

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 644 758**

51 Int. Cl.:

C07D 231/14 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

A61K 31/4152 (2006.01)

A61K 31/4155 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.10.2013** **PCT/US2013/065296**

87 Fecha y número de publicación internacional: **24.04.2014** **WO14062838**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.10.2013** **E 13847643 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.08.2017** **EP 2909181**

54 Título: **Moduladores de PKM2 y métodos para su uso**

30 Prioridad:

16.10.2012 US 201261714659 P

10.09.2013 US 201361875855 P

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

30.11.2017

73 Titular/es:

TOLERO PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
2975 W. Executive Parkway, Suite 320
Lehi, UT 84043, US

72 Inventor/es:

HO, KOC-KAN;
XU, YONG;
SAUNDERS, MICHEAL, DAVID;
LIU, XIAOHUI;
PEARCE, SCOTT, ALBERT;
WRIGHT, KEVIN, BRET;
FOULKS, JASON, MARC;
PARNELL, KENNETH, MARK;
KANNER, STEVEN, BRIAN;
VOLLMER, DAVID, LEE y
LIU, JIHUA

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 644 758 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

Moduladores de PKM2 y métodos para su uso

Antecedentes de la invención

Campo de la invención

- 5 La invención se refiere generalmente a nuevos moduladores de PKM2 y a su uso para el tratamiento de diversos cánceres.

Descripción de la técnica relacionada

La proliferación de células cancerosas requiere la acumulación de suficientes bloques de construcción biosintéticos (es decir, biomasa) para replicar cada ácido nucleico, proteína y lípido en la célula. A medida que crece un tumor, la
 10 necesidad de nutrientes y oxígeno puede exceder la capacidad de los vasos sanguíneos mal vascularizados. Frente a estos desafíos, las células cancerosas deben ser capaces de ajustar las vías metabólicas.

La glucosa proporciona células cancerosas con bloques de construcción en forma de intermedios de la vía glucolítica (Mazurek S., *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 43 (7):969-80 (2010), Van der Heiden M. G., Cantley L. C., Thompson C. B., *Science* 524 (5930):1029-33 (2009)). La enzima principal reguladora del flujo a través de la vía
 15 glucolítica en las células cancerosas, y por lo tanto del nivel de compuestos intermedios disponibles, es la forma de corte y empalme M2 de la piruvato cinasa (PKM2), que controla el paso final limitante de la velocidad en la glucólisis. La PKM2 está regulada alostéricamente por la fructosa-1,6-bisfosfato (FBF), un intermedio glucolítico aguas arriba que se une a y convierte PKM2 de una forma dimerica menos activa con baja afinidad por su sustrato, fosfoenolpiruvato (FEP), a una forma tetramérica activa con alta afinidad por FEP (Ashizawa K., Willingham M. C.,
 20 Liang C. M., Cheng S. Y., *J. Biol. Chem.* 266 (25):16842-46 (1991), Mazurek S., Boschek C. B., Hugo F., Eigenbrodt E., *Semin. Cancer Biol.* 15(4):300-08 (2005)). Cuando la glucosa es abundante, las concentraciones de FBP aumentan y PKM2 se activa, dando lugar a alto flujo glucolítico. Cuando la glucosa es limitante, las concentraciones de FBP disminuyen y PKM2 se inactiva, permitiendo que los compuestos intermedios glucolíticos aguas arriba se acumulen y se desvíen hacia vías biosintéticas (Mazurek S., Michel A., Eigenbrodt E., *J. Biol. Chem.* 272(8):4941-52
 25 (1997)).

La PKM2 aumenta en células cancerosas (Altenberg B., Greulich K. O., *Genomics* 84(6):1014-20 (2004)), y se ha demostrado que aumenta la tumorigenicidad en comparación con la isoforma PK1 cortada y empalmada alternativamente y constitutivamente activa (Christofk H. R., Vander Heiden M. G., Harris M. H. *et al.*, *Nature* 452(7184): 230-33 (2008), Goldberg M. S., Sharp P. A., *J. Exp. Med.* 209(2):217-24 (2012)). También se ha
 30 demostrado que la destrucción específica de ARNi de PKM2 retrocede tumores de xenoinjerto probados (Goldberg M. S., Sharp P. A., *J. Exp. Med.* 209 (2):217-24 (2012)). Estos descubrimientos indican que el control del flujo glucolítico por activación/inactivación de PKM2 es importante para el crecimiento del tumor.

Se ha demostrado recientemente que la PKM2 tiene una función crítica en la regulación de la biosíntesis de serina. La serina se sintetiza por primera vez a partir de compuesto glucolítico intermedio 3-fosfoglicerato, y la propia serina
 35 se utiliza en la síntesis de nucleótidos, proteínas, lípidos y glutatión (Locasale J. W., Cantley L. C., *Cell Cycle* 10(22):3812-13 (2011)). Cuando falta la serina en el medio de cultivo, las células que expresan PKM2 reducen el flujo glucolítico (supuestamente por inactivación de PKM2) y acumulan compuestos intermedios glucolíticos tales como 3-fosfoglicerato. Esto permite que las células que expresan PKM proliferen en medios empobrecidos en serina a un grado significativamente mayor que las células que expresan PKM1 (Ye J., Mancuso A., Tong X. *et al.*, *Proc. Nat. Ac. Sci. USA* 109(18): 6904-09 (2012)). La serina, al igual que FBP, es un activador alostérico de PKM2 (Eigenbrodt E., Leib S., Kramer W., Friis R.R., Schoner W., *Biomed Biochem. Acta.* 42(11-12):S278-82 (1983)). Por lo tanto, es probable que cuando las concentraciones de serina celular son suficientemente altas, PKM2 se convierte en la forma tetramérica activa, restableciendo el flujo glucolítico al lactato.

Las células cancerosas inactivan la PKM2 por múltiples mecanismos, como por ejemplo la unión a oncoproteínas (Kosugi M., Ahmad R., Alam M., Uchida Y., Kufe D., *PLoS One* 6 (11): e28234 (2011), Zwierschke W., Mazurek S., Massimi P., Banks L., Eigenbrodt E., Jansen-Durr P., *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A* 96(4):1291-96 (1999)), fosforilación de tirosina (Hitosugi T., Kang S., Van der Heiden M. G., *et al.*, *Sci. Signal* 2(97):ra73 (2009); Presek P., Glossmann H., Eigenbrodt E., *et al.*, *Cancer Res.* 40 (5): 1.733-41 (1980); Presek P., Reinacher M., Eigenbrodt E., *FEBS Lett.* 242(1):94-98 (1988)), acetilación de lisina (Lv L., Li D., Zhao D. *et al.*, *Mol. Cell* 42(6):719-30 (2011)), oxidación de
 50 cisteína (Anastasiou D., Poulogiannis G., Asara J. M. *et al.*, *Science* 334(6060):1278-83 (2011)), e hidroxilación de prolino (Chen N., Rinner O., Czernik D. *et al.*, *Cell Res.* 21(6): 983-86 (2011)). En cada caso, la disminución de la actividad de PKM2 se correlaciona con el aumento de la tumorigenicidad. Recientemente se ha demostrado que las mutaciones de PKM2 que inhiben la tetramerización también aumentan la tumorigenicidad (Gao X., Wang H., Yang JJ, Liu X., Liu Z. R., *Mol. Cell* 45(5): 598-609 (2012)). A la luz de dicha evidencia, los esfuerzos se han centrado en
 55 el descubrimiento y desarrollo de activadores de PKM2 de moléculas pequeñas (Boxer M. B., Jiang J. K., Van der Heiden, M. G. *et al.*, *J. Med. Chem.* 55(3):1048-55 (2010) Jiang J. K., Boxer MB, Van der Heiden M. G. *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 20(11):3387-93 (2010); Walsh M. J., Brimacombe K. R., Veith H. *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 21(21):6322-27 (2011)) como una terapia anticancerosa potencialmente útil para el tratamiento de cánceres de sarcoma, cerebral, colorrectal, renal, cabeza y cuello, pulmonar, ovario, pancreático y próstata. Los activadores de
 60 PKM2 también pueden usarse en combinación de agentes quimioterapéuticos para tratar las enfermedades

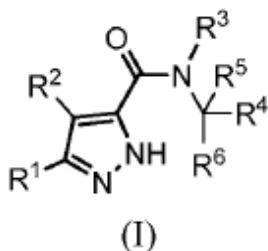
anteriores.

Aunque se han hecho progresos en este campo, sigue habiendo necesidad en la técnica de moduladores de PKM2 mejorados (p. ej., activadores), que son útiles para el tratamiento de numerosos cánceres. La presente invención satisface esta necesidad y proporciona otras ventajas relacionadas.

5 Breve exposición de la invención

En resumen, la presente invención se refiere a compuestos con actividad como moduladores de PKM2, incluidos estereoisómeros, tautómeros, sus sales farmacéuticamente aceptables y dichos compuestos para el tratamiento de diversos cánceres. En determinadas realizaciones, los compuestos son activadores de PKM2.

En una realización, se proporcionan compuestos que tienen la siguiente estructura (I):



10 o un estereoisómero, sal farmacéuticamente aceptable, tautómero o profármaco del mismo, en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 son como se definen en la presente memoria.

En otra realización, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de estructura (I), o un estereoisómero, una sal farmacéuticamente aceptable o uno de sus tautómeros y un vehículo, diluyente o
 15 excipiente farmacéuticamente aceptable. También se describe un método para modular PKM2 en un mamífero que lo necesita, comprendiendo el método administrar al mamífero una cantidad eficaz de un compuesto de estructura (I), o un estereoisómero, una sal farmacéuticamente aceptable, tautómero o uno de sus profármacos. En algunas realizaciones, la modulación de PKM2 comprende la activación de PKM2. En algunas realizaciones, el método es para el tratamiento del cáncer.

20 Estos y otros aspectos de la invención serán evidentes haciendo referencia a la siguiente descripción detallada.

Breve descripción de los dibujos

En las figuras, números de referencia idénticos identifican elementos similares. Los tamaños y las posiciones relativas de los elementos en las figuras no están necesariamente dibujados a escala y algunos de estos elementos están arbitrariamente ampliados y colocados para mejorar la legibilidad de las figuras. Además, las formas
 25 particulares de los elementos tal como se han dibujado no pretenden transmitir ninguna información relativa a la forma real de cada uno de los elementos, y se han seleccionado únicamente para facilitar el reconocimiento en las figuras.

La figura 1A representa compuestos representativos.

La figura 1B es un gráfico que muestra la actividad de PKM2 de compuestos representativos.

30 La figura 1C presenta curvas de respuesta a la dosis de PKM2 normalizadas para FEP.

La figura 1D es un gráfico de las curvas de respuesta a la dosis de PKM2 normalizadas para ADP.

La figura 2 ilustra una estructura cocrystalina de PKM2 en complejo con un compuesto representativo.

La figura 3A proporciona actividad de piruvato cinasa en células tratadas con un compuesto representativo.

La figura 3B es un gel que muestra la formación de tetrámero inducida por compuestos representativos.

35 La figura 3C muestra datos de actividad de piruvato cinasa en células en función del tiempo después de que el activador de PKM2 representativo se ha eliminado por lavado.

La figura 4A demuestra la viabilidad de células de adenocarcinoma pulmonar tratadas con compuestos representativos en ausencia de serina.

La figura 4B es un gráfico de barras que representa el rescate de la viabilidad del activador de PKM2.

40 La figura 4C representa la viabilidad de un compuesto representativo contra un subconjunto de estirpes celulares de carcinoma pulmonar en ausencia de serina.

Las figuras 5A y 5B presentan datos de volumen tumoral en ratones tratados con compuestos representativos.

Las figuras 6A y 6B ilustran perfiles de activación de PKM2 para compuestos representativos en células de

cáncer pulmonar A549 y NCI-H1299.

La figura 7 presenta resultados del ensayo de exclusión nuclear para compuestos representativos.

La figura 8 es un gráfico que muestra el porcentaje de viabilidad de las células A549 en ausencia de serina y en presencia de compuestos ilustrativos.

- 5 La figura 9 muestra datos de peso corporal para ratones tratados con compuestos ilustrativos.

Descripción detallada de la invención

En la siguiente descripción, se exponen determinados detalles específicos para proporcionar una comprensión completa de varias realizaciones de la invención. Sin embargo, un experto en la técnica comprenderá que la invención se puede poner en práctica sin estos detalles.

- 10 A menos que el contexto lo exija de otro modo, a lo largo de la presente memoria descriptiva y las reivindicaciones, la palabra "comprender" y sus variaciones, "comprende" y "que comprende" deben interpretarse en un sentido abierto, inclusivo, es decir "incluido, pero no limitado a".

- La referencia en toda esta memoria descriptiva a "una realización" o "una realización" significa que una característica, estructura o característica determinada descrita en relación con la realización está incluida en al menos una realización de la presente invención. Por lo tanto, las apariciones de las frases "en una realización" o "en una realización" en varios lugares a lo largo de esta memoria descriptiva no se refieren necesariamente a la misma realización. Además, las características, estructuras o características determinadas pueden combinarse de cualquier manera adecuada en una o más realizaciones.

Como se emplea en la presente memoria, los siguientes términos tienen los siguientes significados:

- 20 "Amino" se refiere al radical -NH₂.

"Ciano" o "nitrilo" se refiere al radical -CN.

"Hidroxi" o "hidroxilo" se refiere al radical -OH.

"Imino" se refiere al sustituyente =NH.

"Nitro" se refiere al radical -NO₂.

- 25 "Oxo" se refiere al sustituyente =O.

"Tioxo" se refiere al sustituyente =S.

- "Alquilo" se refiere a un radical de cadena de hidrocarburo lineal o ramificado que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que es saturada o insaturada (es decir, contiene uno o más dobles y/o triples enlaces), que tiene de uno a doce átomos de carbono (alquilo C₁-C₁₂), preferiblemente de uno a ocho átomos de carbono (alquilo C₁-C₈) o de uno a seis átomos de carbono (alquilo C₁-C₆), y que está unido al resto de la molécula por un enlace sencillo, p. ej., metilo, etilo, n-propilo, 1-metiletilo (iso-propilo), n-butilo, n-pentilo, 1,1-dimetiletilo (t-butilo), 3-metilhexilo, 2-metilhexilo, etenilo, prop-1-enilo, but-1-enilo, pent-1-enilo, penta-1,4-dienilo, etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo y similares. A menos que se indique otra cosa específicamente en la memoria descriptiva, un grupo alquilo puede estar opcionalmente sustituido.

- 35 "Alquilenos" o "cadena de alquilenos" se refiere a una cadena de hidrocarburo divalente lineal o ramificada que une el resto de la molécula a un grupo radical, consistente únicamente en carbono e hidrógeno, que es saturado o insaturado (es decir, contiene uno o más dobles y/o triples enlaces), y que tiene de uno a doce átomos de carbono, p. ej., metileno, etileno, propileno, n-butileno, etenileno, propenileno, n-butenileno, propinileno, n-butinileno y similares. La cadena de alquilenos se une al resto de la molécula mediante un simple o doble enlace y al grupo radical mediante un simple o doble enlace. Los puntos de unión de la cadena alquilenos al resto de la molécula y al grupo radical pueden ser mediante un carbono o dos carbonos dentro de la cadena. A menos que se indique otra cosa específicamente en la memoria descriptiva, un grupo alquilenos puede estar opcionalmente sustituido.

- 40 "Alcoxi" se refiere a un radical de fórmula -OR_a donde R_a es un radical alquilo como se definió anteriormente que contiene uno a doce átomos de carbono. A menos que se indique otra cosa específicamente en la memoria descriptiva, un grupo alcoxi puede estar opcionalmente sustituido.

"Alcoxialquilo" se refiere a un radical de fórmula -R_bOR_a donde R_a es un radical alquilo como se definió anteriormente que contiene uno a doce átomos de carbono y R_b es un radical alquilenos como se definió anteriormente. A menos que se indique otra cosa específicamente en la memoria descriptiva, un grupo alcoxialquilo puede estar opcionalmente sustituido.

- 50 "Alquilamino" se refiere a un radical de fórmula -NHR_a o -NR_aR_a donde cada R_a es, independientemente, un radical alquilo como se definió anteriormente que contiene uno a doce átomos de carbono. A menos que se indique otra cosa específicamente en la memoria descriptiva, un grupo alquilamino puede estar opcionalmente sustituido.

"Alquilaminoalquilo" se refiere a un radical de fórmula -R_bNHR_a o -NR_aR_a donde cada R_a es, independientemente, un radical alquilo como se ha definido anteriormente que contiene uno a doce átomos de carbono y R_b es un radical

alquilenos tal como se ha definido anteriormente. A menos que se indique otra cosa específicamente en la memoria descriptiva, un grupo alquilaminoalquilo puede estar opcionalmente sustituido.

- 5 "Alquilsulfona" se refiere a un radical de fórmula $-S(O)_2 R_a$ donde R_a es un radical alquilo como se ha definido anteriormente que contiene uno a doce átomos de carbono y R_b es un radical alquilenos como se ha definido anteriormente. A menos que se indique otra cosa específicamente en la memoria descriptiva, un grupo alquilsulfona puede estar opcionalmente sustituido.

"Hidroxialquilo" se refiere a un radical alquilo como se ha definido anteriormente que contiene uno a doce átomos de carbono que ha sido sustituido por uno o más grupos hidroxilo. A menos que se indique otra cosa específicamente en la memoria descriptiva, el grupo hidroxialquilo puede estar opcionalmente sustituido.

- 10 "Tioalquilo" se refiere a un radical de fórmula $-SR_a$ donde R_a es un radical alquilo como se ha definido anteriormente que contiene uno a doce átomos de carbono. A menos que se indique otra cosa específicamente en la memoria descriptiva, un grupo tioalquilo puede estar opcionalmente sustituido.

- 15 "Ariilo" se refiere a un radical del sistema de anillo de hidrocarburo que comprende hidrógeno, 6 a 18 átomos de carbono y al menos un anillo aromático. Para los fines de esta invención, el radical ariilo puede ser un sistema de anillo monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico, que puede incluir sistemas de anillos condensados o en puente. Los radicales ariilo incluyen, pero no se limitan a, radicales ariilo derivados de aceantrileno, acenaftileno, acefenaftileno, antraceno, azuleno, benceno, criseno, fluoranteno, fluoreno, as-indaceno, s-indaceno, indano, indeno, naftaleno, fenaleno, fenantreno, pleiadenos, pireno y trifenileno. A menos que se indique otra cosa específicamente en la memoria descriptiva, el término "ariilo" o el prefijo "ar-" (tal como en "aralquilo") quiere decir
20 que incluye radicales ariilo que están opcionalmente sustituidos.

"Aralquilo" se refiere a un radical de fórmula $-R_b R_c$ donde R_b es una cadena de alquilenos como se definió anteriormente y R_c es uno o más radicales ariilo como se definió anteriormente, por ejemplo, bencilo, difenilmetilo y similares. A menos que se indique otra cosa específicamente en la memoria descriptiva, un grupo aralquilo puede estar opcionalmente sustituido.

- 25 "Cicloalquilo" o "anillo carbocíclico" se refiere a un radical hidrocarbonado monocíclico o policíclico no aromático estable que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que pueden incluir sistemas de anillos condensados o en puente, que tienen de tres a quince átomos de carbono, preferiblemente de tres a diez átomos de carbono, y que está saturado o insaturado y unido al resto de la molécula por un enlace sencillo. Los radicales monocíclicos incluyen, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. Los
30 radicales policíclicos incluyen, por ejemplo, adamantilo, norbornilo, decalinilo, 7,7-dimetilbiciclo[2.2.1]heptanilo y similares. A menos que se indique otra cosa específicamente en la memoria descriptiva, un grupo cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido.

- "Cicloalquilalquilo" se refiere a un radical de fórmula $-R_b R_d$ donde R_b es una cadena de alquilenos como se ha definido anteriormente y R_d es un radical cicloalquilo como se ha definido anteriormente. A menos que se indique lo
35 contrario específicamente en la memoria descriptiva, un grupo cicloalquilalquilo puede estar opcionalmente sustituido.

- "Cicloalcoxialquilo" se refiere a un radical de fórmula $-R_b OR_a$ donde R_a es un radical cicloalquilo como se ha definido anteriormente y R_b es un radical alquilo como se ha definido anteriormente que contiene uno a doce átomos de carbono. A menos que se indique otra cosa específicamente en la memoria descriptiva, un grupo alcoxialquilo puede
40 estar opcionalmente sustituido.

- "Condensado" se refiere a cualquier estructura de anillo descrita en la presente memoria que se condensa con una estructura en anillo existente en los compuestos de la invención. Cuando el anillo condensado es un anillo heterociclilo o un anillo heteroarilo, cualquier átomo de carbono en la estructura en anillo existente que se convierte en parte del anillo heterociclilo condensado o el anillo heteroarilo condensado puede reemplazarse con un átomo de
45 nitrógeno.

"Halo" o "halógeno" se refiere a bromo, cloro, flúor o yodo.

- "Haloalquilo" se refiere a un radical alquilo, como se ha definido anteriormente, que está sustituido con uno o más radicales halo, como se ha definido anteriormente, p. ej., trifluorometilo, difluorometilo, triclorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,2-difluoroetilo, 3-bromo-2-fluoropropilo, 1,2-dibromoetilo y similares. A menos que se indique lo
50 contrario específicamente en la memoria descriptiva, un grupo haloalquilo puede estar opcionalmente sustituido.

- "Heterociclilo" o "anillo heterocíclico" se refiere a un radical de anillo no aromático estable de 3 a 18 eslabones que consiste en dos a doce átomos de carbono y de uno a seis heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre. A menos que se indique otra cosa específicamente en la memoria descriptiva, el radical heterociclilo puede ser un sistema de anillos monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico, que puede incluir sistemas
55 de anillo condensados o en puente; y los átomos de nitrógeno, carbono o azufre en el radical heterociclilo pueden estar opcionalmente oxidados; el átomo de nitrógeno puede ser opcionalmente cuaternario; y el radical heterociclilo puede estar parcial o totalmente saturado. Ejemplos de dichos radicales heterociclilo incluyen, pero no se limitan a, dioxolanilo, tienil[1,3]ditianilo, decahidroisoquinolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, octahidroindolilo, octahidroisoindolilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolidinilo, oxazolidinilo, piperidinilo,

piperazinilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, quinuclidinilo, tiazolidinilo, tetrahidrofurilo, tritiano, tetrahidropirano, tiomorfolinilo, tiomorfolinilo, 1-oxo-tiomorfolinilo, y 1,1-dioxo-tiomorfolinilo. A menos que se indique lo contrario específicamente en la memoria descriptiva, un grupo heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido.

- 5 "N-heterociclilo" se refiere a un radical heterociclilo como se ha definido anteriormente que contiene al menos un nitrógeno y donde el punto de unión del radical heterociclilo al resto de la molécula es a través de un átomo de nitrógeno en el radical heterociclilo. A menos que se indique de otro modo específicamente en la memoria descriptiva, un grupo N-heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido.

- 10 "Heterociclilalquilo" se refiere a un radical de fórmula $-R_bR_e$ donde R_b es una cadena de alquileo como se definió anteriormente y R_e es un radical heterociclilo como se ha definido anteriormente, y si el heterociclilo es un heterociclilo que contiene nitrógeno, el heterociclilo puede estar unido al radical alquilo en el átomo de nitrógeno. A menos que se indique lo contrario específicamente en la memoria descriptiva, un grupo heterociclilalquilo puede estar opcionalmente sustituido.

- 15 Heteroarilo se refiere a un radical de sistema de anillo de 5 a 14 eslabones que comprende átomos de hidrógeno, uno a trece átomos de carbono, uno a seis heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre y al menos un anillo aromático. Para los fines de esta invención, el radical heteroarilo puede ser un sistema de anillos monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico, que puede incluir sistemas de anillos condensados o en puente; y los átomos de nitrógeno, carbono o azufre en el radical heteroarilo pueden estar opcionalmente oxidados; el átomo de nitrógeno puede ser opcionalmente cuaternario. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, azepinilo, acridinilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzindolilo, benzodioxolilo, benzofuranilo, benzooxazolilo, 20 benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzo[b]dioxepinilo, 1,4-benzodioxanilo, benzonaftofuranilo, benzoxazolilo, benzodioxolilo, benzodioxinilo, benzopirano, benzopiranilo, benzofuranilo, benzofuranonilo, benzotienil (benzotiofenilo), benzotriazolilo, benzo[4,6]imidazo[1,2-a]piridinilo, carbazolilo, cinolinilo, dibenzofuranilo, dibenzotiofenilo, furanilo, furanonilo, isotiazolilo, imidazolilo, indazolilo, indolilo, indazolilo, isoindolilo, indolinilo, isoindolinilo, isoquinolilo, indolizino, isoxazolilo, naftiridinilo, oxadiazolilo, 2-oxoazepinilo, oxazolilo, oxirano, 1-oxopiridinilo, 1-oxopirimidinilo, 1-oxopirazinilo, 1-oxopiridazinilo, 1-fenil-1H-pirrolilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, pteridinilo, purinilo, pirrolilo, pirazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, quinolinilo, quinuclidinilo, isoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, tiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, triazinilo y tiofenilo (es decir, tienilo). A menos que se indique lo contrario específicamente en la memoria descriptiva, un grupo heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido.

