg aattgattca agagaaaactc attttctccc acgttgaact ggaatctacat
121 agctatgatt taggcataga gaatcgtgat gccaccaacg accaagtcac caaggatgct
181 gcagaaagcta taagaaagca taactgttgg gtcaaatgtg caacttatca cocttatgag
241 aagaggggttg aggaattcaa gttyaaaaca atgtggaaat caacaamtgg caacatacga
301 aatatctctgg gtggcaatgg cttaagayaa gccatctatc gcaaaaatat ccccgggctc
361 gtgagtggat ggttaaaacc tatcatcata ggttggccatg cctatgggga caaatacaga
421 gcaactgatt ttgttgttc cgtggcctgga aaagtacaga taacctacac accaaagtga
481 ggaacccaaa aggttgcata cctggttaac aaatttgaa aaygttggtg kgttgccatg
541 gggatgtata atcaagataa gttaaatgaa gatttttggac acagttcctt ccaaatgggt
601 ctgtctaaag gtctggccctt gtatatgggc accaaaaaca ctattctgaa gaaatatyat
661 gggcgtttta aayacatcct tcaaggagata tatgacaagc agtaacaagt ccagtttgaa
721 gctcaaaaaga tctggtatga gctatggtc atcgaacaga tgggtggccca agcttatgaa
781 tcagaggggag gcttcattctg ggcctgtaaa aaatatgatg gtgaacgtgca gtctggaactct
841 gtggcccaag ggtatggctc tctgggcctg atgaacagcg tgclygttctg tccagatggc
901 aagacagtag aaycagaggtc tgcacacggy acgttaacc gtaactaacg catgtaacag
961 aaygaacgy agacttccac caatcccatl gcttccattt ttgcttggac cagaggggtca
1021 gccacacag caagcttga taacaatama gaycttgctt totttgcaaa tgccttggaa
1081 gaagtctcta ttgagacaat tgagggttgg ttcatyaaa aggaacttggc tgccttgcatt
1141 aaaggtttac ccaatgtgca acgtttctgac taacttgaata catctgagtt catggaataa
1201 ctctggagaaa atttgaagat caaactagct caggccaaac tttaa

```

FIG. 1A

[illegible]




MAGYLRVVRS LCRASSRPAWAPAALTAPTSQEQERRHYADKRIKVAKPV
 VEMDGDENTRIINQFIKEKLI LPHVDIQIKYFDLGLNFDQTDQQTIDS
 ALATQKYSVAVKCATITPDEARVEEFKLKKMKKSENGCTIRNILGGTVFRE
 FICNNIPRLVPCNTKPTITIGRHAGDQYNATDFVADRAQTFFMVFETPKD
 GSGVKENEVYNTEAGGVGMGYNTDESISSFASSCFQYAIQKKWPLYMST
 KNTILKAYDGRFKDIFQEIIFOKHYKTFDEKKNKIWYEHRLIDDMVAQVLKS
 SGGFVWACNNYDGDVQSDILAQGGSLGLMTSVLVCFDCKTIEAEAAHGT
 VTRHYREHQGRPTSTNPIASIFAWTRGLEHHRGKLDGNQDLIRFAQMLEK
 VCVEVTESGAMTKDLACCIHCLSNVVKLNEHFLNTTDFLDTIKSNLDRALG
 RQ

Secuencia de aminoácidos de IDH2
 (n.º de registro de GenBank NM_002168.2)

FIG. 2