- 30 "N-heteroarilo" se refiere a un radical heteroarilo como se ha definido anteriormente que contiene al menos un nitrógeno y donde el punto de unión del radical heteroarilo al resto de la molécula es a través de un átomo de nitrógeno en el radical heteroarilo. A menos que se indique lo contrario específicamente en la memoria descriptiva, un grupo N-heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido.

- 35 "Heteroarilalquilo" se refiere a un radical de fórmula $-R_bR_f$ donde R_b es una cadena de alquileo como se definió anteriormente y R_f es un radical heteroarilo como se definió anteriormente. A menos que se indique otra cosa específicamente en la memoria descriptiva, un grupo heteroarilalquilo puede estar opcionalmente sustituido.

"Éster de aminoácido" se refiere a un aminoácido que tiene un grupo éster en lugar del grupo ácido. A menos que se indique otra cosa específicamente en la memoria descriptiva, un grupo éster de aminoácido puede estar opcionalmente sustituido.

- 40 El término "sustituido" empleado en la presente memoria significa cualquiera de los grupos anteriores (es decir, alquilo, alquileo, alcoxi, alcoxilalquilo, alquilamino, alquilaminoalquilo, alquilsulfona, hidroxialquilo, tioalquilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalcoxilalquilo, haloalquilo, heterociclilo, N-heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, N-heteroarilo, heteroarilalquilo y/o éster de aminoácido) en donde al menos un átomo de hidrógeno está reemplazado por un enlace a átomos distintos de hidrógeno tales como, pero sin limitarse a: un átomo de halógeno tal como F, Cl, Br y I; un átomo de oxígeno en grupos tales como grupos hidroxilo, grupos alcoxi y grupos éster; un átomo de azufre en grupos tales como grupos tiol, grupos tioalquilo, grupos sulfona, grupos sulfonilo y grupos sulfóxido; un átomo de nitrógeno en grupos tales como aminas, amidas, alquilaminas, dialquilaminas, arilaminas, alquilarilaminas, diarilaminas, N-óxidos, imidas y enaminas; un átomo de silicio en grupos tales como grupos trialquilsililo, grupos dialquilarilsililo, grupos alquildiarilsililo y grupos triarilsililo; y otros heteroátomos en varios otros grupos. "Sustituido" significa también cualquiera de los grupos anteriores en los que uno o más átomos de hidrógeno se reemplazan por un enlace de orden superior (p. ej., un doble o triple enlace) a un heteroátomo tal como oxígeno en oxo, carbonilo, carboxilo y grupos éster; y nitrógeno en grupos tales como iminas, oximas, hidrazonas y nitrilos. Por ejemplo, "sustituido" incluye cualquiera de los grupos anteriores en los que uno o más átomos de hidrógeno se reemplazan con $-NR_gR_h$, $-NR_gC(=O)R_h$, $-NR_gC(=O)R_gR_h$, $-NR_gC(=O)OR_h$, $-NR_gSO_2R_h$, $-OC(=O)NR_gR_h$, $-OR_g$, $-SR_g$, $-SOR_g$, $-SO_2R_g$, $-OSO_2R_g$, SO_2OR_g , $=NSO_2R_g$, y $-SO_2NR_gR_h$. "Sustituido" significa también cualquiera de los grupos anteriores en los que uno o más átomos de hidrógeno se reemplazan con $-C(=O)R_g$, $-C(=O)OR_g$, $-C(=O)NR_gR_h$, $-CH_2SO_2R_g$, $-CH_2SO_2NR_gR_h$. En lo anterior, R_g y R_h son iguales o diferentes e independientemente hidrógeno, alquilo, alcoxi, alquilamino, tioalquilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, haloalquilo, heterociclilo, N-heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, N-heteroarilo y/o heteroarilalquilo. "Sustituido" significa además cualquiera de los grupos anteriores en los que uno o más átomos de hidrógeno están reemplazados por un enlace a un grupo amino, alquilamino, ciano, hidroxilo, imino, nitro, oxo, tioxo, halo, alquilo, alcoxi, alquilamino, tioalquilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, haloalquilo, heterociclilo, N-heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, N-heteroarilo

y/o heteroarilalquilo. Además, cada uno de los sustituyentes anteriores también puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de los sustituyentes anteriores.

Por "profármaco" se entiende un compuesto que puede convertirse en condiciones fisiológicas o por solvolisis en un compuesto biológicamente activo de la invención. Por lo tanto, el término "profármaco" se refiere a un precursor metabólico de un compuesto de la invención que es farmacéuticamente aceptable. Un profármaco puede ser inactivo cuando se administra a un sujeto que lo necesite, pero se convierte *in vivo* en un compuesto activo de la invención. Los profármacos por lo general se transforman rápidamente *in vivo* para producir el compuesto original de la invención, por ejemplo, por hidrólisis en la sangre. El compuesto profármaco a menudo ofrece ventajas de solubilidad, compatibilidad con tejidos o liberación retardada en un organismo de mamífero (véase Bundgard, H., *Design of Prodrugs* (1985), págs. 7-9, 21-24 (Elsevier, Amsterdam)). Se proporciona una descripción de los profármacos en Higuchi, T., *et al.*, A. C. S. *Symposium Series*, vol. 14, y en *Bioreversible Carriers in Drug Design*, Ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association y Pergamon Press, 1987.

El término "profármaco" también se entiende que incluye cualquier vehículo unido por enlace covalente, que libera el compuesto activo de la invención *in vivo* cuando dicho profármaco se administra a un mamífero. Los profármacos de un compuesto de la invención pueden prepararse modificando los grupos funcionales presentes en el compuesto de la invención de tal manera que las modificaciones se escinden, ya sea en manipulación rutinaria o *in vivo*, al compuesto original de la invención. Los profármacos incluyen compuestos de la invención en donde un grupo hidroxilo, amino o mercapto está unido a cualquier grupo que, cuando el profármaco del compuesto de la invención se administra a un mamífero, se escinde para formar un grupo hidroxilo libre, amino libre o mercapto libre, respectivamente. Ejemplos de profármacos incluyen, pero no se limitan a, derivados alcohólicos de acetato, formiato y benzoato o derivados amídicos de grupos funcionales amínicos en los compuestos de la invención y similares.

La invención también pretende abarcar todos los compuestos farmacéuticamente aceptables de estructura (I) que están marcados con isótopos que tienen uno o más átomos sustituidos por un átomo que tiene una masa atómica o un número másico diferente. Ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en los compuestos descritos incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor, cloro y yodo, tales como ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{123}I e ^{125}I , respectivamente. Estos compuestos radiomarcados podrían ser útiles para ayudar a determinar o medir la eficacia de los compuestos, caracterizando, por ejemplo, el sitio o modo de acción, o la afinidad de unión a un sitio de acción farmacológicamente importante. Determinados compuestos marcados con isótopos de estructura (I), por ejemplo, los que incorporan un isótopo radiactivo, son útiles en estudios de distribución de fármacos y/o en tejidos del sustrato. Los isótopos radioactivos tritio, es decir ^3H , y carbono-14, es decir, ^{14}C , son especialmente útiles para este propósito en vista de su facilidad de incorporación y medios listos de detección.

La sustitución con isótopos más pesados tales como el deuterio, es decir ^2H , puede proporcionar determinadas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, un aumento de vida media *in vivo* o requisitos de dosificación reducidos, y por lo tanto puede ser preferida en algunas circunstancias.

La sustitución con isótopos emisores de positrones, tales como ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O y ^{13}N , puede ser útil en estudios de tomografía por emisión de positrones (TEP) para examinar la ocupación del receptor de sustrato. Los compuestos marcados con isótopos de estructura (I) pueden prepararse generalmente por técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o por procedimientos análogos a los descritos en las Preparaciones y Ejemplos que se exponen a continuación usando un reactivo marcado con isótopo apropiado en lugar del reactivo no marcado anteriormente empleado.

La descripción también supone abarcar los productos metabólicos *in vivo* de los compuestos descritos. Dichos productos pueden proceder, por ejemplo, de la oxidación, reducción, hidrólisis, amidación, esterificación y similares del compuesto administrado, principalmente debido a procesos enzimáticos. Por consiguiente, la descripción incluye compuestos producidos por un procedimiento que comprende administrar un compuesto de esta invención a un mamífero durante un período de tiempo suficiente para producir un producto metabólico del mismo. Dichos productos se suelen identificar mediante la administración de un compuesto radiomarcado de la invención en una dosis detectable a un animal, tal como rata, ratón, conejillo de indias, mono o al ser humano, permitiendo tiempo suficiente para que se produzca el metabolismo y aislando sus productos de conversión de la orina, sangre u otras muestras biológicas.

"Compuesto estable" y "estructura estable" supone abarcar un compuesto que es suficientemente robusto para sobrevivir al aislamiento en un grado útil de pureza a partir de una mezcla de reacción, y la formulación en un agente terapéutico eficaz.

"Mamífero" incluye a los seres humanos y tanto a animales domésticos tales como animales de laboratorio como a mascotas domésticas (p. ej., gatos, perros, cerdos, vacas, ovejas, cabras, caballos, conejos) y animales no domésticos tales como fauna salvaje y similares.

"Opcional" u "opcionalmente" significa que el episodio de circunstancias descrito posteriormente puede ocurrir o no, y que la descripción incluye casos en los que dicho suceso o circunstancia ocurre y casos en los que no ocurre. Por ejemplo, "arilo opcionalmente sustituido" significa que el radical arilo puede o no estar sustituido y que la descripción incluye tanto radicales arilo sustituidos como radicales arilo sin sustitución.

"Vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable" incluye sin limitación cualquier agente adyuvante, vehículo, excipiente, fluidificante, edulcorante, diluyente, conservante, tinte/colorante, potenciador del sabor, tensioactivo, agente humectante, agente dispersante, agente de suspensión, estabilizador, agente isotónico, disolvente o emulsionante que ha sido aprobado por la United States Food and Drug Administration como aceptable para su uso en seres humanos o animales domésticos.

"Sal farmacéuticamente aceptable" incluye sales de adición de ácido y de base.

"Sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que conservan la eficacia biológica y las propiedades de las bases libres, que no son biológicamente o de otro modo indeseables, y que están formadas por ácidos inorgánicos tales como, pero sin limitarse a, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, y ácidos orgánicos tales como, pero sin limitarse a, ácido acético, ácido 2,2-dicloroacético, ácido adípico, ácido algínico, ácido ascórbico, ácido aspártico, ácido benzenosulfónico, ácido benzoico, ácido 4-acetamidobenzoico, ácido alcanfórico, ácido alcanfor-10-sulfónico, ácido cáprico, ácido caproico, ácido caprílico, ácido carbónico, ácido cinámico, ácido cítrico, ácido ciclámico, ácido dodecilsulfúrico, ácido etan-1,2-disulfónico, ácido etansulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido galactárico, ácido gentísico, ácido glucoheptónico, ácido glucónico, ácido glucurónico, ácido glutámico, ácido glutárico, ácido 2-oxo-glutárico, ácido glicerofosfórico, ácido glicólico, ácido hipúrico, ácido isobutírico, ácido láctico, ácido lactobiónico, ácido láurico, ácido maleico, ácido málico, ácido malónico, ácido mandélico, ácido metansulfónico, ácido múico, ácido naftalen-1,5-disulfónico, ácido naftalen-2-sulfónico, ácido 1-hidroxi-2-naftoico, ácido nicotínico, ácido oleico, ácido orótico, ácido oxálico, ácido palmítico, ácido pamoico, ácido propiónico, ácido piroglutámico, ácido pirúvico, ácido salicílico, ácido 4-aminosalicílico, ácido sebácico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido tiocianico, ácido p-toluensulfónico, ácido trifluoroacético, ácido undecilénico y similares.

"Sal de adición de base farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que conservan la eficacia biológica y las propiedades de los ácidos libres, que no son biológicamente o de otro modo indeseables. Estas sales se preparan a partir de la adición de una base inorgánica o de una base orgánica al ácido libre. Las sales derivadas de bases inorgánicas incluyen, pero no se limitan a, sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, hierro, cinc, cobre, manganeso, aluminio y similares. Las sales inorgánicas preferidas son las sales de amonio, sodio, potasio, calcio y magnesio. Las sales derivadas de bases orgánicas incluyen, pero no se limitan a, sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas incluidas las aminas sustituidas naturales, aminas cíclicas y resinas básicas de intercambio iónico, tales como amoniaco, isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, dietanolamina, etanolamina, deanol, 2-dimetilaminoetanol, 2-dietilaminoetanol, diciclohexilamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaína, hidrabamina, colina, betaína, benetamina, benzatina, etilendiamina, glucosamina, metilglucamina, teobromina, trietanolamina, trometamina, purinas, piperazina, piperidina, *N*-etilpiperidina, resinas de poliamina y similares. Las bases orgánicas particularmente preferidas son isopropilamina, dietilamina, etanolamina, trimetilamina, diciclohexilamina, colina y cafeína.

A menudo, las cristalizaciones producen un solvato del compuesto de la invención. Tal como se utiliza en la presente memoria, el término "solvato" se refiere a un agregado que comprende una o más moléculas de un compuesto de la invención con una o más moléculas de disolvente. El disolvente puede ser agua, en cuyo caso el solvato puede ser un hidrato. Alternativamente, el disolvente puede ser un disolvente orgánico. De este modo, los compuestos de la presente invención pueden existir en forma de hidrato, incluido un monohidrato, dihidrato, hemihidrato, sesquihidrato, trihidrato, tetrahidrato y similares, así como las formas solvatadas correspondientes. El compuesto de la invención puede ser solvatos verdaderos, mientras que en otros casos, el compuesto de la invención puede meramente retener agua accidental o ser una mezcla de agua más algún disolvente accidental.

Una "composición farmacéutica" se refiere a una formulación de un compuesto de la invención y un medio generalmente aceptado en la técnica para el suministro del compuesto biológicamente activo a mamíferos, p. ej., seres humanos. Dicho medio incluye todos los vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables para los mismos.

"Cantidad eficaz" o "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad de un compuesto de la invención que, cuando se administra a un mamífero, preferiblemente un ser humano, es suficiente para efectuar el tratamiento, como se define más adelante, de cáncer en el mamífero, preferiblemente un humano. La cantidad de un compuesto de la invención que constituye una "cantidad terapéuticamente eficaz" variará dependiendo del compuesto, la enfermedad y su gravedad, la forma de administración y la edad del mamífero a tratar, pero puede ser determinada rutinariamente por un experto en la materia teniendo en cuenta su propio conocimiento y esta descripción.

"Tratamiento" tal como se utiliza en la presente invención abarca el tratamiento de la enfermedad o afección de interés en un mamífero, preferiblemente un ser humano, que tiene la enfermedad o afección de interés e incluye:

- (i) evitar que la enfermedad o afección se produzca en un mamífero, en particular, cuando dicho mamífero está predispuesto a la afección pero todavía no se ha diagnosticado que la tiene;
- (ii) inhibir la enfermedad o afección, es decir, detener su desarrollo;
- (iii) aliviar la enfermedad o afección, es decir, causar la regresión de la enfermedad o afección; o

(iv) aliviar los síntomas resultantes de la enfermedad o afección, es decir, aliviar el dolor sin tratar la enfermedad o afección subyacente. Tal como se usa en la presente memoria, los términos "enfermedad" y "afección" pueden usarse indistintamente o pueden ser diferentes en el sentido de que la enfermedad o afección concreta puede no tener un agente causal conocido (de modo que la etiología aún no se ha resuelto) y está por tanto aún no reconocida como enfermedad, sino sólo como una afección o síndrome indeseable, en donde un conjunto más o menos específico de síntomas han sido identificados por los médicos.

Los compuestos de la invención, o sus sales o tautómeros farmacéuticamente aceptables pueden contener uno o más centros asimétricos y por tanto pueden dar lugar a enantiómeros, diastereómeros y otras formas estereoisoméricas que pueden definirse, en términos de estereoquímica absoluta, como (R)- o (S)- o, como (D)- o (L)- para aminoácidos. La presente invención pretende incluir todos estos posibles isómeros, así como sus formas racémicas y ópticamente puras. Los isómeros ópticamente activos (+) y (-), (R)- y (S)-, o (D)- y (L)- se pueden preparar usando sintones o reactivos quirales, o resolverse empleando técnicas convencionales, por ejemplo, cromatografía y cristalización fraccionada. Las técnicas convencionales para preparación/aislamiento de cada uno de los enantiómeros incluyen la síntesis quiral a partir de un precursor ópticamente puro adecuado o la resolución del racemato (o el racemato de una sal o derivado) empleando, por ejemplo, cromatografía líquida de alta presión quiral (HPLC). Cuando los compuestos descritos en la presente memoria contienen dobles enlaces olefínicos u otros centros de asimetría geométrica y, a menos que se especifique lo contrario, se pretende que los compuestos incluyan isómeros geométricos E y Z. Asimismo, se pretende que todas las formas tautómeras estén incluidas.

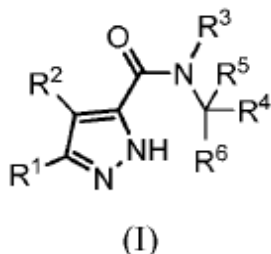
Un "estereoisómero" se refiere a un compuesto formado por los mismos átomos unidos por los mismos enlaces pero que tienen estructuras tridimensionales diferentes, que no son intercambiables. La presente invención contempla diversos estereoisómeros y mezclas de los mismos e incluye "enantiómeros", que se refiere a dos estereoisómeros cuyas moléculas son imágenes especulares no superponibles entre sí.

Un "tautómero" se refiere a un desplazamiento de protones desde un átomo de una molécula a otro átomo de la misma molécula, por ejemplo, la conversión de una cetona en un enol por un desplazamiento de protones. La presente invención incluye tautómeros de cualquiera de dichos compuestos.

Un "agente quimioterapéutico" es un producto químico que erradica, detiene o retarda el crecimiento de células cancerosas.

I. Compuestos

Como se ha indicado anteriormente, en una realización de la presente invención, se proporcionan compuestos que tienen actividad como moduladores de PKM2 (p. ej., activadores), teniendo los compuestos la estructura (I) siguiente:



o un estereoisómero, sal farmacéuticamente aceptable, tautómero o profármaco del mismo, en donde:

R¹ es cicloalquilo, haloalquilo, halo, nitrilo o amino;

R² es H o halo;

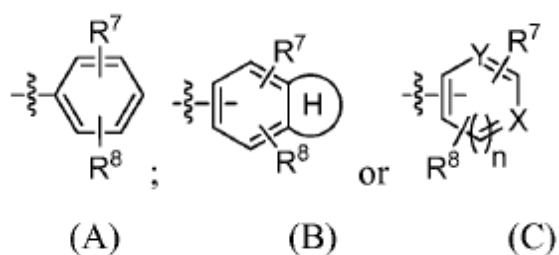
R³ es alquilo, alcoxilalquilo, cicloalcoxialquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo o aralquilo

R⁴ es arilo o heteroarilo

R⁵ y R⁶ son cada uno independientemente H o alquilo.

En algunas realizaciones, R⁴ es arilo. En otras realizaciones, R⁴ es heteroarilo.

En algunas realizaciones más específicas, R⁴ tiene una de las siguientes estructuras (A), (B) o (C):



en donde:

H representa un anillo heterocíclico de 5 o 6 eslabones;

X es O, N, N^+-O^- o S;

5 Yes CH o N;

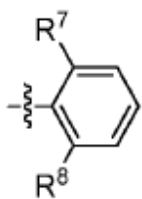
R⁷ y R⁸ son cada uno independientemente H, alquilo, alcoxi, halo, hidroxilo, hidroxialquilo, amino, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, nitrilo, nitro, -O(CH₂)_mP(=O)(OH)₂, éster de aminoácido; y

m y n son cada uno independientemente 0 o 1,

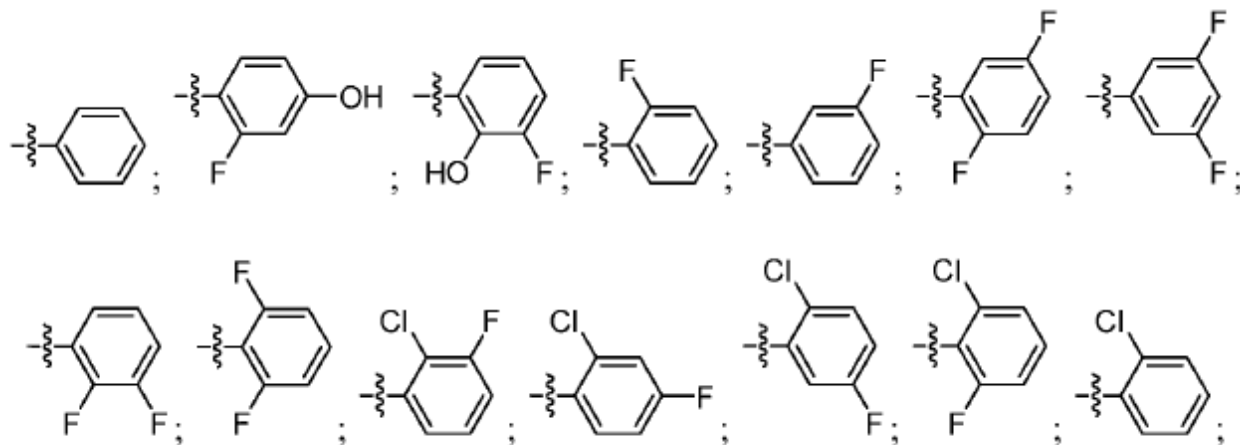
en donde se satisfacen todas las valencias.

10 En algunas realizaciones de lo anterior, R⁴ tiene la estructura (A). Por ejemplo, en algunas realizaciones, R7 y R8 son cada uno independientemente H, halo o amino.

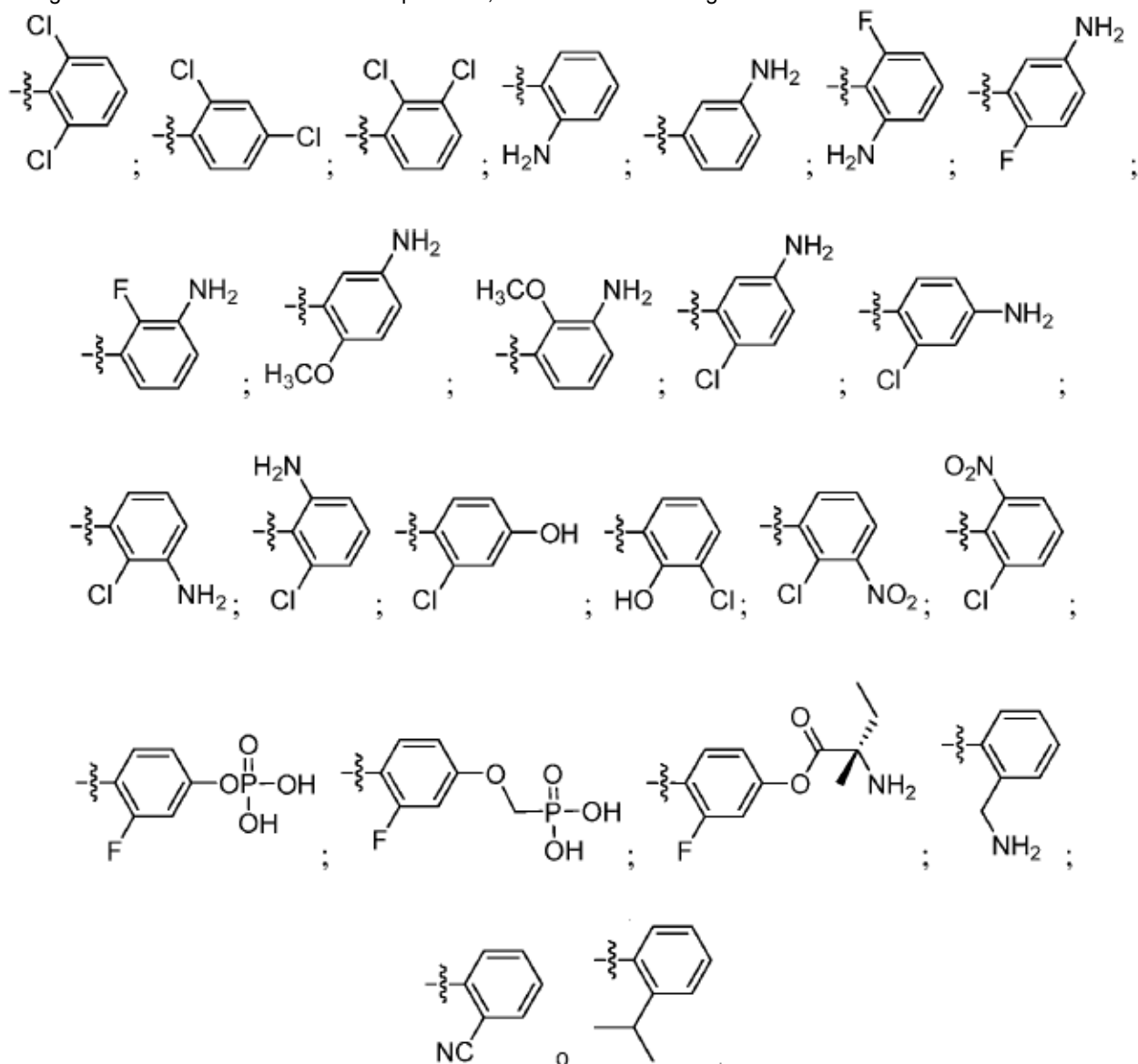
En otras realizaciones, R^4 tiene la siguiente estructura:



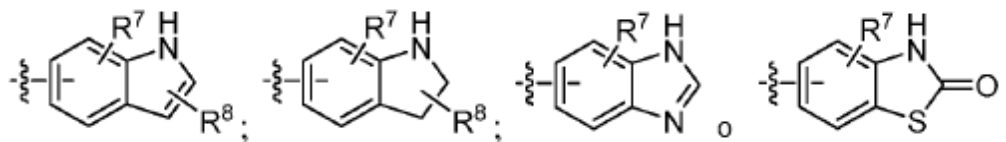
Por ejemplo, en algunas reivindicaciones R⁷ es un H o amino, y en otras reivindicaciones R⁸ es cloro o flúor.



En algunas otras reivindicaciones más específicas, R^4 tiene una de las siguientes estructuras:

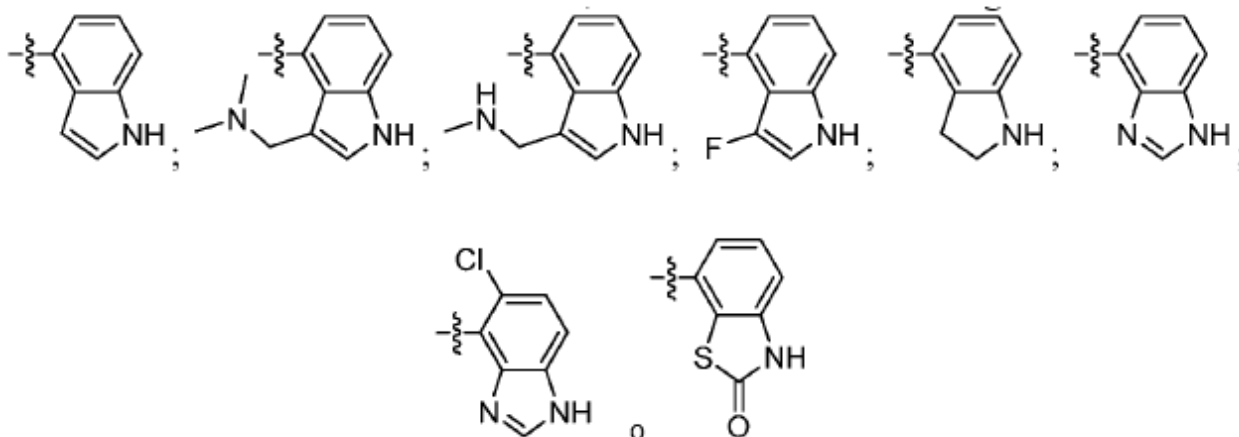


En otras realizaciones, R^4 tiene estructura (B). Por ejemplo, R^4 tiene una de las siguientes estructuras en determinadas realizaciones:

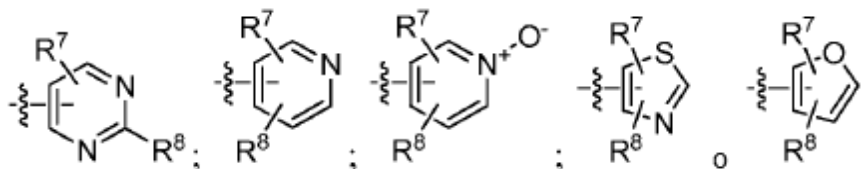


En algunas de las realizaciones anteriores, R^7 y R^8 son cada uno H, y en otras realizaciones R^7 o R^8 es halo o alquilaminoalquilo.

Aún en otras realizaciones, R^4 tiene una de las siguientes estructuras:



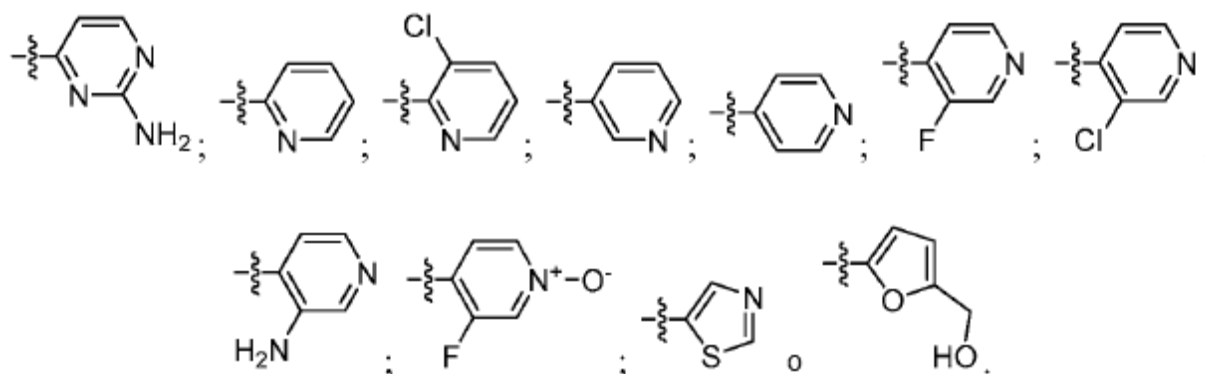
En aún otras realizaciones ilustrativas, R^4 tiene la estructura (C). Por ejemplo, en algunas realizaciones R^4 tiene una de las siguientes estructuras:



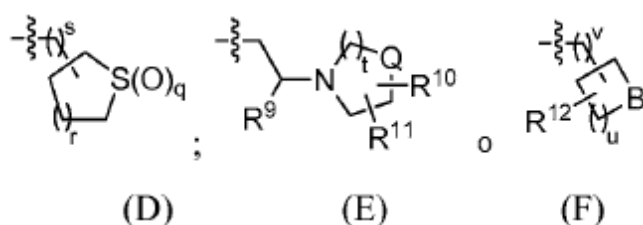
5

En algunas realizaciones de lo anterior, R^7 y R^8 son cada uno H. En otras realizaciones, R^7 o R^8 es halo, amino o hidroxialquilo.

En algunos otros ejemplos específicos, R^4 tiene una de las siguientes estructuras:



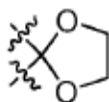
10 En otras realizaciones más, R^3 tiene una de las siguientes estructuras (D), (E) o (F):



en donde:

Q es CH_2 , O, NR^{13} , CF_2 o S(O)_w ;

B es CH_2 , O, NR^{14} , C(=O) o



R^9 , R^{11} y R^{13} son cada uno independientemente H o alquilo;

R^{10} es H, hidroxilo, halo, alcoxi o alquilo;

R^{12} es H, amino o alcoxi;

5 R^{14} es H, alquilo o alquilsulfona;

q, v y w son cada uno independientemente 0, 1 o 2;

r y s son cada uno independientemente 1 o 2;

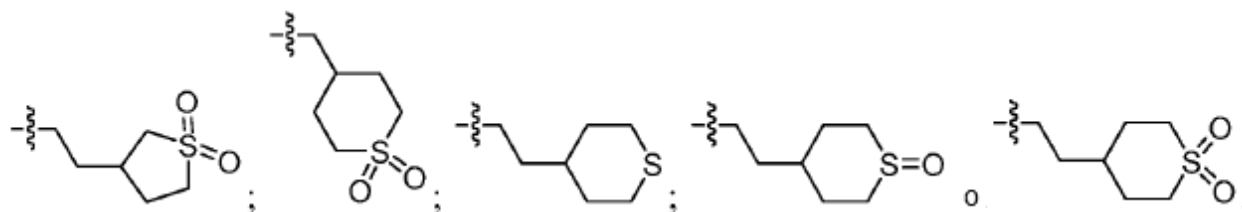
t es 1, 2 o 3; y

u es 0, 1, 2 o 3.

10 En determinadas realizaciones, R^3 tiene la estructura (D).

En algunas realizaciones, s es 1. En otras realizaciones, s es 2. Aún en otras realizaciones, r es 1. En otras realizaciones más, r es 2. En algunas realizaciones más, q es 0. Aún en otras realizaciones, q es 1. En otras realizaciones, q es 2.

En algunos ejemplos más específicos, R^3 tiene una de las siguientes estructuras:



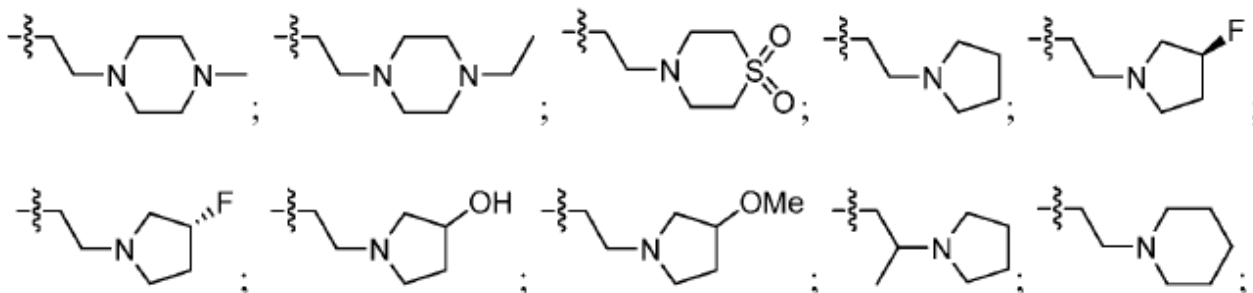
15 En algunas otras realizaciones, R^3 tiene la estructura (E).

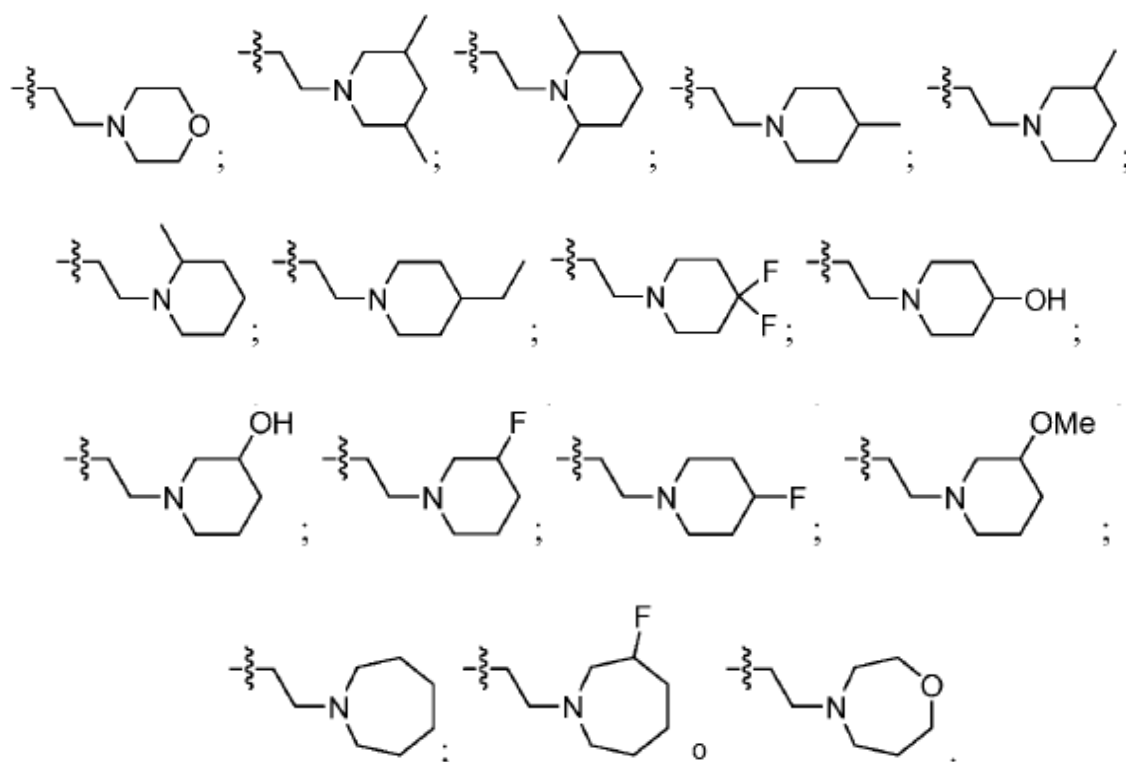
En algunas realizaciones, Q es CH_2 . En otras realizaciones, Q es SO_2 . En más realizaciones, Q es O. En todavía otras realizaciones, Q es CHF_2 . En todavía otras realizaciones, Q es NR^{13} .

En algunas de las realizaciones anteriores, R^{13} es metilo o etilo.

20 En otra de las realizaciones anteriores, R^{10} y R^{11} son cada uno H. En todavía otras realizaciones, R^{10} es metilo, fluoro, hidroxilo o metoxi.

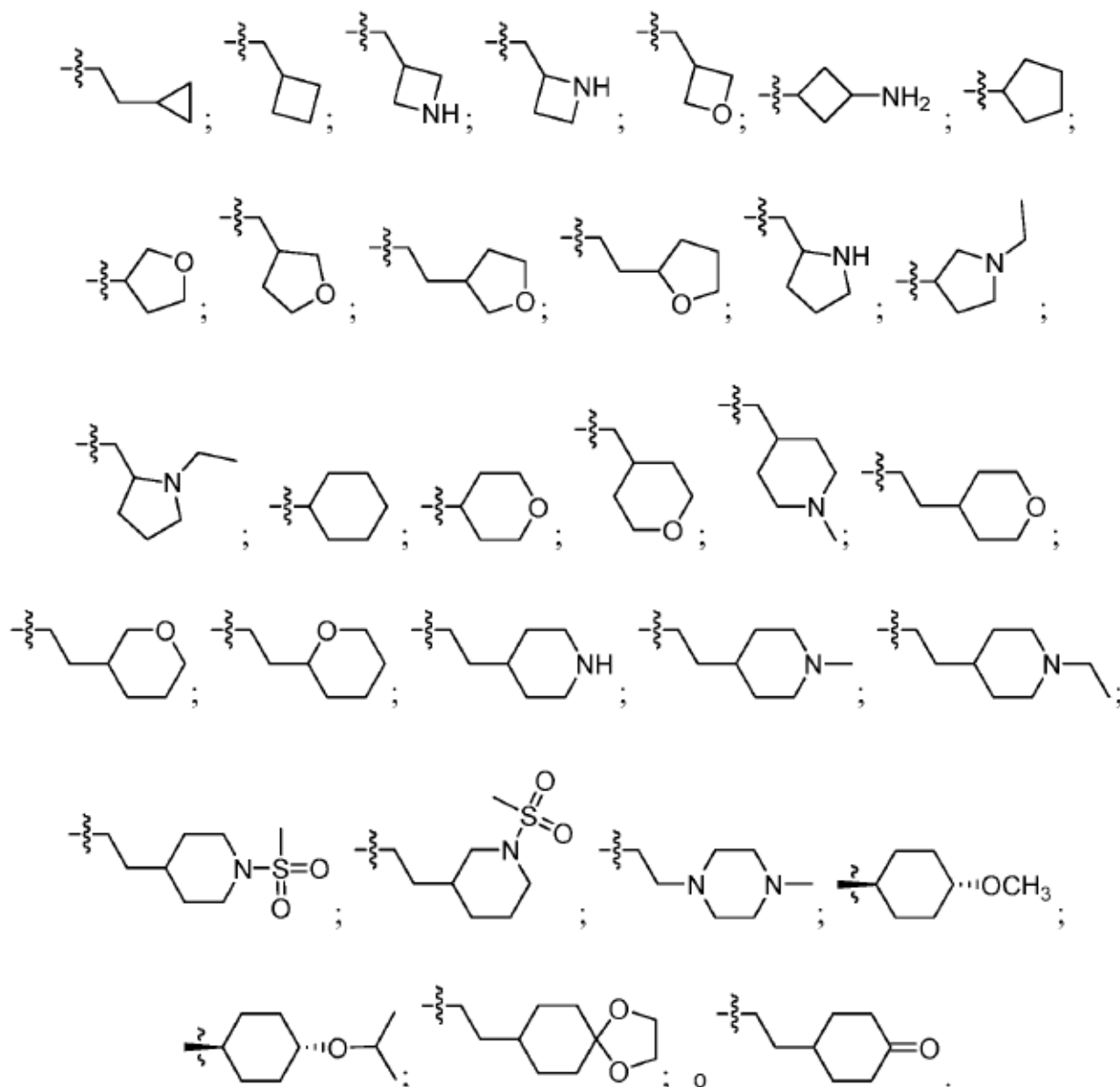
En aún otras realizaciones específicas, R^3 tiene uno de las siguientes estructuras:





En todavía otras realizaciones específicas, R^3 tiene la estructura (F). En algunas de estas realizaciones, B es CH_2 . En otras realizaciones, R^{12} es H. En algunas realizaciones, R^{12} es alcoxi. Aún en otras realizaciones, R^{12} es metoxi, etoxi o isopropoxi.

En algunas otras realizaciones ilustrativas, R^3 tiene una de las siguientes estructuras:



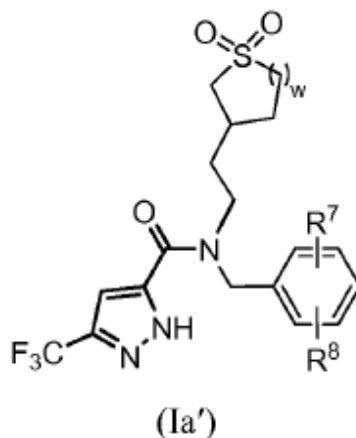
En todavía otras realizaciones, R^3 es alcoialquilo, y en otras realizaciones de R^3 es alquilo, por ejemplo, en algunas realizaciones, el alquilo está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre hidroxilo, halo, amino, alquilamino, alcoxi y alquilsulfona. En otras realizaciones, R^3 es heteroarilo. En todavía otras realizaciones, R^3 es cicloalcoialquilo. En más realizaciones, R^3 es aralquilo.

En otras realizaciones, R^5 y R^6 son cada uno H.

En algunas de cualquiera de las realizaciones anteriores, R^2 es H, y en otras realizaciones R^2 es F.

En otras realizaciones de cualquiera de las realizaciones anteriores, R^1 es CF_3 . En otras realizaciones, R^1 es Cl. En todavía otros ejemplos, R^1 es Br. En algunas realizaciones, R^1 es ciclopropilo. En otras realizaciones, R^1 es nitrilo. En aún otras realizaciones, R^1 es amino.

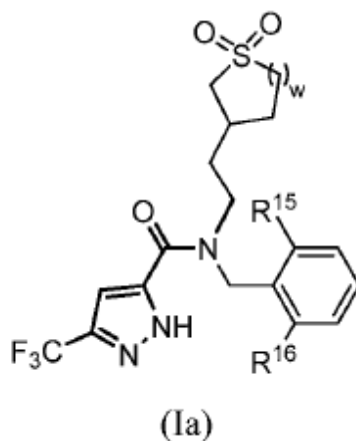
En algunas realizaciones del compuesto de estructura (I), el compuesto tiene la siguiente estructura (Ia'):



o un estereoisómero, sal farmacéuticamente aceptable, tautómero o profármaco del mismo,
en donde:

R^7 y R^8 son cada uno independientemente H, alquilo, alcoxi, halo, hidroxilo, hidroxialquilo, amino, aminoalquilo,
5 alquilaminoalquilo, nitrilo, nitro, $-O(CH_2)_mP(=O)(OH)_2$, éster de aminoácido; y
 w es 1 o 2.

Por ejemplo, en algunas realizaciones del compuesto de estructura (I) tiene la siguiente estructura (Ia):



10 o un estereoisómero, sal farmacéuticamente aceptable, tautómero o profármaco del mismo,
en donde:

R^{15} es halo;

R^{16} es H o NH_2 ; y

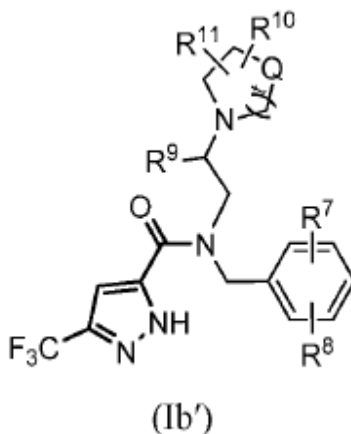
w es 1 o 2.

15 En algunas realizaciones de estructura (Ia), R^{15} es cloro. En otras realizaciones, R^{15} es flúor.

En algunas otras realizaciones de estructura (Ia), R^{16} es H. En otras realizaciones, R^{16} es NH_2 .

En aún otras realizaciones de estructura (Ia), w es 1. En otras realizaciones, w es 2.

En otras realizaciones específicas de estructura (I), el compuesto tiene la siguiente estructura (Ib'):



o un estereoisómero, sal farmacéuticamente aceptable, tautómero o profármaco del mismo,
en donde:

Q es CH_2 , O, NR^{13} , CF_2 , o S(O)_w ;

- 5 R^7 y R^8 son cada uno independientemente H, alquilo, alcoxi, halo, hidroxilo, hidroxialquilo, amino, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, nitrilo, nitro, $-\text{O}(\text{CH}_2)_m\text{P(=O)(OH)}_2$, éster de aminoácido;

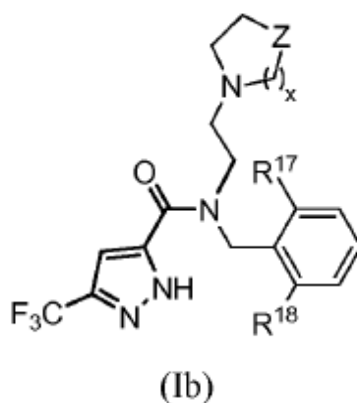
R^9 , R^{11} y R^{13} son cada uno independientemente H o alquilo;

R^{10} es H, hidroxilo, halo, alcoxi o alquilo;

w es 0, 1 o 2; y

- 10 t es 1, 2 o 3.

Por ejemplo, en otras realizaciones específicas de estructura (I), el compuesto tiene la siguiente estructura (Ib):



o un estereoisómero, sal farmacéuticamente aceptable, tautómero o profármaco del mismo,

- 15 en donde:

R^7 es halo;

R^{18} es H o NH_2 ;

Z es CH_2 , O, NH, NR^{19} , CHR^{20} o CF_2 ;

R^{19} es alquilo;

- 20 R^{20} es alcoxi, hidroxilo o halo; y

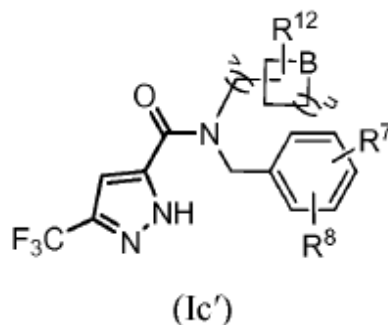
x es 0, 1, 2 o 3.