```

1  atggcgcggt acctgcgggt cgtgcgctcg ctctgcagag cctcaggctc gcgcgcgggc
61  tgggcgcggt cggccctgac agcccccaac tcgcaagagc agccgcggcg ccaactatgc
121  gacaaaagga tcaaggtygg caagcccgty gtyyagatgg atgtgatga gatgacccgt
181  attatctggc agttcatcaa ggagagctc atcctgcccc acgtggacat ccagctaaag
241  tattttgacc tcgggtctcc aaccctgac cagactgag acaaggtcac cattgactct
301  gcactggcca ccagaaagta cagtgtggt gtcaggtgtg ccaccatcac cctgatgag
361  gccgtgtgga aagagttcaa gctgaagaa atgtggaaaa gtcaccaatg aactatccgg
421  aacatcctgg gggggactgt ctccgggag ccacatcat gcaaaaaaat cccaogccta
481  gtccctggct ggaaccaagc catcaaccat cggcaggcac tggctcttca ccagtaacaa
541  gccaagagct ttgtggcaga ccgggcccgg gaagtgtac actttcaaaa tggctcttca ccaaaaagat
601  ggcagtggty tcaaggagtg ggaagtgtac aacttcccc gctgccttca ggtcatgggg
661  atgtacaaca ccgacgagtc catctcaggt ttgtggcaca gctgccttca gtatgacatc
721  cagaagaaat ggcgctgtta catgagcac aagaacacaa tactgaagc ctacgatggg
781  cgtttcaagg acatcttcaa ggaatcttt gacaaagcct ataaagacga cttcgaacaa
841  aataagatct ggtatgagca ccggctcatt gatgacatgg tggctcaggt cctcaagtct
901  tcgggtggct ttgtgtgggc ctgcagaagc tatgaaggag atgtgcaatc agacatccctg
961  gccagggctc ttggctccct ttgctctgac acgtcgttcc tggctctgccc tgaatgggaaag
1021  acgattggag ctgagggcgc tcatgggacc gtaccccgcc actatcgga gaaocagaaag
1081  ggcgggccca ccaagcaccaa ccccatcgcc agcatctttg cctggacaag tggcctggag
1141  caocgyggga agctggatgg gaacaaagac ctcatcaggt ttgcccagat gctggagaaag
1201  gtytgctgga agacggtyga gagtggagcc atgaacaaag accctggcggg ctgcattcac
1261  ggctcagca atgtgaagct gaacgagcac ttccatgaaca ccacggaact cctcgacaaa
1321  atcaagagca acctggacag agccctgggc aggcagtag

```

Secuencia de ADNc de IDH2 (n.º de registro de GenBank NM_002168.2)

FIG. 2A

```

1  ccagcgttag ccgcgggcca ggcgcgggg aggagcggg cgcgcctggg cctctccggc
61  cctcctcgtt cgtctccag cttgggatgg ccggctaccc ggggtctgtg cgtcgtctct
121  gcagayccct aggtctggg ccggcctggg cgcgcgggg cctgacagcc cccactctgc
181  aagagcagcc ggcgcgcac tatgcggaca aaggtatcaa ggtgcggag cccgtggttg
241  agatggatgg tgatgagatg accgtatata tctggaagtt catcaaggag aagtcaccca
301  tgcgccacgt ggacatccag ctcaagtatt ttgacutogg gctcccaaac cgtgacccaga
361  ctgatgacca ggtcaccatt gactctgac tggccacccc aagttacagt gttggtgtca
421  agtgtgccac catcacccct gatgagggcc gttgtggaaga gttcaagctg aagadagatgt
481  ggaagatcc caatggaact atccggaaca tccctggggg gactgtcttc cgggagccca
541  tcatctgcaa aaacatccca cgcctagttc ctggtggag caagcccatc accatggcca
601  ggacacccca tggcgacccag tacaagggca cagactttgt ggcayacccg gccggcacctt
661  tcaaatggt cttcacccca aaagattgga ttggtgtcaa ggaagtggaa ttgtacaaact
721  tcccgccagg cggcgtgggc atgggcatgt acaacaccca cgaattccatc tcaagttttg
781  cgcacagctg ctccagtat gccatccaga agaatggcc yctgtacatg agcaacaaga
841  acaccatact gaagcctac gatgggggtt tcaaggaacat cttcagggag atcittgaca
901  agcactataa gacgacttc gacaaagata agatctggta tgaagcacccg ctcatgtgatg
961  acatggtggc tcaagttctc aagtcttogg ttggtcttgt gttggcctgc aagaactatg
1021  agggagatgt gcagtcagac atcctggccc agggccttgg ctccctggc ctggtgacgt
1081  cgtccctggt ctgcccctgat gggaaagacta ttgagcctga ggcctctcat gggacccgtca
1141  ccgcacacta tggggagcac cagaagggcc ggcacccag caccacccc atgcacagca
1201  tctttgctg yacacgtggc ctggagaccc gggggagact ggaagggaac caagacctca
1261  tcaaggtttgc ccagatgctg gagaaggtgt gctggagac ggtggagagt gtagccatga
1321  caaaggacct ggcgggctgc attcacggcc tcaagcaatgt gaagatgaac gageacttcc
1381  tgaacacccac ggaattcctc gacacccatca agagcaacct ggcagagacc ctggggcagggc
1441  agtagggggga ggcgccacc atggttgaag tggaggggccc aggtctgagc cggcgggtcc
1501  tcttgagcgc ggcagaggggt ggcctcaca gccctctctt ggaagccttt ctaggggatg
1561  tttttttata agccagatgt ttttaaaagc atatgtgtgt tcccctcat ggtgagctga
1621  ggcaggagca gtgcgtttta cctcagccag tcagtatgtt ttgcatactg taatttatat
1681  tgcctttgga acacatgggt ccatatttag ctactaaaaa gctcttcaca aaaaaaaa

```

Secuencia de ARNm de IDH2 (n.º de registro de GenBank NM_002168.2)

FIG. 2B