Por ejemplo, en algunas realizaciones, R^{17} es cloro. En otras realizaciones, R^{18} es NH_2 .

En todavía otras realizaciones de estructura (Ib), Z es CHOH . En otras realizaciones, Z es CHOCH_3 . En más realizaciones, Z es CHF , y en otras realizaciones Z es O.

En más realizaciones, x es 1, y en otras realizaciones x es 2.

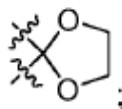
En otras realizaciones ilustrativas del compuesto de estructura (I), el compuesto tiene la siguientes estructura (1c'):



o un estereoisómero, sal farmacéuticamente aceptable, tautómero o profármaco del mismo,

5 en donde:

B es CH₂, O, NR¹⁴, C (=O) o



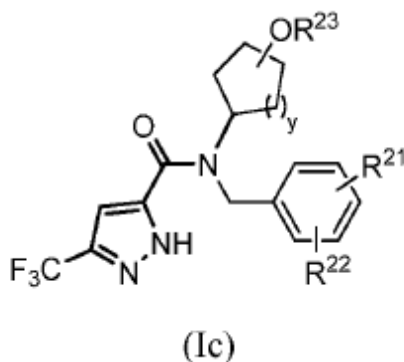
R⁷ y R⁸ son cada uno independientemente H, alquilo, alcoxi, halo, hidroxilo, hidroxialquilo, amino, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, nitrilo, nitro, -O(CH₂)_mP(=O)(OH)₂, éster de aminoácido;

10 R¹² es H, amino o alcoxi;

v es 0, 1 o 2; y

u es 0, 1, 2 o 3.

Por ejemplo, en otras realizaciones ilustrativas del compuesto de estructura (I), el compuesto tiene la siguiente estructura (1c):



15

o un estereoisómero, sal farmacéuticamente aceptable, tautómero o profármaco del mismo,

en donde:

R²¹ y R²² son cada uno independientemente H o halo;

R²³ es H o alquilo; e

20 y es 1 o 2.

En algunas realizaciones, R²¹ es cloro. En otras realizaciones, R²¹ es F.

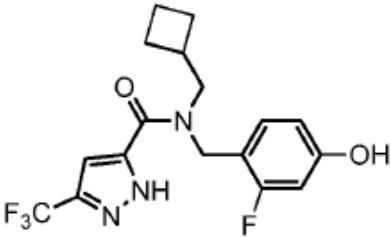
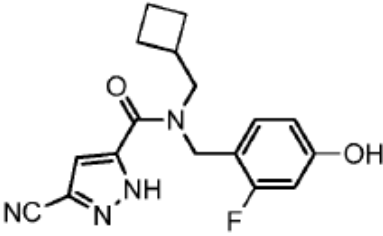
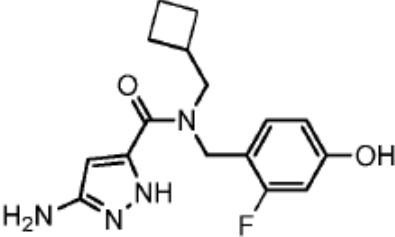
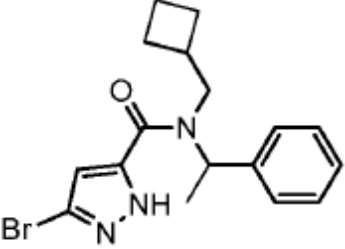
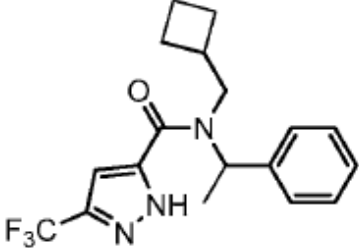
En todavía otras realizaciones, R²² es H. En otras realizaciones, R²³ es metilo, etilo o isopropilo.

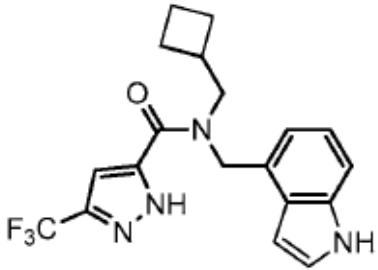
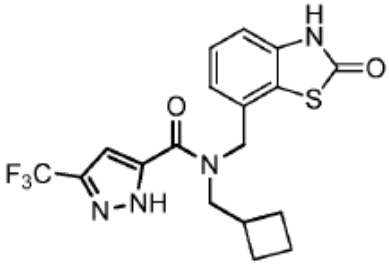
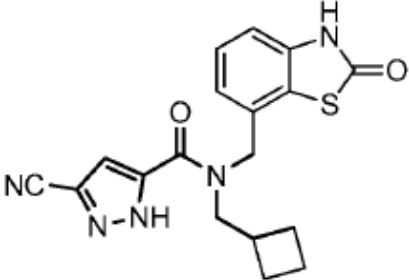
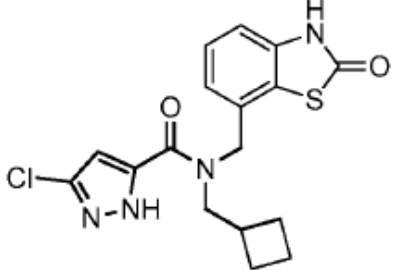
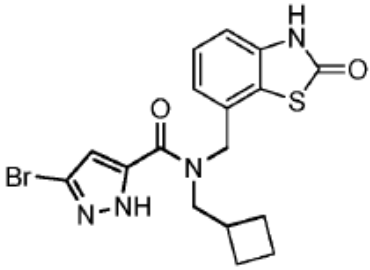
En determinadas realizaciones ilustrativas, y es 1. En otras realizaciones, y es 2.

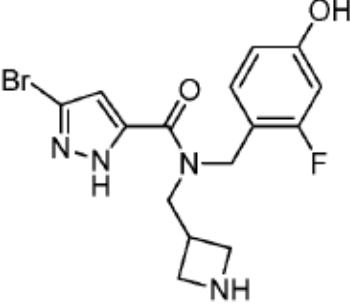
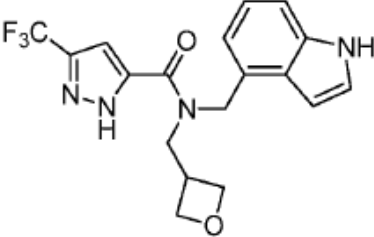
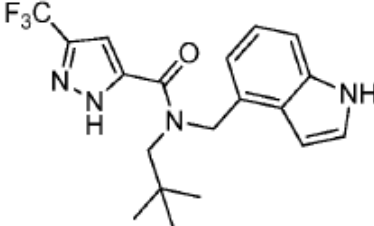
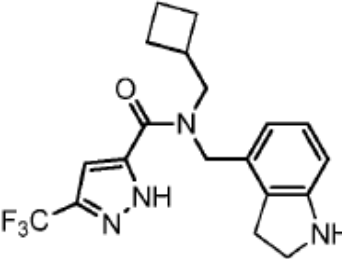
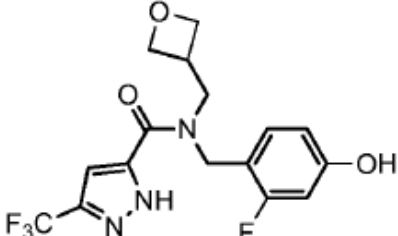
En otras determinadas realizaciones, el compuesto se selecciona de un compuesto de la Tabla 1.

Tabla 1

Compuestos ilustrativos

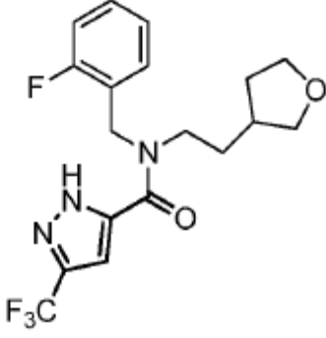
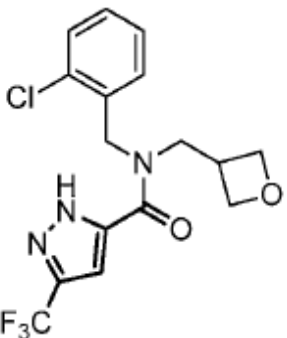
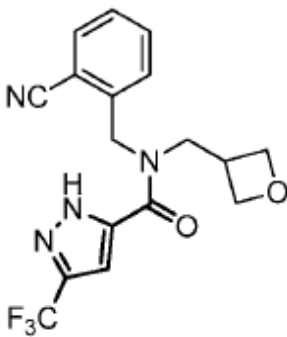
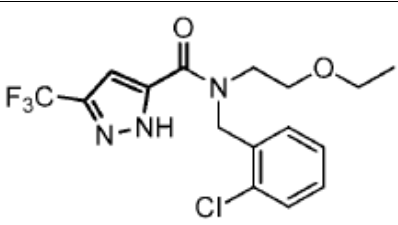
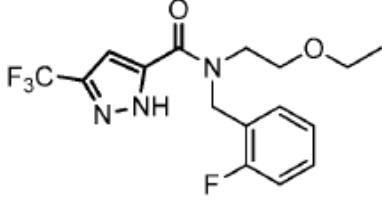
EJ.	Estructura	RMN	ES-MS (M ⁺ +1)	PKM ₂ AC50 (nM)/Resp. máx.* (%)	Nota [†]
1		¹ H-RMN (CDCl ₃ /400 MHz): 7,10 (m, 1H), 6,80 (m, 1H), 6,59 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 6,52 (d, J= 12,0 Hz, 1H), 4,69 (s, 2H), 3,50 (s, 2H), 2,65 (m, 1H), 2,00-1,58 (m, 6H).	372,1	11/100	-
2		¹ H-RMN (CD ₃ OD/400 MHz): 7,31 (m, 1H), 7,00 (m, 3H), 4,80 (m, 2H), 3,56 (m, 2H), 2,66 (m, 1H), 2,00-1,59 (m, 6H).	410,1	3.788/39	-
3		¹ H-RMN (CD ₃ OD/400 MHz): 7,08 (m, 1H), 6,54 (m, 2H), 5,70 (m, 1H), 4,63 (m, 2H), 3,64 (m, 1H), 3,56 (m, 1H), 2,64 (m, 1H), 2,01-1,58 (m, 6H).	319,0	43.850/45	-
4		¹ H-RMN (CD ₃ OD/400 MHz): 7,34 (m, 5H), 6,60 (s, 1H), 5,60 (m, 1H), 4,80 (m, 1H), 3,40 (m, 2H), 2,40 (m, 1H), 2,01-1,58 (m, 6H).	361,9	1.482 /52	-
5		¹ H-RMN (CD ₃ OD/400 MHz): 7,40 (m, 5H), 6,80 (s, 1H), 5,48 (m, 2H), 3,50 (m, 2H), 2,34 (m, 1H), 2,01-1,58 (m, 6H).	352,0	4651/106	-

EJ.	Estructura	RMN	ES-MS (M ⁺ +1)	PKM ₂ AC50 (nM)/Resp. máx.* (%)	Nota [†]
6		¹ H-RMN (CDCl ₃ /400 MHz; Se observaron rotámeros estables de amidas por RMN): 7,35 (m, 1H), 7,24 (br, 1H), 7,10 (m, 1H), 6,97 (m, 0,5H), 6,84 (m, 1H), 6,60 (m, 0,5H), 6,50 (m, 0,5H), 6,39 (m, 0,5H), 5,05 (s, 2H), 3,60 (s, 1H), 3,34 (s, 1H), 2,74 (m, 1H), 2,50-1,55 (m, 6H).	377,0	213/100	-
7		¹ H-RMN (CD ₃ OD/400 MHz): 7,31 (m, 1H), 7,04 (m, 3H), 5,04 (m, 1H), 5,04 (m, 1H), 3,70 (m, 1H), 3,50 (m, 1H), 2,56 (m, 1H), 2,00-1,56 (m, 6H).	368,0	3.446/87	-
8		¹ H-RMN (CD ₃ OD/400 MHz): 7,05 (m, 2H), 6,54 (m, 2H), 4,68 (m, 2H), 3,67 (m, 1H), 3,46 (m, 1H), 2,67 (m, 1H), 2,01-1,62 (m, 6H).	328,9	NA	-
9		¹ H-RMN (CD ₃ OD/400 MHz): 7,30 (m, 1H), 7,10 (m, 2H), 6,50 (m, 1H), 4,77 (m, 2H), 3,53 (m, 2H), 2,66 (m, 1H), 2,00-1,59 (m, 6H).	377,0	15.400/80	-
10		¹ H-RMN (CD ₃ OD/400 MHz): 7,30 (m, 1H), 7,06 (m, 2H), 6,50 (m, 1H), 4,77 (m, 2H), 3,53 (m, 2H), 2,66 (m, 1H), 2,00-1,59 (m, 6H).	420,9	2.740/127	-

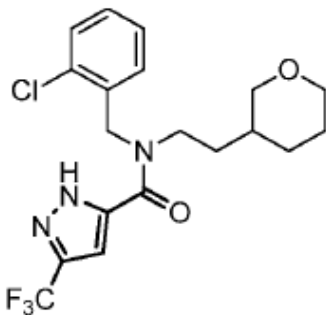
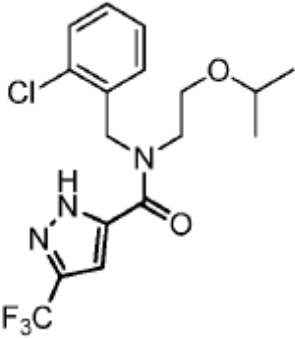
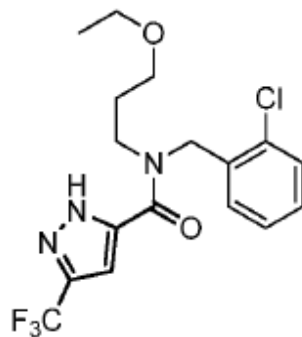
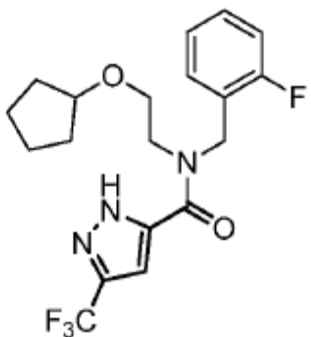
EJ.	Estructura	RMN	ES-MS (M ⁺ +1)	PKM ₂ AC50 (nM)/Resp. máx.* (%)	Nota [†]
11		¹ H-RMN (CD ₃ OD/400 MHz): 7,06 (m, 1H), 6,60 (m, 3H), 4,80 (m, 2H), 4,00 (m, 4H), 3,75 (m, 2H), 3,10 (m, 1H).	382,9	10.400/61	-
12		¹ H-RMN (CD ₃ OD/400 MHz): 7,38 (m, 1H), 7,29 (m, 1H), 7,12 (m, 1H), 6,90 (m, 1H), 6,67 (m, 1H), 6,40 (m, 1H), 5,07 (m, 2H), 4,57 (m, 2H), 4,37 (m, 2H), 4,08 (m, 1H), 3,86 (m, 2H).	378,9	3.271/101	-
13		¹ H-RMN (CD ₃ OD/400 MHz): 7,33 (m, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,07 (m, 1H), 6,73 (m, 2H), 6,36 (m, 1H), 6,40 (m, 1H), 5,17 (m, 2H), 3,42 (m, 2H), 1,02 (s, 9H).	379,0	49.110/33	-
14		¹ H-RMN (CD ₃ OD/400 MHz): 7,37 (m, 2H), 6,95 (m, 1H), 6,55 (m, 1H), 4,60 (m, 2H), 3,80 (m, 2H), 3,60 (m, 2H), 3,30 (m, 2H), 2,70 (m, 1H), 2,03-1,50 (m, 6H).	379,0	1.700/81	-
15		¹ H-RMN (CD ₃ OD/400 MHz): 7,01 (m, 1H), 6,82 (m, 1H), 6,60 (m, 1H), 6,54 (m, 1H), 4,88 (m, 2H), 4,67 (m, 4H), 4,44 (m, 2H), 3,78 (m, 1H).	373,9	150/102	-

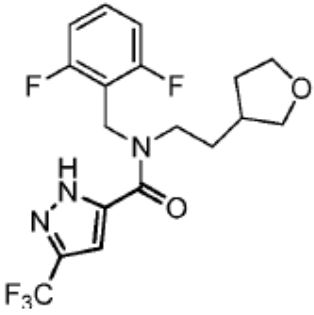
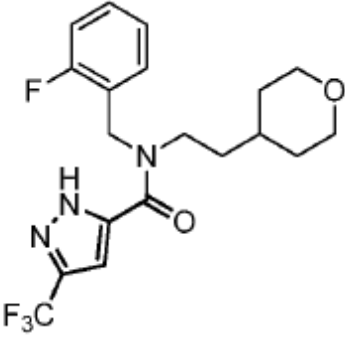
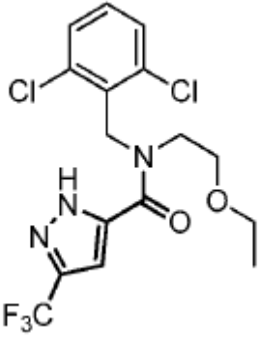
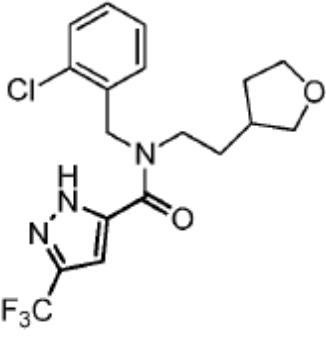
EJ.	Estructura	RMN	ES-MS (M ⁺ +1)	PKM ₂ AC50 (nM)/Resp. máx.* (%)	Nota [†]
16		¹ H-RMN (CD ₃ OD/400 MHz): 7,32 (m, 5H), 6,80 (m, 1H), 4,78 (m, 2H), 3,77 (m, 1H), 1,29 (m, 4H), 1,20 (m, 3H), 0,89 (m, 3H).	340,0	74.820/22	-
17		¹ H-RMN (CD ₃ OD/400 MHz): 7,25 (m, 4H), 6,83 (m, 1H), 4,80 (m, 2H), 3,40 (m, 2H), 1,62 (m, 2H), 1,29 (m, 4H), 0,87 (m, 3H).	350,7	138/83	-
18		¹ H-RMN (CD ₃ OD/400 MHz): 8,19 (m, 1H), 6,80 (m, 1H), 6,55 (m, 1H), 4,70 (m, 2H), 4,30 (m, 4H), 3,87 (m, 1H), 3,34 (m, 2H).	356,9	NA	-
19		¹ H-RMN (CD ₃ OD/400 MHz): 7,34 (m, 5H), 6,80 (m, 1H), 4,77 (m, 2H), 3,47 (m, 2H), 1,62 (m, 2H), 1,23 (m, 4H), 0,89 (m, 3H).	340,0	920/76	-
20		¹ H-RMN (CD ₃ OD/400 MHz): 7,31 (m, 1H), 7,12 (m, 4H), 4,88 (m, 2H), 4,67 (m, 4H), 4,40 (m, 2H), 3,83 (m, 1H).	358,1	12.000/70	-

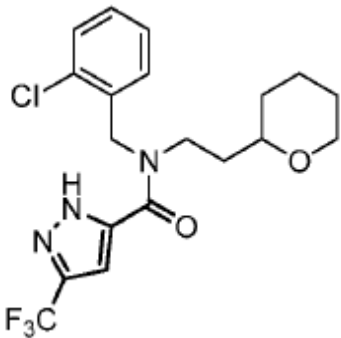
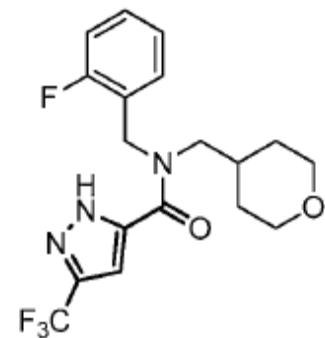
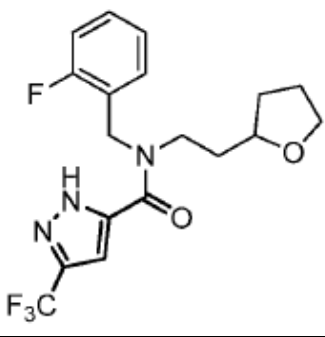
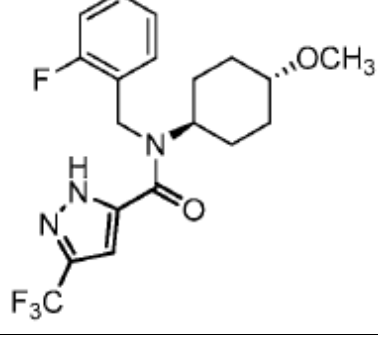
EJ.	Estructura	RMN	ES-MS (M ⁺ +1)	PKM ₂ AC50 (nM)/Resp. máx.* (%)	Nota [†]
21		¹ H-RMN (CD ₃ OD/400 MHz): 7,28 (m, 1H), 7,14 (m, 2H), 6,56 (m, 1H), 3,93 (m, 3H), 3,80 (m, 2H), 3,40 (m, 2H), 2,77 (m, 1H), 1,89 (m, 2H), 1,44 (m, 2H).	388,5	>10.000	-
22		¹ H-RMN (CD ₃ OD/400 MHz): 7,38 (m, 2H), 7,14 (m, 3H), 3,95 (m, 2H), 3,40 (m, 2H), 3,40 (m, 3H), 1,95 (m, 2H), 1,86 (m, 2H), 1,10 (m, 2H).	388,5	1.516/99	-
23		¹ H-RMN (CD ₃ OD/400 MHz): 7,35 (m, 2H), 7,15 (m, 2H), 7,15 (m, 2H), 6,86 (m, 1H), 4,89 (s, 2H), 3,65 (m, 2H), 3,36 (m, 2H), 3,26 (m, 2H), 1,89 (m, 3H)	360,4	7.540/75	-
24		¹ H-RMN (CD ₃ OD/400 MHz): 7,11 (m, 2H), 6,55 (m, 2H), 4,76 (m, 2H), 3,67 (m, 4H), 3,31 (m, 2H), 1,16 (m, 3H).	376,4	210/100	-
25		¹ H-RMN (CD ₃ OD/400 MHz): 7,84 (m, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,21 (m, 1H), 7,13 (m, 2H), 7,02 (m, 2H), 4,78 (m, 2H).	355,4	53.000/35	-

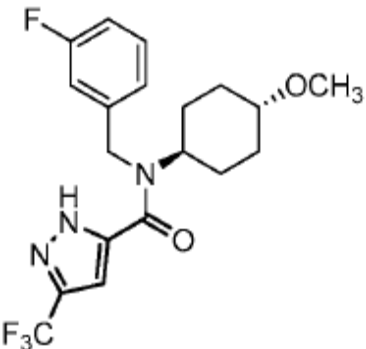
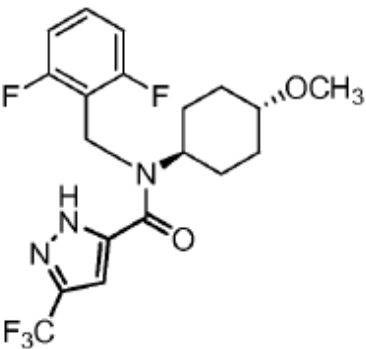
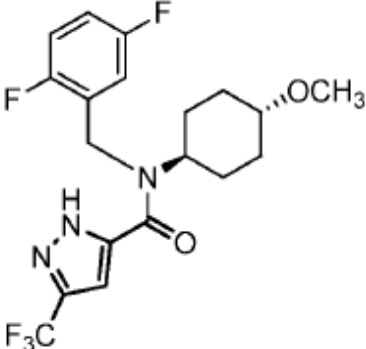
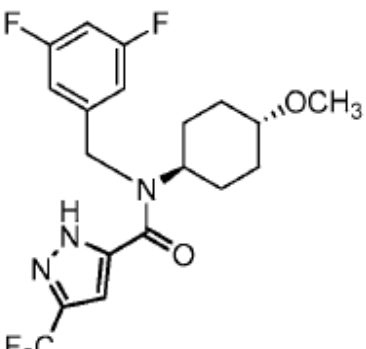
EJ.	Estructura	RMN	ES-MS (M ⁺ +1)	PKM ₂ AC50 (nM)/Resp. máx.* (%)	Nota [†]
26		¹ H-RMN (CD ₃ OD/400 MHz): 7,40 (m, 2H), 7,15 (m, 2H), 7,84 (m, 1H), 4,90 (m, 2H), 3,78 (m, 4H), 3,32 (m, 2H), 2,07 (m, 2H), 1,69 (m, 2H), 1,50 (m, 1H).	386,4	377/99	-
27		¹ H-RMN (DMSO-d ₆ /400 MHz): 7,50 (m, 1H), 7,34 (m, 3H), 7,21 (m, 1H), 4,75 (m, 2H), 4,55 (m, 2H), 3,50 (m, 4H), 3,20 (m, 1H).	374,4	33.000/47	-
28		¹ H-RMN (DMSO-d ₆ /400 MHz): 7,92 (m, 1H), 7,72 (m, 2H), 7,60 (m, 1H), 7,51 (m, 2H), 5,00 (m, 2H), 4,65 (m, 2H), 4,40 (m, 4H), 3,20 (m, 1H).	365,4	NA	-
29		¹ H-RMN (CD ₃ OD/400 MHz): 7,45 (m, 1H), 7,20 (m, 4H), 5,00 (m, 2H), 3,60 (m, 4H), 3,32 (m, 2H), 1,15 (m, 3H).	376,4	4.640/87	-
30		¹ H-RMN (CD ₃ OD/400 MHz): 7,38 (m, 2H), 7,13 (m, 3H), 4,85 (m, 2H), 3,76 (m, 2H), 3,47 (s, 2H), 3,43 (m, 2H), 1,49 (m, 3H).	360,4	9.770/72	-

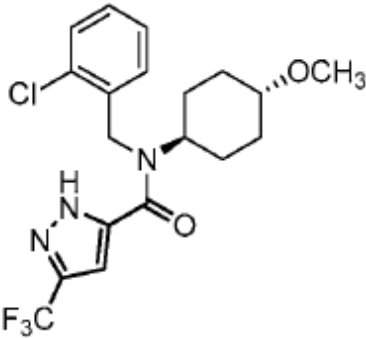
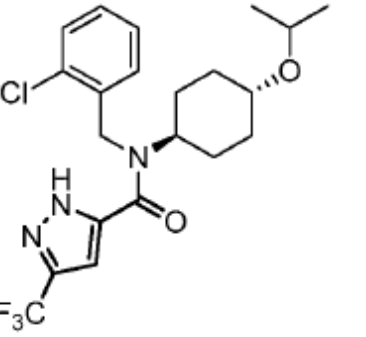
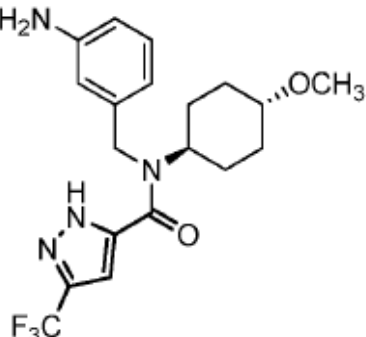
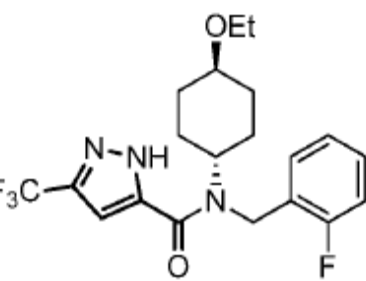
EJ.	Estructura	RMN	ES-MS (M ⁺ +1)	PKM ₂ AC50 (nM)/Resp. máx.* (%)	Nota [†]
31		¹ H-RMN (CD ₃ OD/400 MHz): 7,43 (m, 1H), 7,29 (m, 4H), 4,91 (m, 2H), 3,70 (m, 2H), 3,54 (m, 2H), 3,44 (m, 2H), 3,37 (m, 2H), 3,32 (s, 3H).	376,4	9.590/82	-
32		¹ H-RMN (CD ₃ OD/400 MHz): 7,03 (m, 4H), 6,50 (m, 1H), 4,63 (m, 2H), 3,57 (m, 2H), 3,10 (m, 2H), 3,02 (m, 2H), 1,30 (m, 4H), 1,15 (m, 3H).	416,4	1.002/107	-
33		¹ H-RMN (CD ₃ OD/400 MHz): 7,45 (m, 2H), 7,35 (m, 1H), 6,95 (m, 1H), 5,19 (m, 2H), 3,69 (m, 4H), 3,20 (m, 2H), 1,87 (m, 2H), 1,60 (m, 3H).	436,4	4.026/81	-
34		¹ H-RMN (CD ₃ OD/400 MHz): 7,15 (m, 1H), 7,02 (m, 1H), 6,58 (m, 1H), 6,52 (m, 1H), 4,74 (m, 2H), 3,77 (m, 4H), 3,44 (m, 2H), 2,14 (m, 2H), 1,64 (m, 3H).	402,4	77/109	-
35		¹ H-RMN (CD ₃ OD/400 MHz): 7,44 (m, 1H), 7,31 (m, 4H), 4,90 (m, 2H), 3,92 (m, 2H), 3,50 (m, 3H), 1,85 (m, 2H), 1,75 (m, 2H).	388,4	5.080/59	-

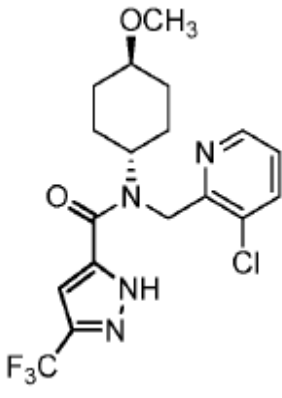
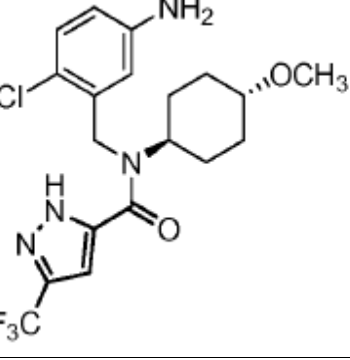
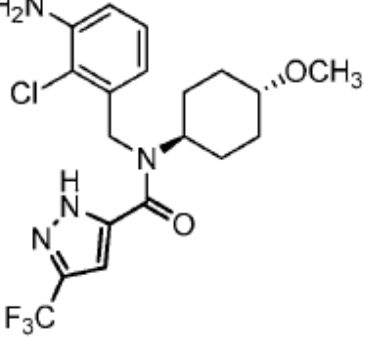
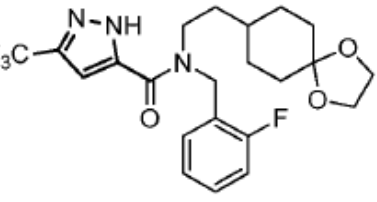
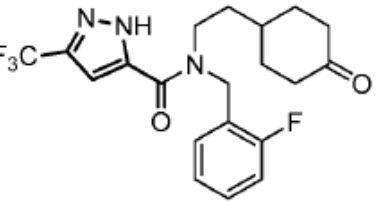
EJ.	Estructura	RMN	ES-MS (M ⁺ +1)	PKM ₂ AC50 (nM)/Resp. máx.* (%)	Nota [†]
36		¹ H-RMN (CD ₃ OD/400 MHz): 7,44 (m, 1H), 7,32 (m, 3H), 6,80 (m, 1H), 4,91 (m, 2H), 3,68 (m, 2H), 3,47 (m, 2H), 3,11 (m, 2H), 1,45 (m, 7H).	416,4	1.218/88	-
37		¹ H-RMN (DMSO-d ₆ /400 MHz): 8,27 (m, 1H), 8,13 (m, 4H), 5,62 (m, 2H), 4,16 (m, 2H), 4,32 (m, 2H), 4,25 (m, 1H), 1,82 (d, 6H).	390,3	42.000/37	-
38		¹ H-RMN (CD ₃ OD/400 MHz): 7,42 (m, 1H), 7,29 (m, 4H), 4,89 (m, 2H), 3,50 (m, 2H), 3,41 (m, 4H), 1,92 (m, 2H), 1,12 (t, 6H).	300,3	33.000/47	-
39		¹ H-RMN (CD ₃ OD/400 MHz): 7,32 (m, 2H), 7,15 (m, 3H), 4,81 (m, 2H), 3,80 (m, 3H), 3,41 (m, 4H), 1,60 (m, 8H).	400,5	47.000/30	-

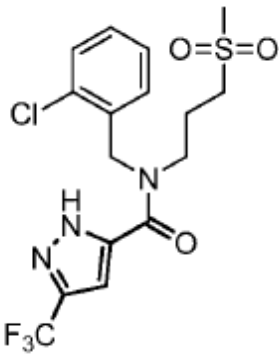
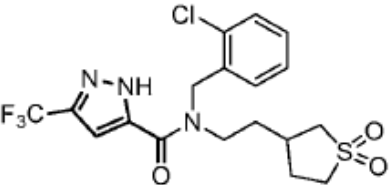
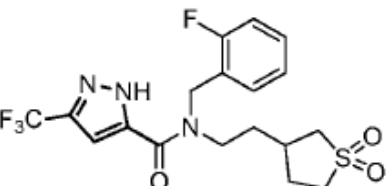
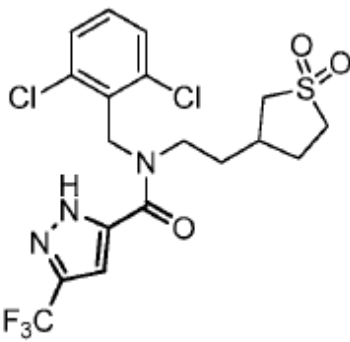
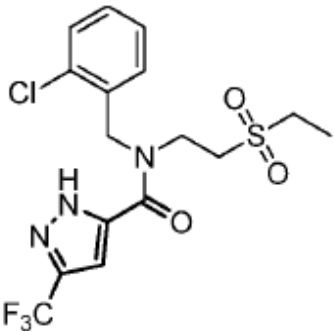
EJ.	Estructura	RMN	ES-MS (M ⁺ +1)	PKM ₂ AC50 (nM)/Resp. máx.* (%)	Nota [†]
40		¹ H-RMN (CD ₃ OD/400 MHz): 7,41 (m, 1H), 7,00 (m, 3H), 4,88 (m, 2H), 3,70 (m, 4H), 3,40 (m, 2H), 2,05 (m, 2H), 1,62 (m, 2H), 1,40 (m, 1H).	404,4	1.171/114	-
41		¹ H-RMN (CD ₃ CN/400 MHz): 7,35 (m, 2H), 7,17 (m, 2H), 6,90 (m, 1H), 4,80 (d, 2H), 3,82 (m, 2H), 3,53 (m, 2H), 3,26 (m, 2H), 1,53(m, 5H), 1,16 (m, 2H).	400,4	1.258/118	-
42		¹ H-RMN (CD ₃ OD/400 MHz): 7,44 (d, 2H), 7,34 (t, 1H), 7,01 (m, 1H), 5,16 (m, 2H), 3,60 (m, 2H), 3,40 (m, 4H), 1,10 (m, 3H).	410,4	8.760/76	-
43		¹ H-RMN (CD ₃ OD/400 MHz): 7,46 (m, 1H), 7,20 (m, 3H), 6,88 (m, 1H), 4,85 (m, 2H), 3,80 (m, 2H), 3,60 (m, 1H), 3,48 (m, 2H), 3,25 (m, 1H), 2,01 (m, 2H), 1,70 (m, 2H), 1,45 (m, 1H).	402,4	1.330/110	-

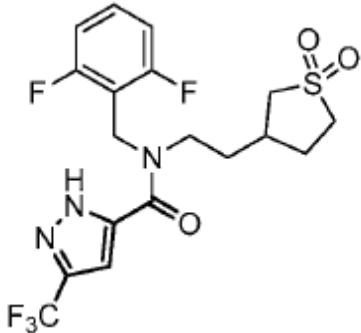
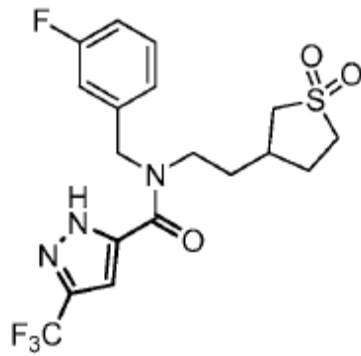
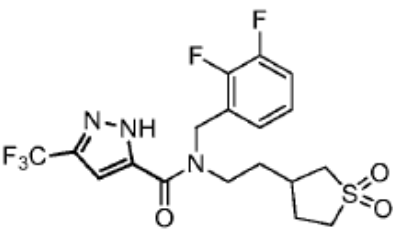
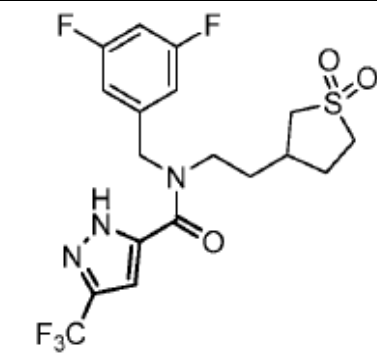
EJ.	Estructura	RMN	ES-MS (M ⁺ +1)	PKM ₂ AC50 (nM)/Resp. máx.* (%)	Nota [†]
44		¹ H-RMN (CD ₃ OD/400 MHz): 7,45 (m, 1H), 7,29 (m, 4H), 4,83 (m, 2H), 3,80 (m, 2H), 3,36 (m, 3H), 1,80 (m, 4H), 1,47 (m, 4H).	416,4	50.000/32	-
45		¹ H-RMN (Acetona-d ₆ /400 MHz): 7,40 (m, 2H), 7,28 (m, 3H), 4,98 (d, 2H), 3,84 (m, 2H), 3,61 (m, 1H), 3,40 (m, 1H), 3,28 (m, 2H), 2,08 (m, 1H), 1,63 (m, 2H), 1,30 (m, 2H).	386,4	25.150/52	-
46		¹ H-RMN (CD ₃ CN/400 MHz): 7,28 (m, 2H), 7,16 (m, 3H), 4,80 (d, 2H), 3,80 (m, 2H), 3,60 (m, 3H), 1,95 (m, 1H), 1,80 (m, 4H), 1,41 (m, 1H).	386,4	13.410/70	-
47		¹ H-RMN (CD ₃ OD/400 MHz): 7,33 (m, 2H), 7,12 (m, 2H), 6,90 (m, 1H), 4,81 (m, 2H), 4,20 (m, 1H), 3,14 (m, 1H), 2,09 (m, 2H), 1,82 (m, 2H), 1,66 (m, 2H), 1,21 (m, 2H).	400,4	435/89	-

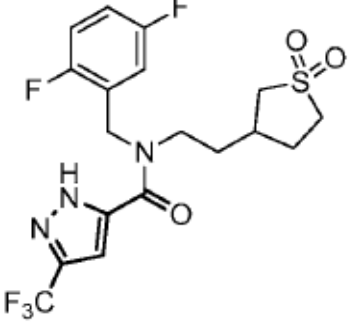
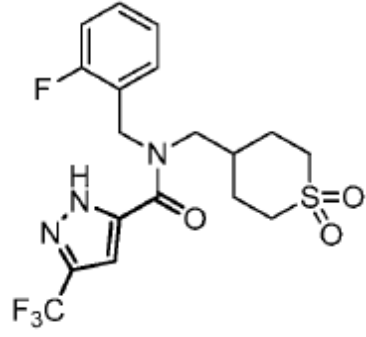
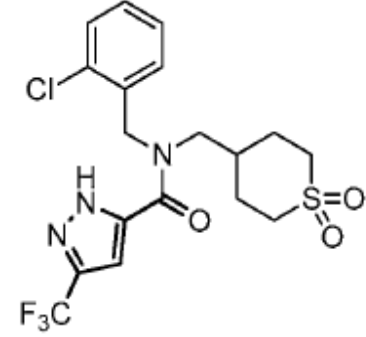
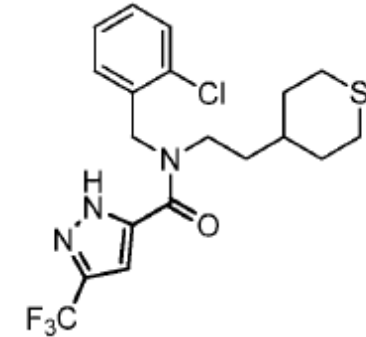
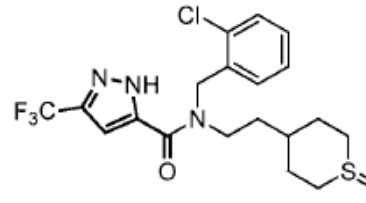
EJ.	Estructura	RMN	ES-MS (M ⁺ +1)	PKM ₂ AC50 (nM)/Resp. máx.* (%)	Nota [†]
48		¹ H-RMN (CD ₃ OD/400 MHz): 7,33 (m, 1H), 7,00 (m, 4H), 4,80 (m, 2H), 4,20 (m, 1H), 3,28 (s, 3H), 3,12 (m, 1H), 2,07 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 1,70 (m, 2H), 1,23 (m, 2H).	400,4	8.580/80	-
49		¹ H-RMN (Acetona-d ₆ /400 MHz): 7,40 (m, 1H), 7,00 (m, 3H), 4,92 (m, 2H), 3,24 (s, 3H), 3,00 (m, 2H), 1,76 (m, 4H), 1,15 (m, 4H).	418,4	914/122	-
50		¹ H-RMN (Acetona-d ₆ /400 MHz): 7,17 (m, 2H), 7,07 (m, 2H), 4,90 (m, 2H), 4,15 (m, 1H), 3,24 (s, 3H), 3,05 (m, 3H), 1,96 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 1,24 (m, 2H).	418,4	1.667/90	-
51		¹ H-RMN (Acetona-d ₆ /400 MHz): 7,03 (m, 3H), 6,89 (m, 1H), 4,80 (m, 2H), 4,32 (m, 1H), 3,25 (s, 3H), 3,05 (m, 3H), 1,96 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 1,20 (m, 2H).	418,4	50.380/31	-

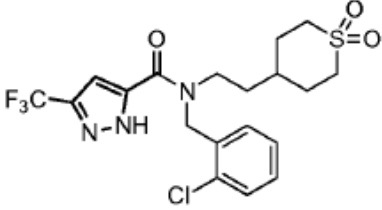
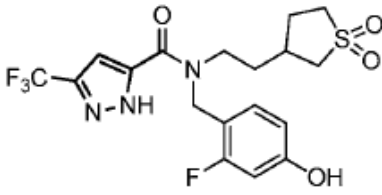
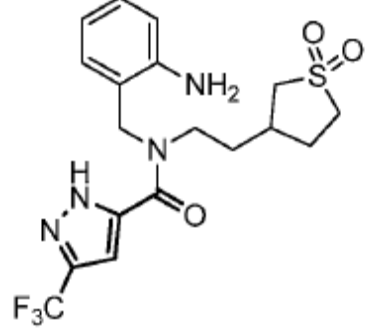
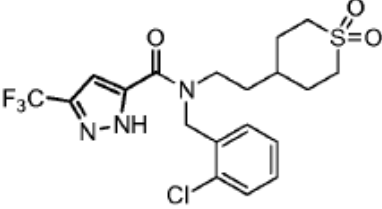
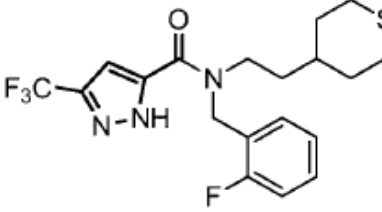
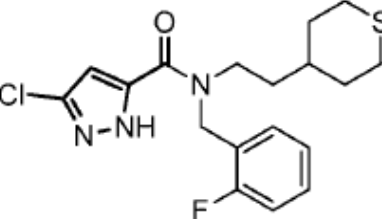
EJ.	Estructura	RMN	ES-MS (M ⁺ +1)	PKM ₂ AC50 (nM)/Resp. máx.* (%)	Nota [†]
52		¹ H-RMN (CD ₃ OD/400 MHz): 7,40 (m, 1H), 7,30 (m, 4H), 4,81 (m, 2H), 3,29 (s, 3H), 3,13 (m, 2H), 2,10 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,62 (m, 2H), 1,23 (m, 2H).	416,4	879/100	-
53		¹ H-RMN (CD ₃ OD/400 MHz): 7,40 (m, 1H), 7,30 (m, 4H), 4,79 (m, 2H), 3,79 (m, 2H), 2,00 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,63 (m, 2H), 1,22 (m, 2H), 1,10 (d, 6H).	444,4	2.287/63	-
54		¹ H-RMN (CD ₃ OD/400 MHz): 7,45 (m, 1H), 7,27 (m, 3H), 6,80 (m, 1H), 4,80 (m, 2H), 4,22 (m, 1H), 3,25 (s, 3H), 3,05 (m, 1H), 2,05 (m, 2H), 1,84 (m, 2H), 1,66 (m, 2H), 1,20 (m, 2H).	397,5	365/93	-
55		¹ H-RMN (CD ₃ OD/400 MHz): 7,30 (m, 2H), 7,08 (m, 3H), 4,78 (m, 2H), 4,20 (m, 1H), 3,50 (m, 2H), 3,20 (m, 1H), 2,05 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 1,70 (m, 2H), 1,20 (m, 2H), 1,12 (t, 3H).	414,4	469/101	-

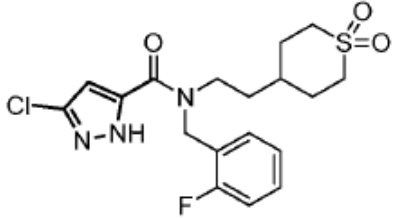
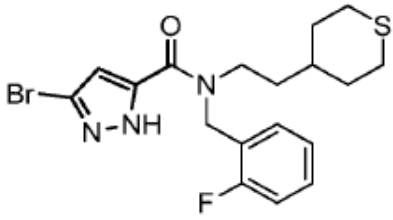
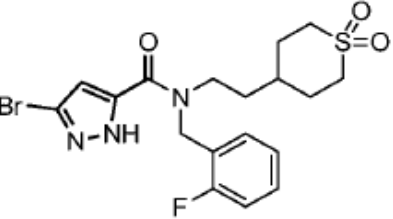
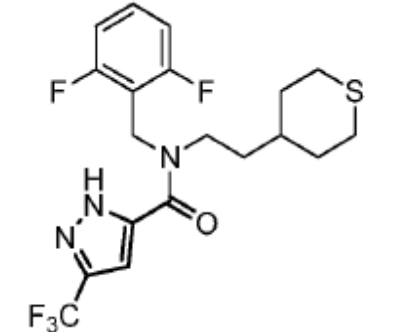
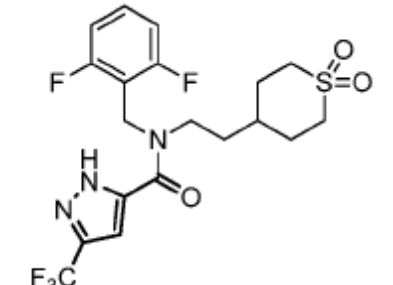
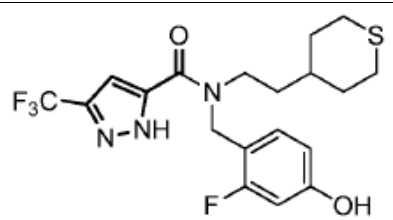
EJ.	Estructura	RMN	ES-MS (M ⁺ +1)	PKM ₂ AC50 (nM)/Resp. máx.* (%)	Nota [†]
56		¹ H-RMN (Acetona-d ₆ /400 MHz): 8,53 (m, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,37 (m, 1H), 6,63 (m, 1H), 5,00 (m, 2H), 4,20 (m, 1H), 3,25 (s, 3H), 3,08 (m, 1H), 1,95 (m, 4H), 1,42 (m, 2H), 1,26 (m, 2H).	417,4	2.580/48	TFA
57		¹ H-RMN (dmso-d ₆ /400 MHz): 7,06 (m, 1H), 6,54 (m, 2H), 6,30 (m, 1H), 4,54 (m, 2H), 4,10 (m, 1H), 3,20 (s, 3H), 3,00 (m, 1H), 1,95 (m, 2H), 1,70 (m, 2H), 1,50 (m, 4H), 1,15 (m, 2H).	431,4	TBD	TFA
58		¹ H-RMN (CD ₃ OD/400 MHz): 7,10 (m, 1H), 6,89 (m, 1H), 6,71 (m, 1H), 6,38 (m, 1H), 4,75 (m, 2H), 4,31 (m, 1H), 3,20 (s, 3H), 3,10 (m, 1H), 2,10 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 1,65 (m, 2H), 1,28 (m, 2H).	431,4	TBD	TFA
59		¹ H-RMN (CD ₃ CN/400 MHz): 7,35 (m, 2H), 7,16 (m, 2H), 6,80 (m, 1H), 4,77 (m, 2H), 3,85 (m, 4H), 3,52 (m, 2H), 2,30 (m, 2H), 1,62 (m, 5H), 1,17 (m, 4H).	465,5	494/100	-
60		¹ H-RMN (CDCl ₃ /400 MHz): 7,35 (m, 1H), 7,18 (m, 3H), 6,70 (m, 1H), 4,87 (m, 2H), 3,59 (m, 2H), 2,28 (m, 4H), 2,04 (m, 2H), 1,70 (m, 3H), 1,44 (m, 2H).	412,5	101/105	-

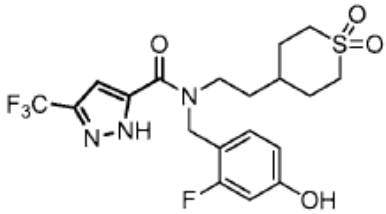
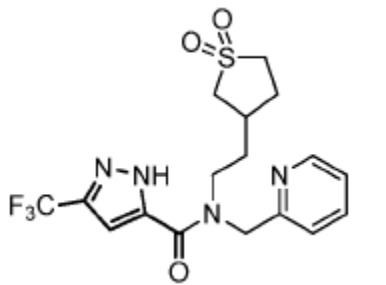
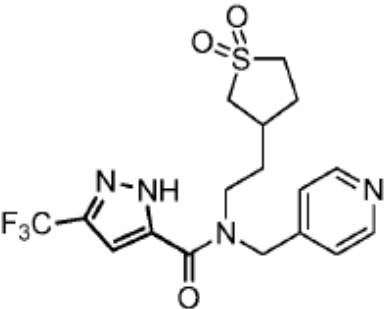
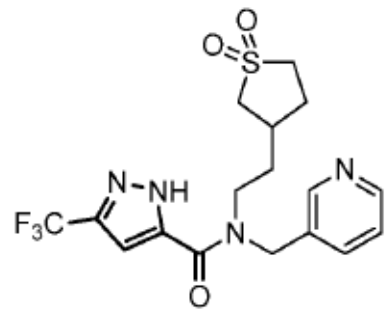
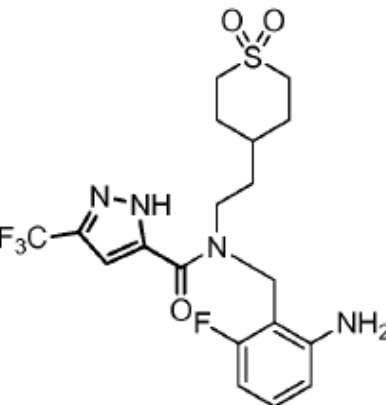
EJ.	Estructura	RMN	ES-MS (M ⁺ +1)	PKM ₂ AC50 (nM)/Resp. máx.* (%)	Nota [†]
61		¹ H-RMN (DMSO-d ₆ /400 MHz): 7,32 (m, 1H), 7,20 (m, 4H), 4,73 (m, 2H), 3,30 (m, 2H), 3,13 (m, 2H), 2,93 (s, 3H), 1,99 (m, 2H).	408,4	NA	-
62		¹ H-RMN (DMSO-d ₆ /400 MHz): 7,46 (m, 1H), 7,35 (m, 3H), 6,85 (m, 1H), 4,91 (m, 2H), 3,60 (m, 2H), 3,10 (m, 2H), 2,72 (m, 1H), 2,41 (m, 2H), 1,85 (m, 2H).	450,4	273/105	-
63		¹ H-RMN (CD ₃ OD/400 MHz): 7,36 (m, 2H), 7,15 (m, 2H), 6,85 (m, 1H), 4,92 (m, 2H), 3,50 (m, 2H), 3,12 (m, 2H), 3,00 (m, 1H), 2,71 (m, 2H), 2,24 (m, 2H), 1,85 (m, 2H).	434,4	240/87	-
64		¹ H-RMN (DMSO-d ₆ /400 MHz): 7,52 (m, 2H), 7,35 (m, 1H), 7,38 (m, 1H), 5,03 (m, 2H), 3,50 (m, 2H), 3,12 (m, 2H), 2,92 (m, 3H), 2,16 (m, 2H), 1,65 (m, 2H).	484,3	3.780/71	-
65		¹ H-RMN (CD ₃ OD/400 MHz): 7,47 (m, 1H), 7,37 (m, 3H), 6,80 (m, 1H), 4,97 (m, 2H), 3,90 (m, 2H), 3,42 (m, 2H), 3,12 (m, 2H), 1,33 (m, 3H).	424,3	NA	-

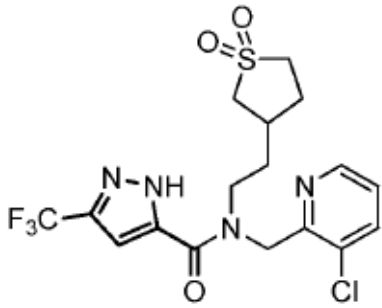
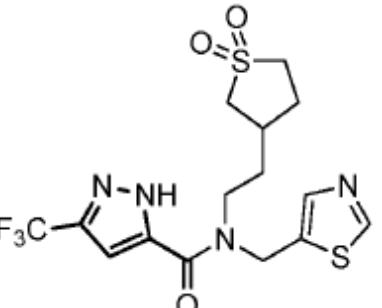
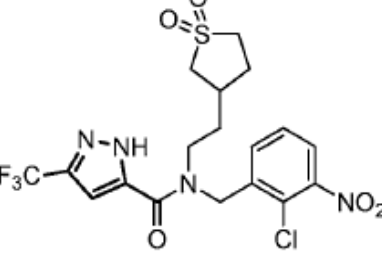
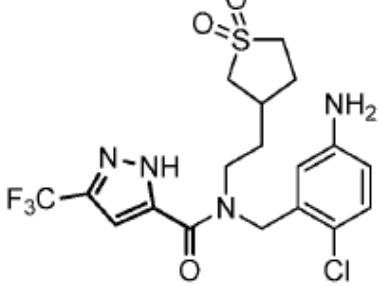
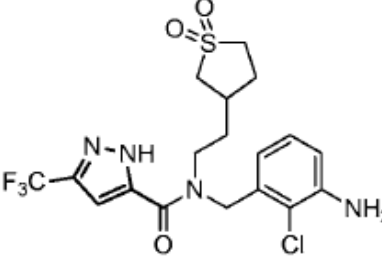
EJ.	Estructura	RMN	ES-MS (M ⁺ +1)	PKM ₂ AC50 (nM)/Resp. máx.* (%)	Nota [†]
66		¹ H-RMN (CD ₃ OD/400 MHz): 7,41 (m, 1H), 7,00 (m, 3H), 5,01 (m, 2H), 3,58 (m, 2H), 3,10 (m, 2H), 2,65 (m, 1H), 2,35 (m, 2H), 1,77 (m, 4H).	452,4	375/102	-
67		¹ H-RMN (CD ₃ OD/400 MHz): 7,39 (m, 1H), 7,02 (m, 3H), 6,90 (m, 1H), 4,80 (m, 2H), 3,60 (m, 3H), 3,20 (m, 3H), 2,99 (m, 2H), 2,30 (m, 3H).	434,4	1.626/95	-
68		¹ H-RMN (Acetona-d ₆ /400 MHz): 7,20 (m, 4H), 4,98 (d, 2H), 3,61 (m, 2H), 3,20 (m, 2H), 3,00 (m, 2H), 2,60 (m, 1H), 2,45 (m, 2H), 1,80 (m, 2H).	452,4	766/103	-
69		¹ H-RMN (Acetona-d ₆ /400 MHz): 7,00 (m, 4H), 4,90 (d, 2H), 3,61 (m, 2H), 3,20 (m, 2H), 3,00 (m, 2H), 2,60 (m, 1H), 2,45 (m, 2H), 1,80 (m, 2H).	452,4	1.835/74	-

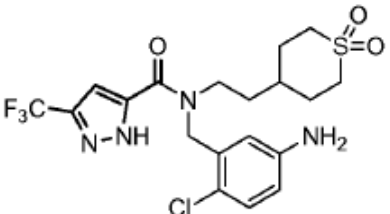
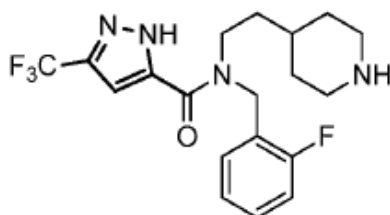
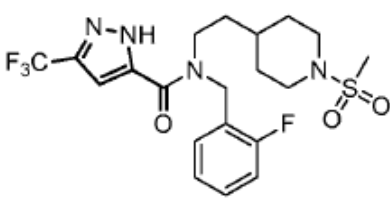
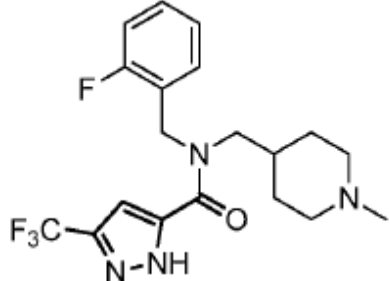
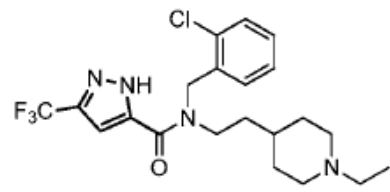
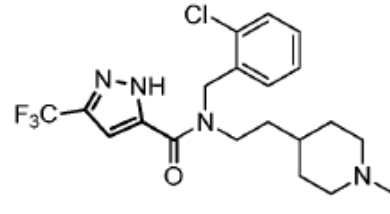
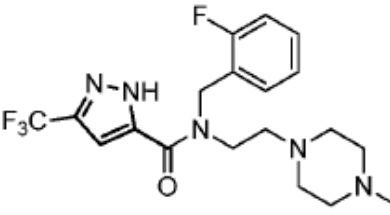
EJ.	Estructura	RMN	ES-MS (M ⁺ +1)	PKM ₂ AC50 (nM)/Resp. máx.* (%)	Nota [†]
70		¹ H-RMN (Acetona-d ₆ /400 MHz): 7,20 (m, 4H), 4,90 (d, 2H), 3,61 (m, 2H), 3,20 (m, 2H), 3,00 (m, 2H), 2,60 (m, 1H), 2,45 (m, 2H), 1,80 (m, 2H).	452,4	884/91	-
71		¹ H-RMN (Acetone-d ₆ /400 MHz): 7,30 (m, 2H), 7,18 (m, 2H), 7,00 (m, 1H), 4,90 (d, 2H), 3,61 (m, 2H), 3,00 (m, 4H), 2,25 (m, 1H), 2,15 (m, 2H), 1,87 (m, 2H).	434,4	10.200/71	-
72		¹ H-RMN (Acetona-d ₆ /400 MHz): 7,36 (m, 4H), 7,00 (m, 1H), 4,95 (d, 2H), 3,61 (m, 2H), 3,00 (m, 4H), 2,25 (m, 1H), 2,15 (m, 2H), 1,87 (m, 2H).	450,4	19.660/22	-
73		¹ H-RMN (Acetona-d ₆ /400 MHz): 7,41 (m, 4H), 6,80 (m, 1H), 4,95 (d, 2H), 3,61 (d, 2H), 2,60 (m, 4H), 1,99 (m, 1H), 1,61 (m, 2H), 1,30 (m, 4H).	432,4	1.343/79	-
74		¹ H-RMN (Acetona-d ₆ /400 MHz): 7,41 (m, 4H), 6,90 (m, 1H), 4,95 (d, 2H), 3,61 (d, 2H), 3,16 (m, 2H), 2,81 (m, 1H), 2,53 (m, 2H), 2,08 (m, 2H), 1,73 (m, 4H).	448,4	640/95	-

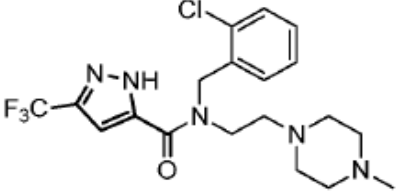
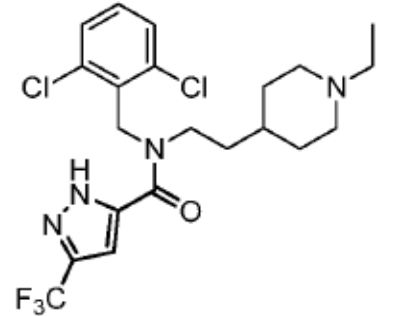
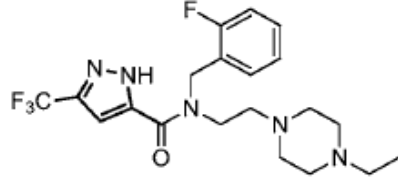
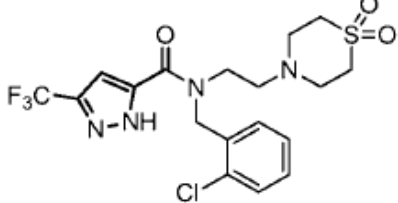
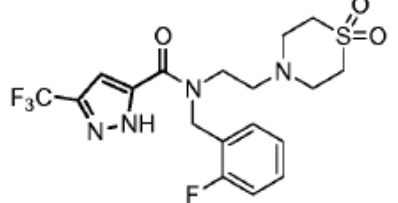
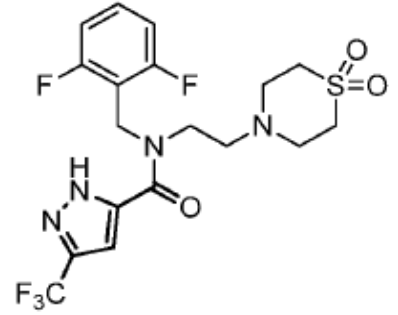
EJ.	Estructura	RMN	ES-MS (M ⁺ +1)	PKM ₂ AC50 (nM)/Resp. máx.* (%)	Nota [†]
75		¹ H-RMN (CD ₃ CN/400 MHz): 7,47 (m, 1H), 7,32 (m, 3H), 6,90 (m, 1H), 4,85 (m, 2H), 3,49 (m, 2H), 2,90 (m, 4H), 2,25 (m, 2H), 2,05 (m, 1H), 1,61 (m, 4H).	464,4	188/102	-
76		¹ H-RMN (CD ₃ CN/400 MHz): 7,15 (m, 1H), 6,80 (m, 1H), 6,60 (m, 2H), 4,72 (m, 2H), 3,50 (m, 2H), 3,19 (m, 2H), 2,95 (m, 1H), 2,55 (m, 1H), 2,35 (m, 2H), 1,80 (m, 3H).	450,4	54/93	-
77		¹ H-RMN (CD ₃ CN/400 MHz): 7,40 (m, 1H), 7,15 (m, 2H), 6,95 (m, 1H), 6,75 (m, 2H), 5,65 (s, 1H), 5,38 (s, 1H), 3,48 (m, 2H), 3,40 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 3,00 (m, 1H), 2,45 (m, 2H), 1,75 (m, 4H).	431,4	34.820/43	-
78		¹ H-RMN (CD ₃ CN/400 MHz): 7,47 (m, 2H), 7,18 (m, 2H), 6,90 (m, 1H), 4,85 (d, 2H), 3,59 (d, 2H), 2,90 (m, 4H), 2,05 (m, 1H), 2,70 (m, 6H).	448,4	485/102	-
79		¹ H-RMN (Acetona-d ₆ /400 MHz): 7,21 (m, 5H), 4,70 (d, 2H), 3,40 (d, 2H), 2,47 (m, 2H), 1,86 (m, 1H), 1,70 (m, 2H), 1,41 (m, 2H), 1,14 (m, 4H).	416,4	1.193/95	-
80		¹ H-RMN (Acetona-d ₆ /400MHz): 7,35 (m, 1H), 7,18 (m, 2H), 4,70 (d, 2H), 3,60 (d, 2H), 2,60 (m, 2H), 2,50 (m, 2H), 2,00 (m, 2H), 1,61 (m, 2H), 1,27 (m, 3H).	382,4	1.301/46	-

EJ.	Estructura	RMN	ES-MS (M ⁺ +1)	PKM ₂ AC50 (nM)/Resp. máx.* (%)	Nota [†]
81		¹ H-RMN (CD ₃ CN/400 MHz): 7,36 (m, 2H), 7,17 (m, 2H), 6,60 (m, 1H), 4,90 (d, 2H), 3,63 (d, 2H), 3,01 (m, 4H), 2,18 (m, 3H), 1,70 (m, 4H).	414,4	1.366/72	-
82		¹ H-RMN (Acetona-d ₆ /400 MHz): 7,35 (m, 2H), 7,15 (m, 2H), 6,55 (m, 1H), 4,90 (d, 2H), 3,60 (d, 2H), 2,60 (m, 4H), 2,00 (m, 2H), 1,60 (m, 2H), 1,25 (m, 3H).	426,4	1.372/74	-
83		¹ H-RMN (CD ₃ CN/400 MHz): 7,36 (m, 2H), 7,18 (m, 2H), 6,60 (m, 1H), 4,90 (d, 2H), 3,60 (d, 2H), 2,98 (m, 4H), 2,19 (m, 2H), 1,71 (m, 5H).	458,4	1.104/98	-
84		¹ H-RMN (ACN-d ₃ /400 MHz): 7,40 (m, 1H), 7,02 (m, 2H), 6,98 (m, 1H), 4,83 (m, 2H), 3,35 (m, 2H), 2,51 (m, 4H), 2,17 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 1,48 (m, 2H), 1,21 (m, 3H).	434,4	697/73	-
85		¹ H-RMN (CD ₃ CN/400 MHz): 7,36 (m, 2H), 7,05 (m, 3H), 5,00 (m, 2H), 3,60 (m, 2H), 2,99 (m, 4H), 2,90 (m, 2H), 1,68 (m, 5H), 2,98 (m, 4H).	466,4	64/100	-
86		¹ H-RMN (Acetona-d ₆ /400 MHz): 7,22 (m, 1H), 7,00 (m, 1H), 6,63 (m, 2H), 4,75 (m, 2H), 3,40 (m, 2H), 2,60 (m, 4H), 2,00 (m, 2H), 1,55 (m, 2H), 1,25 (m, 3H).	432,4	93/98	-

EJ.	Estructura	RMN	ES-MS (M ⁺ +1)	PKM ₂ AC50 (nM)/Resp. máx.* (%)	Nota [†]
87		¹ H-RMN (CD ₃ CN/400 MHz): 7,15 (m, 1H), 6,84 (m, 1H), 6,63 (m, 2H), 4,72 (m, 2H), 3,44 (m, 2H), 2,92 (m, 4H), 2,04 (m, 2H), 1,60 (m, 5H).	464,4	64/100	-
88		¹ H-RMN (CD ₃ OD/400 MHz): 8,77 (m, 1H), 7,98 (m, 1H), 7,60 (m, 2H), 6,97 (m, 1H), 5,00 (m, 2H), 3,60 (m, 2H), 3,20 (m, 2H), 2,40 (m, 2H), 1,84 (m, 3H).	417,4	3.600/96	-
89		¹ H-RMN (CD ₃ OD/400 MHz): 8,80 (m, 1H), 7,90 (m, 3H), 6,97 (m, 1H), 5,10 (m, 2H), 3,85 (m, 2H), 3,20 (m, 2H), 2,80 (m, 2H), 2,40 (m, 2H), 1,90 (m, 3H).	417,4	58.000/35	TFA
90		¹ H-RMN (CD ₃ OD/400 MHz): 8,70 (m, 2H), 8,27 (m, 1H), 7,91 (m, 1H), 4,84 (m, 2H), 3,64 (m, 2H), 3,10 (m, 2H), 2,65 (m, 1H), 2,30 (m, 2H), 1,80 (m, 4H).	417,4	52.000/24	TFA
91		¹ H-RMN (CD ₃ OD/400 MHz): 7,09 (m, 1H), 6,90 (m, 1H), 6,52 (m, 1H), 6,41 (m, 1H), 4,84 (m, 2H), 3,50 (m, 4H), 2,80 (m, 5H), 1,55 (m, 4H).	463,4	58/78	TFA

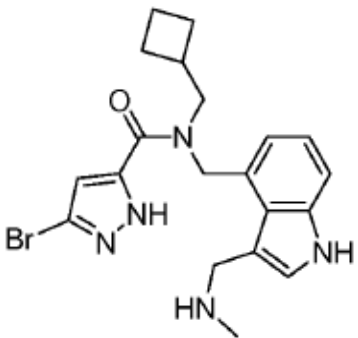
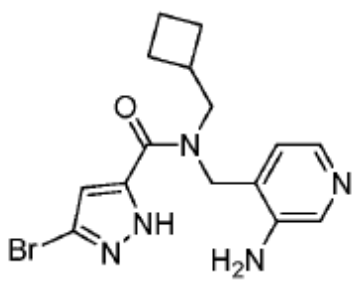
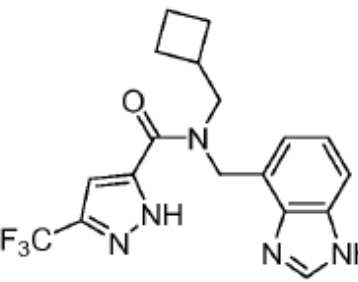
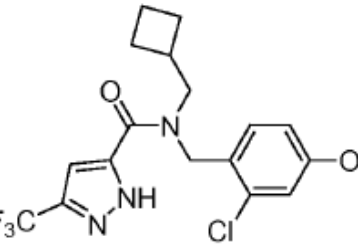
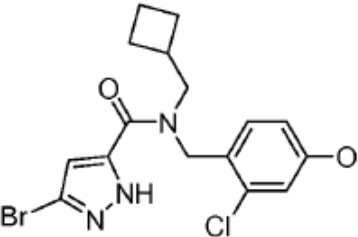
EJ.	Estructura	RMN	ES-MS (M ⁺ +1)	PKM ₂ AC50 (nM)/Resp. máx.* (%)	Nota [†]
92		¹ H-RMN (Acetona-d ₆ /400 MHz): 8,50 (m, 1H), 7,92 (m, 1H), 7,42 (m, 2H), 6,76 (m, 1H), 5,11 (m, 2H), 3,64 (m, 2H), 3,10 (m, 2H), 2,65 (m, 1H), 2,30 (m, 2H), 1,80 (m, 4H).	451,4	1.290/74	TFA
93		¹ H-RMN (Acetona-d ₆ /400 MHz): 8,94 (m, 1H), 7,90 (m, 1H), 7,05 (m, 1H), 5,10 (m, 2H), 3,75 (m, 2H), 3,20 (m, 2H), 2,90 (m, 1H), 2,70 (m, 1H), 2,40 (m, 2H), 1,80 (m, 3H).	423,6	49.000/26	-
94		¹ H-RMN (CDCl ₃ /400 MHz): 7,83 (m, 1H), 7,46 (m, 2H), 6,50 (m, 1H), 5,10 (m, 2H), 3,60 (m, 2H), 3,20 (m, 2H), 3,00 (m, 1H), 2,90 (m, 1H), 2,70 (m, 1H), 2,40 (m, 2H), 1,88 (m, 3H).	495,4	2.380/69	-
95		¹ H-RMN (CD ₃ CN/400 MHz): 7,17 (m, 1H), 6,64 (m, 2H), 6,52 (m, 1H), 4,62 (m, 2H), 3,49 (m, 1H), 3,30 (m, 1H), 3,10 (m, 2H), 2,90 (m, 1H), 2,70 (m, 1H), 2,20 (m, 2H), 1,73 (m, 3H).	465,4	TBD	TFA
96		¹ H-RMN (CD ₃ CN/400 MHz): 7,06 (m, 1H), 6,80 (m, 1H), 6,56 (m, 1H), 6,47 (m, 1H), 4,77 (m, 2H), 3,50 (m, 2H), 3,10 (m, 2H), 2,90 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,60 (m, 1H), 2,30 (m, 2H), 1,80 (m, 3H).	465,4	TDB	TFA

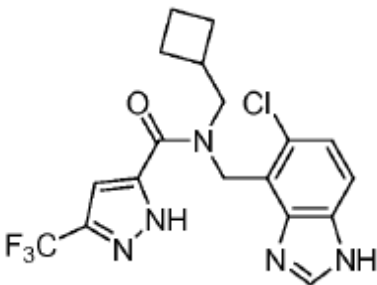
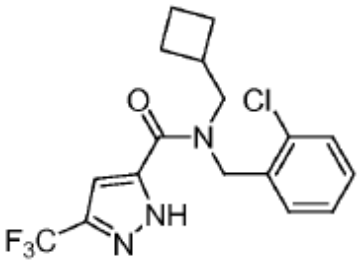
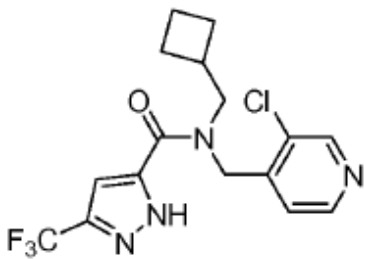
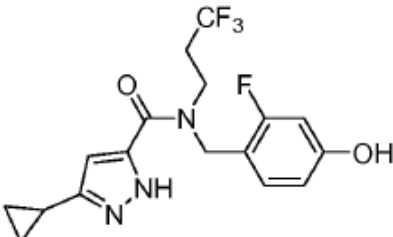
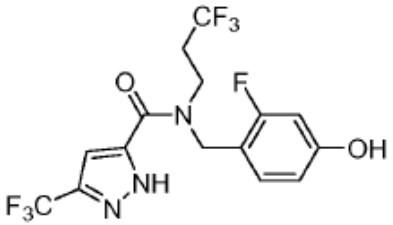
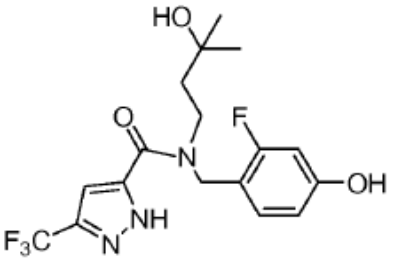
EJ.	Estructura	RMN	ES-MS (M ⁺ +1)	PKM ₂ AC50 (nM)/Resp. máx.* (%)	Nota [†]
97		¹ H-RMN (CD ₃ CN/400 MHz): 7,96 (m, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,10 (m, 1H), 5,34 (m, 2H), 4,10 (m, 2H), 3,59 (m, 4H), 2,50 (m, 2H), 2,17 (m, 5H).	479,4	TDB	TFA
98		¹ H-RMN (Acetona-d ₆ /400 MHz): 7,37 (m, 2H), 7,13 (m, 2H), 7,00 (m, 1H), 5,00 (m, 2H), 3,62 (m, 4H), 3,00 (m, 2H), 1,55 (m, 7H).	399,4	2.050/56	TFA
99		¹ H-RMN (CDCl ₃ /400 MHz): 7,35 (m, 2H), 7,16 (m, 2H), 6,66 (m, 1H), 4,87 (m, 2H), 3,77 (m, 2H), 3,53 (m, 2H), 2,74 (s, 3H), 2,61 (m, 2H), 1,60 (m, 4H), 1,36 (m, 3H).	477,5	110/100	-
100		¹ H-RMN (DMSO-d ₆ /400 MHz): 9,32 (m, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,20 (m, 3H), 6,94 (m, 1H), 4,80 (m, 2H), 3,40 (m, 4H), 2,90 (m, 5H), 1,90 (m, 3H), 1,40 (m, 2H).	399,5	101.000/29	TFA
101		¹ H-RMN (DMSO-d ₆ /400 MHz): 7,92 (m, 1H), 7,72 (m, 2H), 7,60 (m, 1H), 7,51 (m, 2H), 5,00 (m, 2H), 4,65 (m, 2H), 4,40 (m, 4H), 3,20 (m, 1H).	365,4	1.856/96	TFA
102		¹ H-RMN (CD ₃ OD/400 MHz): 7,45 (m, 1H), 7,32 (m, 4H), 5,05 (m, 2H), 3,80 (m, 2H), 2,95 (m, 4H), 2,55 (m, 5H), 1,62 (m, 5H).	441,5	767/71	TFA
103		¹ H-RMN (CD ₃ OD/400 MHz): 7,34 (m, 2H), 7,14 (m, 2H), 6,80 (m, 1H), 4,94 (m, 2H), 3,74 (m, 2H), 3,31 (m, 4H), 3,12 (m, 4H), 2,85 (m, 5H).	414,5	37.000/42	2TF A

EJ.	Estructura	RMN	ES-MS (M ⁺ +1)	PKM ₂ AC50 (nM)/Resp. máx.* (%)	Nota [†]
104		¹ H-RMN (CD ₃ OD/400 MHz): 7,45 (m, 1H), 7,32 (m, 3H), 6,80 (m, 1H), 5,00 (m, 2H), 3,76 (m, 4H), 3,38 (m, 4H), 2,96 (m, 2H), 2,88 (m, 5H).	430,3	17.000/63	2TF A
105		¹ H-RMN (CD ₃ OD/400 MHz): 7,46 (d, 2H), 7,36 (t, 1H), 7,05 (m, 1H), 5,22 (m, 2H), 3,50 (m, 2H), 3,35 (m, 2H), 3,11 (m, 2H), 2,81 (m, 2H), 1,95 (m, 2H), 1,45 (m, 4H), 1,30 (m, 6H).	477,4	3268/71	TFA
106		¹ H-RMN (Acetona-d ₆ /400 MHz): 7,37 (m, 2H), 7,16 (m, 3H), 5,00 (m, 2H), 3,90 (m, 2H), 3,60 (m, 6H), 3,25 (m, 6H), 1,34 (m, 3H).	428,5	6.300/115	2TF A
107		¹ H-RMN (CD ₃ OD/400 MHz): 7,45 (m, 1H), 7,34 (m, 3H), 6,80 (m, 1H), 5,01 (m, 2H), 3,78 (m, 2H), 3,47 (m, 2H), 3,28 (m, 2H), 3,04 (m, 2H), 2,91 (m, 4H).	465,4	873/65	TFA
108		¹ H-RMN (CD ₃ OD/400 MHz): 7,40 (m, 2H), 7,20 (m, 3H), 5,00 (m, 2H), 3,65 (m, 2H), 3,50 (m, 2H), 3,40 (m, 2H), 3,25 (m, 2H), 3,00 (m, 4H).	449,4	7.800/92	TFA
109		¹ H-RMN (CD ₃ OD/400 MHz): 7,40 (m, 1H), 7,10 (m, 3H), 5,05 (m, 2H), 3,65 (m, 2H), 3,45 (m, 2H), 3,25 (m, 2H), 3,00 (m, 6H).	467,4	4.200/94	TFA

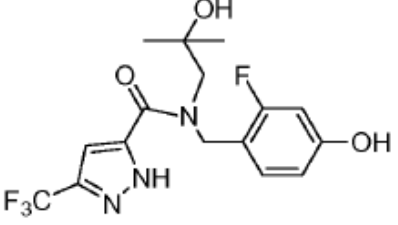
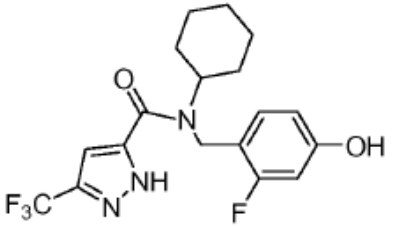
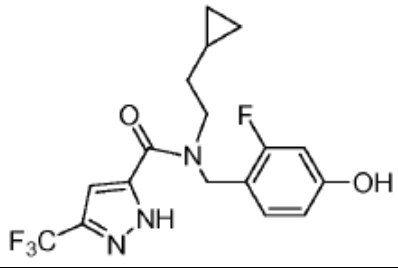
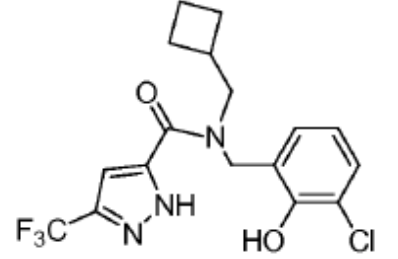
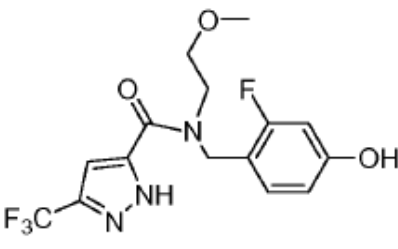
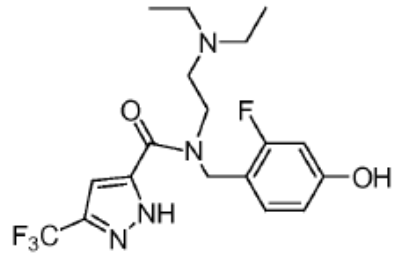
EJ.	Estructura	RMN	ES-MS (M ⁺ +1)	PKM ₂ AC50 (nM)/Resp. máx.* (%)	Nota [†]
110		¹ H-RMN (Acetona-d ₆ /400 MHz): 7,52 (m, 2H), 7,43 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 5,20 (m, 2H), 3,60 (m, 2H), 3,00 (m, 10H).	499,3	1.644/84	TFA
111		¹ H-RMN (Acetona-d ₆ /400 MHz): 7,28 (m, 4H), 5,08 (m, 2H), 3,91 (m, 2H), 3,60 (m, 2H), 3,16 (m, 8H).	467,4	13.100/64	TFA
112		¹ H-RMN (Acetona-d ₆ /400 MHz): 7,58 (m, 1H), 7,40 (m, 2H), 6,78 (m, 1H), 5,04 (m, 2H), 3,90 (m, 2H), 3,71 (m, 2H), 3,47 (m, 4H), 3,14 (m, 4H).	446,4	1.066/91	2TF A
113		¹ H-RMN (CD ₃ OD/400 MHz): δ 7,30 (m, 1H), 7,02 (m, 2H), 6,95 (m, 1H), 4,78 (m, 2H), 3,57 (m, 2H), 2,65 (m, 1H), 2,02 (m, 2H), 1,78 (m, 4H).	418,0	77.000/21	-
114		¹ H-RMN (CD ₃ OD/400 MHz): δ 7,20 (m, 1H), 6,95 (m, 2H), 6,55 (m, 1H), 5,60 (d, 2H), 4,70 (m, 2H), 3,57 (m, 2H), 2,60 (m, 1H), 2,02-1,80 (m, 6H).	448,0	TBD	-
115		¹ H-RMN (CD ₃ OD/400 MHz): δ 7,30 (m, 1H), 7,05 (m, 2H), 6,55 (m, 1H), 4,95 (d, 2H), 3,60 (m, 2H), 2,80 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 2,00 (m, 5H), 1,80 (m, 5H), 1,00 (t, 3H).	437,1	98/104	TFA

EJ.	Estructura	RMN	ES-MS (M ⁺ +1)	PKM ₂ AC50 (nM)/Resp. máx.* (%)	Nota [†]
116		¹ H-RMN (CD ₃ OD/400 MHz): 8,50 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 7,43 (m, 1H), 6,55 (m, 1H), 4,88 (m, 2H), 3,60 (m, 2H), 2,66 (m, 1H), 2,10-1,20 (m, 6H).	323,4	38.000/NA	TFA
117		¹ H-RMN (CD ₃ OD/400 MHz): 8,44 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 7,43 (m, 1H), 6,60 (m, 1H), 4,74 (m, 2H), 3,70 (m, 2H), 2,66 (m, 1H), 2,10-1,20 (m, 6H).	339,5	NA/NA	TFA
118		¹ H-RMN (CD ₃ OD/400 MHz): 11,4(s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,21 (t, 1H), 6,60-7,13(m, 1H), 4,90 (m, 2H), 3,75 (m, 2H), 2,87 (s, 6H), 2,71 (m, 1H), 2,10-1,50 (m, 6H).	400,4	7.000/100	TFA
119		¹ H-RMN (CD ₃ OD/400 MHz): 8,20 (m, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,10 (m, 1H), 6,32-6,58(m, 1H), 5,00 (s, 2H), 3,52 (m, 2H), 2,60 (m, 1H), 2,00-1,50 (m, 6H).	344,4	2.933/100	-
120		¹ H-RMN (CD ₃ OD/400 MHz): 8,20 (m, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,11 (m, 1H), 6,43-6,67(m, 1H), 5,05 (s, 2H), 3,54 (m, 2H), 2,61 (m, 1H), 2,00-1,50 (m, 6H).	388,4/390,4	1.335/100	-

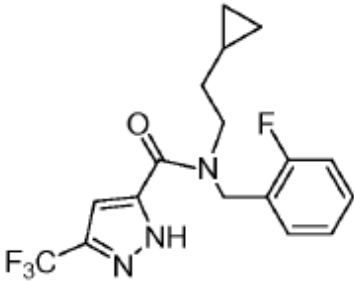
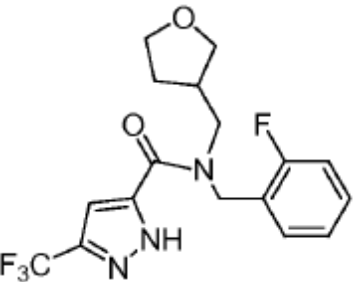
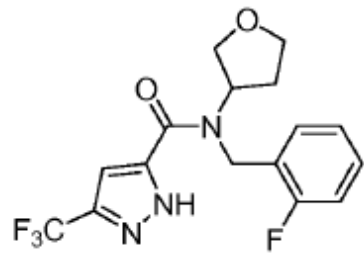
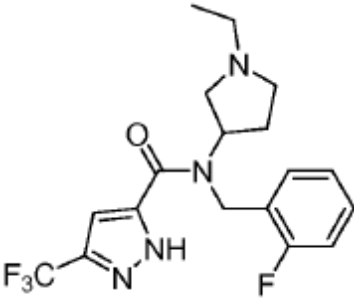
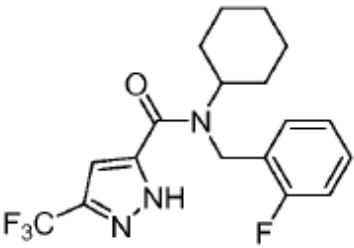
EJ.	Estructura	RMN	ES-MS (M ⁺ +1)	PKM ₂ AC50 (nM)/Resp. máx.* (%)	Nota [†]
121		¹ H-RMN (CD ₃ OD/400 MHz): 11,2(s, 1H), 7,52 (nd, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,21 (t, 1H), 6,60-7,13(m, 1H), 5,03 (bs, 2H), 3,80 (m, 2H), 2,73 (s, 6H), 2,71 (m, 1H), 2,10-1,50 (m, 6H).		23.000/NA	TFA
122		¹ H-RMN CD ₃ OD/400 MHz): 7,96(m, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,00 (m, 1H), 6,67-6,24 (m, 1H), 4,63 (m, 2H), 3,61 (m, 2H), 2,61 (m, 1H), 2,10-1,50 (m, 6H).		NA/NA	NA/NA -
123		¹ H-RMN (CD ₃ OD/400 MHz): 8,20 (m, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,29 (m, 1H), 7,14 (m, 1H), 6,43-6,67(m, 1H), 5,03 (s, 2H), 3,54 (m, 2H), 2,61 (m, 1H), 2,00-1,50 (m, 6H).		828/100	-
124		¹ H-RMN (CD ₃ OD/400 MHz): 7,08 (m, 1H), 7,00 -6,60(m, 3H), 4,80 (m, 2H), 3,51 (m, 2H), 2,65 (m, 1H), 2,10-1,50 (m, 6H).		21/100	-
125		¹ H-RMN (CD ₃ OD/400 MHz): 7,08 (m, 1H), 6,83(m, 1H), 6,71(m, 1H), 6,63-6,36(m, 1H), 4,74 (m, 2H), 3,46 (m, 2H), 2,64 (m, 1H), 2,10-1,50 (m, 6H).		35/100	-

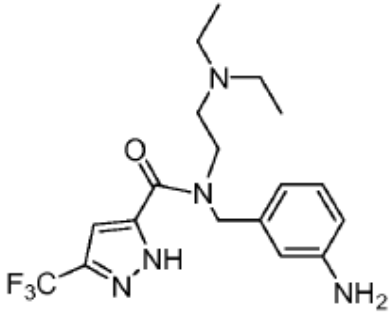
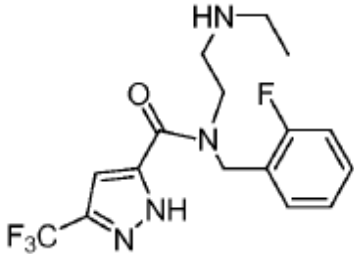
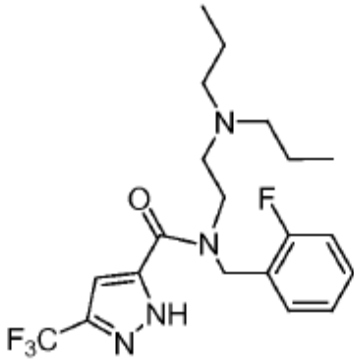
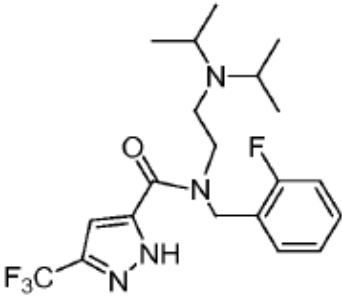
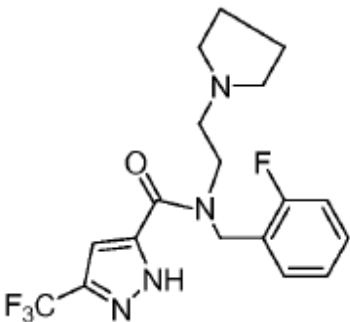
EJ.	Estructura	RMN	ES-MS (M ⁺ +1)	PKM ₂ AC50 (nM)/Resp. máx.* (%)	Nota [†]
126		¹ H-RMN (CD ₃ OD/400 MHz): 9,00-8,40 (m, 1H), 7,75-7,35 (m, 2H), 6,98 (m, 1H), 5,18 (s, 2H), 3,56 (m, 2H), 2,65 (m, 1H), 2,10-1,50 (m, 6H).		NA/NA	-
127		¹ H-RMN (CD ₃ OD/400 MHz): 7,44 (m, 1H), 7,32 (m, 4H), 4,86 (m, 2H), 3,58 (m, 2H), 2,65 (m, 1H), 2,10-1,50 (m, 6H).		258/100	-
128		¹ H-RMN (CD ₃ OD/400 MHz): 8,56 (s, 1H), 8,45 (m, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,04 (m, 1H), 4,88 (m, 2H), 3,70 (m, 2H), 2,68 (m, 1H), 2,10-1,50 (m, 6H).		9.300/75	-
129		¹ H-RMN (CD ₃ OD/400 MHz): rotámetros 7,22+7,11 (t, 1H), 6,55 (m, 2H), 6,31+6,27 (s, 1H), 4,98+4,70 (s, 2H), 3,98+3,58 (m, 2H), 2,59+2,42 (m, 2H), 1,94 (m, 1H), 0,99 (m, 2H), 0,73 (m, 2H).		10.500/NA	-
130		¹ H-RMN (CD ₃ OD/400 MHz): 7,08 (m, 2H), 6,61 (d, 1H), 6,56 (dd, 1H), 4,80 (m, 2H), 3,65 (m, 2H), 2,48 (m, 1H).		1000/100	-
131		¹ H-RMN (CD ₃ OD/400 MHz): 7,14 (m, 2H), 6,60 (m, 1H), 6,54 (d, 1H), 4,73 (m, 2H), 3,57 (m, 2H), 1,77 (m, 2H), 1,17 (s, 3H), 1,13 (s, 3H).		23.000/NA	-

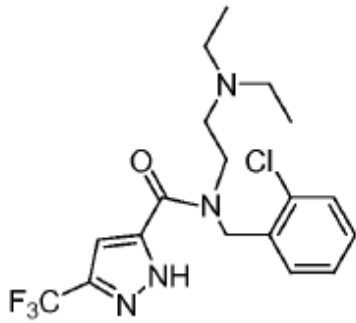
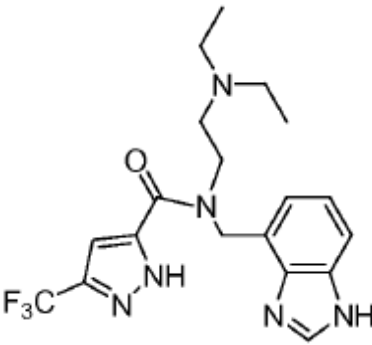
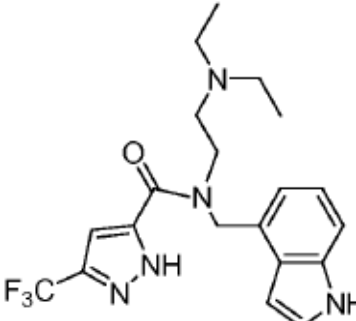
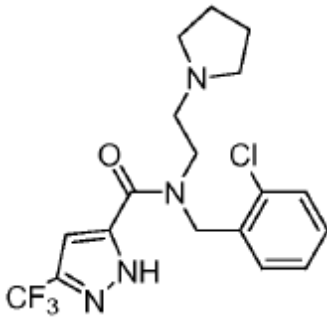
EJ.	Estructura	RMN	ES-MS (M ⁺ +1)	PKM ₂ AC50 (nM)/Resp. máx.* (%)	Nota [†]
132		¹ H-RMN (CD ₃ OD/400 MHz): 7,07 (t, 1H), 6,59(d, 1H), 6,52(dd, 1H), 4,67(s, 2H), 4,54 (m, 1H), 2,00-1,50 (m, 8H).		213/100	-
133		¹ H-RMN (CD ₃ OD/400 MHz): 7,08 (m, 1H), 6,84(m, 1H), 6,63(d, 1H), 6,58(dd, 1H), 4,82 (m, 2H), 3,73 (m, 2H), 3,11 (m, 2H).		1.270/100	TFA
134		¹ H-RMN (CD ₃ OD/400 MHz): 7,15-6,55(m, 4H), 4,73 (m, 2H), 3,51 (m, 2H), 2,65 (m, 1H), 2,10-1,50 (m, 6H).		1.075/100	-
135		¹ H-RMN (d ₆ DMSO/400 MHz): 11,2(s, 1H), 7,33 (m, 3H), 7,06 (t, 1H), 6,88 (d, 1H), 6,52(m, 1H), 6,42(s, 1H), 5,05 (s, 1H), 4,84(d, 1H), 3,54 (m, 1H), 1,94 (m, 2H), 1,68 (m, 2H), 1,53 (m, 2H).		68/100	TFA
136		¹ H-RMN (CD ₃ OD/400 MHz): 7,10-6,55(m, 4H), 4,79 (s, 1H), 3,98(s, 1H), 3,59 (m, 1H), 2,65 (m, 2H), 2,10-1,50 (m, 6H).		380/100	-
137		¹ H-RMN (CD ₃ OD/400 MHz): 7,30-6,75 (m, 2H), 6,60(d, 1H), 6,53(d, 1H), 4,77 (s, 2H), 3,74 (m, 2H), 3,59 (m, 2H).		6.200/70	-

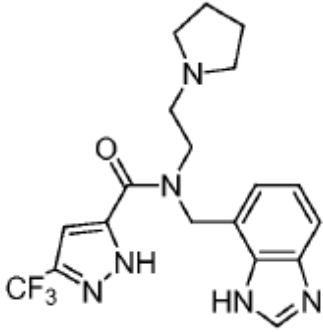
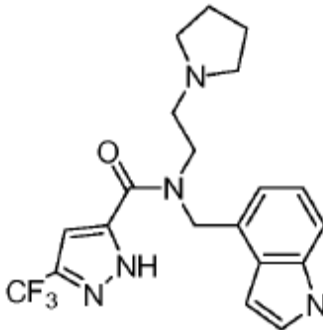
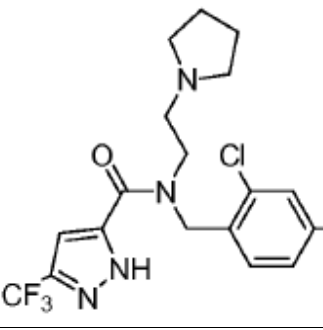
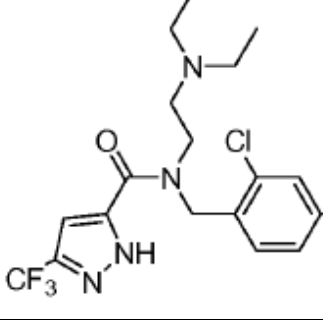
EJ.	Estructura	RMN	ES-MS (M ⁺ +1)	PKM ₂ AC50 (nM)/Resp. máx.* (%)	Nota [†]
138		¹ H-RMN (CD ₃ OD/400 MHz): 7,30-6,75 (m, 2H), 6,60(d, 1H), 6,53(d, 1H), 4,90 (m, 2H), 3,74 (m, 2H), 1,23 (m, 6H).		NA/NA	-
139		¹ H-RMN (CD ₃ OD/400 MHz): 7,11 (m, 1H), 6,86(m, 1H), 6,57(d, 1H), 6,51(d, 1H), 4,70(s, 2H), 4,10 (m, 1H), 1,77(m, 5H), 1,58(m, 4H), 1,44-1,04(m, 4H).		152/100	-
140		¹ H-RMN (CD ₃ OD/400 MHz): rotámeros 7,24+7,04 (t, 1H), 6,94+6,81(s, 1H), 6,60(d, 1H), 6,53(dd, 1H), 4,76+4,72 (s, 2H), 3,59+3,50 (m, 2H), 1,48(q, 2), 0,67+0,53 (m, 2H), 0,41(m, 2H), 0,01(m, 2H).		32/100	-
141		¹ H-RMN (CD ₃ OD/400 MHz): 8,20-6,60(m, 4H), 4,81-4,45 (m, 2H), 3,61(m, 1H), 3,22 (m, 1H), 2,65 (m, 1H), 2,10-1,50 (m, 6H).		6.500/100	-
142		¹ H-RMN (CD ₃ OD/400 MHz): 7,30-6,75 (m, 2H), 6,59(d, 1H), 6,53(dd, 1H), 4,76 (s, 2H), 3,63 (m, 4H), 3,31 (s, 3H).		1.190/100	-
143		¹ H-RMN (CD ₃ OD/400 MHz): 7,15(nt, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,65(d, 1H), 6,59(dd, 1H), 4,91 (s, 2H), 3,80(m, 2H), 3,25 (m, 6H), 1,30 (t, 6H).		108/100	TFA

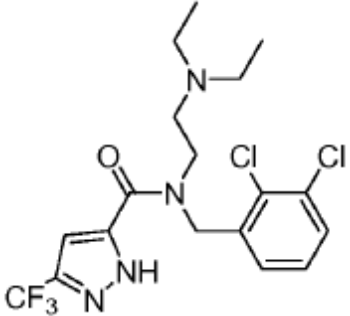
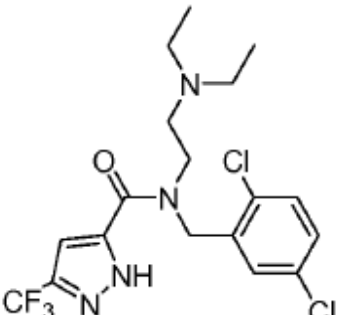
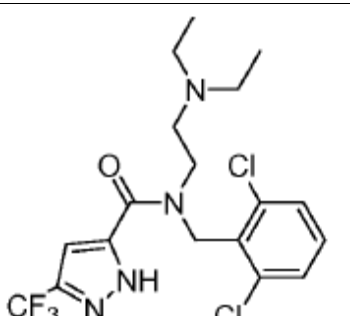
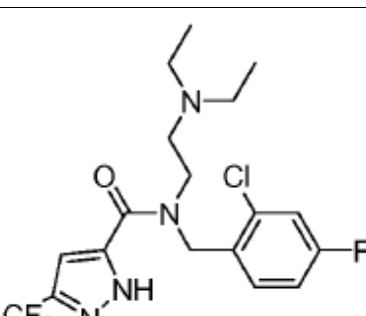
EJ.	Estructura	RMN	ES-MS (M ⁺ +1)	PKM ₂ AC50 (nM)/Resp. máx.* (%)	Nota [†]
144		¹ H-RMN (CD ₃ OD/400 MHz): 9,38(s, 1H), 7,78(d, 1H), 7,67(s, 1H), 7,60(t, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,08(s, 1H), 6,32(s, 1H), 5,06(s, 2H).		25.000/NA	TFA
145		¹ H-RMN (CD ₃ OD/400 MHz): 7,50-6,95(m, 4H), 4,81(s, 2H), 4,26(s, 2H), 3,82(m, 2H), 2,72(m, 1H), 2,10-1,50(m, 6H).		25.500/NA	TFA
146		¹ H-RMN (CD ₃ OD/400 MHz): 9,48(m, 1H), 7,63(t, 1H), 7,40-7,00(m, 3H), 6,62(m, 1H), 4,49(m, 2H), 4,26(m, 2H).	385,5	NA/NA	TFA
147		¹ H-RMN (CD ₃ OD/400 MHz): 7,00(m, 1H), 6,27(m, 2H), 4,69(s, 2H), 4,48(s, 2H), 3,56(m, 2H), 2,68(m, 1H), 2,10-1,50(m, 6H).	358,4	NA/NA	-
148		¹ H-RMN (CD ₃ OD/400 MHz): 7,36(m, 2H), 7,19(m, 2H), 6,87(s, 1H), 4,99(m, 2H), 3,86(m, 2H), 3,30 (m, 6H), 1,31 (t, 6H).	387,5	505/100	TFA

EJ.	Estructura	RMN	ES-MS (M ⁺ +1)	PKM ₂ AC50 (nM)/Resp. máx.* (%)	Nota [†]
149		¹ H-RMN (CD ₃ OD/400 MHz): 7,46-7,06(m, 4H), 7,00-6,73(m, 1H), 4,90(m, 2H), 3,65(m, 2H), 1,51(q, 2H), 0,62(m, 1H), 0,42(m, 2H), 0,02 (m, 2H).	356,5	1.995/100	-
150		¹ H-RMN (CD ₃ OD/400 MHz): 7,46-6,70(m, 5H), 4,92(m, 2H), 3,96-3,42(m, 6H), 2,68(m, 1H), 2,02(m, 1H), 1,62(m, 1H).	372,4	16.000/68	-
151		¹ H-RMN (CD ₃ OD/400 MHz): 7,39-7,09(m, 5H), 4,87(m, 2H), 4,00(m, 1H), 3,80(m, 2H), 3,67(m, 1H), 3,29(m, 1H), 2,30(m, 1H), 2,06(m, 1H).	358,4	NA/NA	-
152		¹ H-RMN (CD ₃ OD/400 MHz): 7,39(m, 2H), 7,25(t, 1H), 7,17(t, 1H), 6,92(m, 1H), 5,02(m, 2H), 4,34(m, 1H), 3,96(d, 1H), 3,86(t, 1H), 3,70-3,40(m, 1H), 3,28(m, 1H), 2,32(m, 2H), 1,36(t, 3H).	385,5	13.500/68	TFA
153		¹ H-RMN (CD ₃ OD/400 MHz): 7,32 (m, 2H), 7,10(m, 2H), 6,98-6,51(m, 1H), 4,81(s, 2H), 4,40-4,00 (m, 1H), 1,79(m, 4H), 1,70-1,04(m, 6H).	370,5	19.000/5,7	-

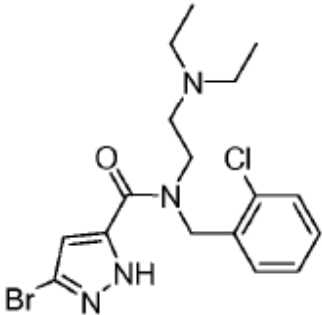
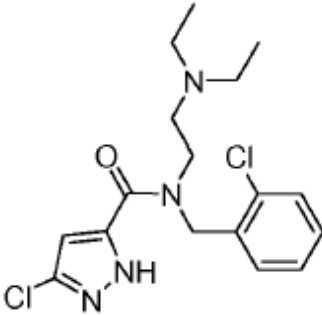
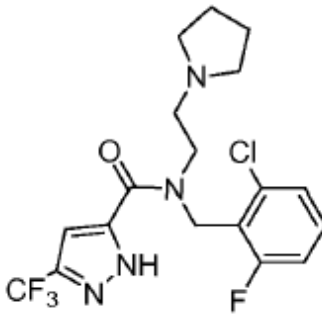
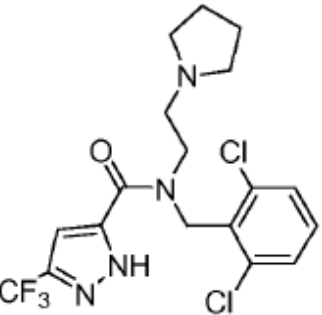
EJ.	Estructura	RMN	ES-MS (M ⁺ +1)	PKM ₂ AC50 (nM)/Resp. máx.* (%)	Nota [†]
154		¹ H-RMN (CD ₃ OD/400 MHz): 7,54-6,72(m, 5H), 5,04(s, 2H), 3,86(m, 2H), 3,35 (m, 6H), 1,33 (t, 6H).	384,5	1.430/100	TFA
155		¹ H-RMN (CD ₃ OD/400 MHz): 7,35(m, 2H), 7,19(m, 2H), 6,81(s, 1H), 5,03(s, 2H), 3,81(m, 2H), 3,26 (m, 2H), 3,10(q, 2H), 1,32 (t, 3H).	359,4	2.150/100	TFA
156		¹ H-RMN (CD ₃ OD/400 MHz): 7,66(m, 1H), 7,53(m, 1H), 7,27(m, 2H), 6,93(s, 1H), 4,56(s, 2H), 3,92(m, 2H), 3,51(m, 4H), 3,27(m, 2H), 1,91(m, 2H), 1,65(m, 2H), 1,05(t, 3H), 0,89 (t, 3H).	415,5	NA/NA	TFA
157		¹ H-RMN (CD ₃ OD/400 MHz): 7,41(m, 2H), 7,23(m, 2H), 6,96(s, 1H), 5,10(s, 2H), 3,78(m, 4H), 3,24 (t, 2H), 1,34 (s, 12H).	415,5	NA/NA	TFA
158		¹ H-RMN (CD ₃ OD/400 MHz): 7,34(m, 2H), 7,19(m, 2H), 6,81(s, 1H), 5,03(s, 2H), 4,20-3,40(m, 6H), 3,15 (m, 2H), 2,10 (m, 4H).	385,4	265/100	TFA

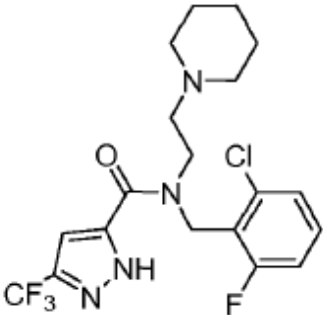
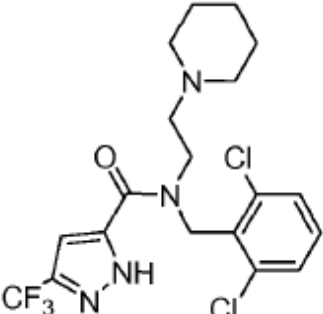
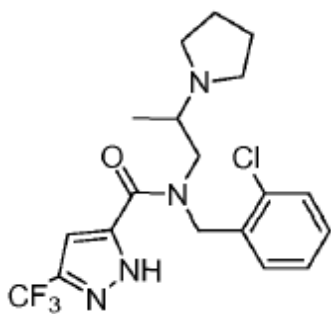
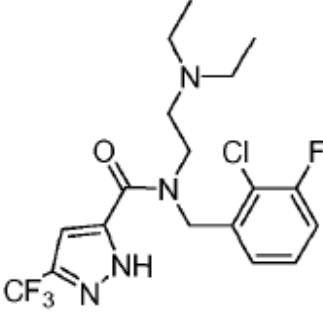
EJ.	Estructura	RMN	ES-MS (M ⁺ +1)	PKM ₂ AC50 (nM)/Resp. máx.* (%)	Nota [†]
159		¹ H-RMN (CD ₃ OD/400 MHz): 7,49(m, 1H), 7,39(m, 3H), 6,72(s, 1H), 5,07(s, 2H), 3,89(m, 2H), 3,31 (m, 6H), 1,32 (t, 6H).	403,4	73/100	TFA
160		¹ H-RMN (CD ₃ OD/400 MHz): 9,24(m, 1H), 7,80(d, 1H), 7,61(t, 1H), 7,47(m, 1H), 7,33-6,72(m, 1H), 5,39(m, 2H), 3,94(m, 2H), 3,41 (m, 6H), 1,33 (t, 6H).	409,5	825/100	TFA
161		¹ H-RMN (CD ₃ OD/400 MHz): 7,45(d, 1H), 7,33(nd, 1H), 7,17(t, 1H), 7,00(d, 1H), 6,94(s, 1H), 6,37(m, 1H), 5,24(m, 2H), 3,88(m, 2H), 3,20-2,90 (m, 6H), 1,18 (t, 6H).	408,5	76/100	TFA
162		¹ H-RMN (CD ₃ OD/400 MHz): 7,52-7,22(m, 5H), 5,03(s, 2H), 3,85(m, 4H), 3,45(m, 2H), 3,13 (m, 2H), 2,10 (m, 4H).	401,4	107/100	TFA

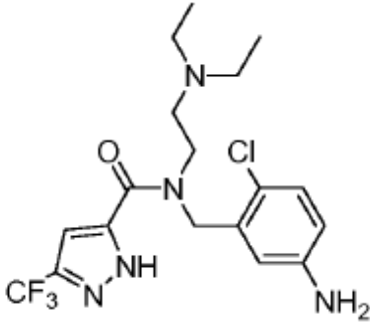
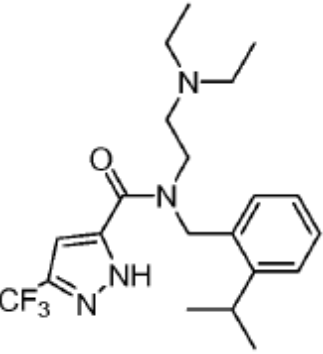
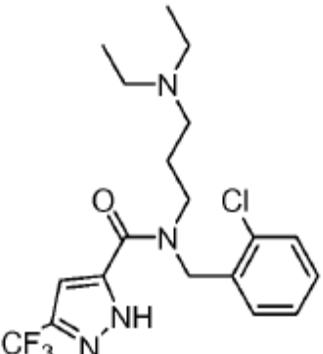
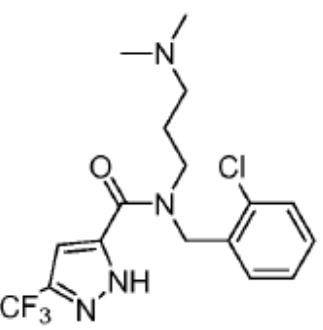
EJ.	Estructura	RMN	ES-MS (M ⁺ +1)	PKM ₂ AC50 (nM)/Resp. máx.* (%)	Nota [†]
163		¹ H-RMN (CD ₃ OD/400 MHz): 9,34(s, 1H), 7,79(d, 1H), 7,60(t, 1H), 7,44(m, 1H), 7,33-6,72(m, 1H), 5,38(m, 2H), 4,30-3,40(m, 6H), 3,17 (m, 2H), 2,09 (m, 4H).	407,4	1.085/100	TFA
164		¹ H-RMN (CD ₃ OD/400 MHz): 7,41(d, 1H), 7,31(nd, 1H), 7,14(t, 1H), 6,92(d, 1H), 6,78(s, 1H), 6,39(m, 1H), 5,20(s, 2H), 3,86(m, 2H), 3,70(m, 2H), 3,29(m, 2H), 3,01 (m, 2H), 2,02(m, 4H).	406,4	113/100	TFA
165		¹ H-RMN (CD ₃ OD/400 MHz): 7,55(m, 1H), 7,37(m, 1H), 7,29(d, 1H), 5,02(s, 2H), 3,83(m, 4H), 3,46(m, 2H), 3,15 (m, 2H), 2,10 (m, 4H).	435,4+437,4	45.000/50	TFA
166		¹ H-RMN (CD ₃ OD/400 MHz): 7,56(s, 1H), 7,36(m, 2H), 7,29-6,60(m, 1H), 5,04(s, 2H), 3,84(m, 2H), 3,32(m, 6H), 1,32(t, 6H).	437,4+439,4	NA/NA	TFA

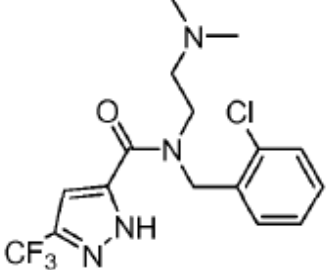
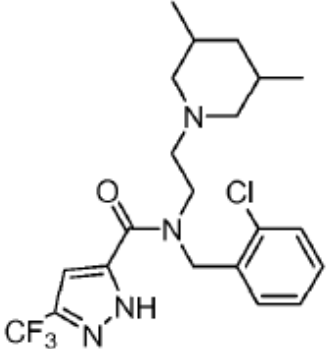
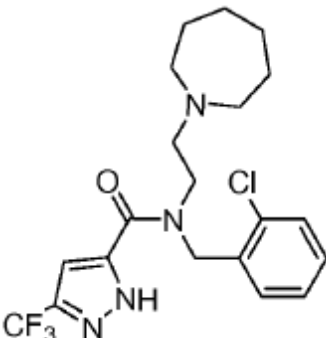
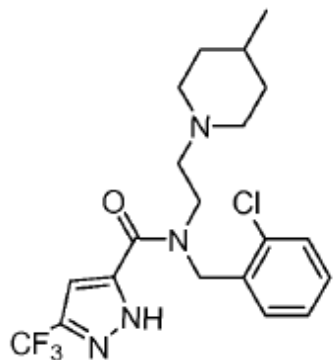
EJ.	Estructura	RMN	ES-MS (M ⁺ +1)	PKM ₂ AC50 (nM)/Resp. máx.* (%)	Nota [†]
167		¹ H-RMN (CD ₃ OD/400 MHz): 7,65-6,45(m, 4H), 4,96(m, 2H), 3,86(m, 2H), 3,30(m, 6H), 1,32(t, 6H).	437,4+439,4	186/100	TFA
168		¹ H-RMN (CD ₃ OD/400 MHz): 7,55-6,55(m, 4H), 4,92(m, 2H), 3,86(m, 2H), 3,30(m, 6H), 1,32(t, 6H).	437,4+439,4	97/100	TFA
169		¹ H-RMN (CD ₃ OD/400 MHz): 7,51(m, 2H), 7,41(m, 1H), 7,20(s, 1H), 5,32(s, 2H), 3,67(m, 2H), 3,21(m, 4H), 3,04(m, 2H), 1,24(t, 6H).	437,4+439,4	66/100	TFA
170		¹ H-RMN (CD ₃ OD/400 MHz): 7,36 (m, 2H), 7,21-6,68(m, 2H), 5,03(s,2H), 3,84(m, 2H), 3,32(m, 6H), 1,32(t, 6H).	421,4	505/100	TFA

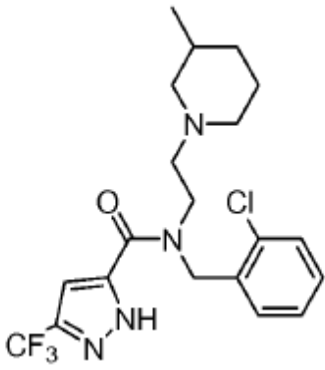
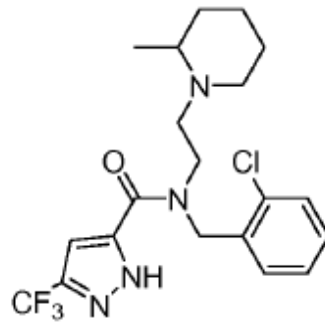
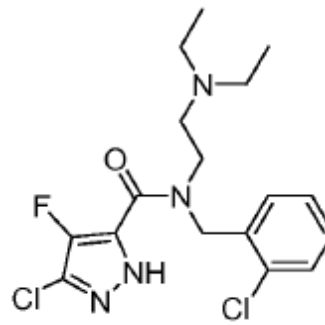
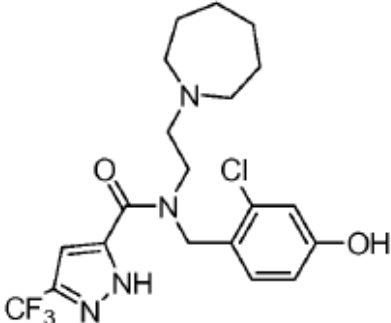
EJ.	Estructura	RMN	ES-MS (M ⁺ +1)	PKM ₂ AC50 (nM)/Resp. máx.* (%)	Nota [†]
171		¹ H-RMN (CD ₃ OD/400 MHz): 7,50(m, 1H), 7,28-6,50(m, 3H), 4,95(m, 2H), 3,87(m, 2H), 3,30(m, 6H), 1,33(t, 6H).	421,4	88/100	TFA
172		¹ H-RMN (CD ₃ OD/400 MHz): 7,43(m, 1H), 7,35(d, 1H), 7,20 (t, 1H), 7,16(s, 1H), 5,15(s, 2H), 3,71(m, 2H), 3,22(m, 4H), 3,12(m, 2H), 1,26(t, 6H).	421,4	94/100	TFA
173		¹ H-RMN (CD ₃ OD/400 MHz): 7.52-6.42(m, 5H), 4.97(s, 2H), 3.88(m, 2H), 3.68(m, 2H), 3.32(m, 2H), 2.97 (m, 2H), 1.96(m, 2H), 1.78(m, 3H), 1.54(m, 1H).	415,4	66/100	TFA
174		¹ H-RMN (CD ₃ OD/400 MHz): 7,52-6,42(m, 5H), 5,03(s, 2H), 4,20-3,45(m, 12H).	417,4	1.495/100	TFA

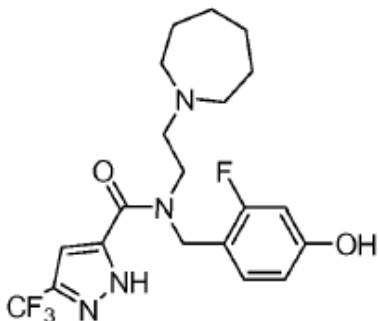
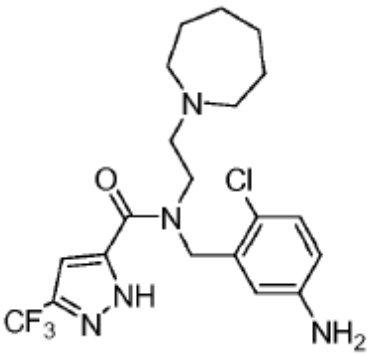
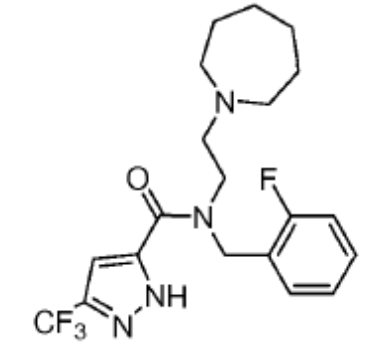
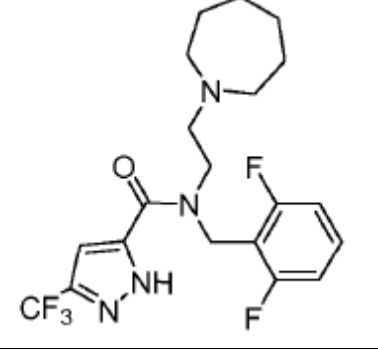
EJ.	Estructura	RMN	ES-MS (M ⁺ +1)	PKM ₂ AC50 (nM)/Resp. máx.* (%)	Nota [†]
175		¹ H-RMN (CD ₃ OD/400 MHz): 7,45(m, 1H), 7,34(m, 3H), 6,87-6,44(m, 1H), 5,10(s, 2H), 3,82(m, 2H), 3,28 (m, 6H), 1,29 (t, 6H).	403,4+415,4	305/100	TFA
176		¹ H-RMN (CD ₃ OD/400 MHz): 7,47(m, 1H), 7,35(m, 3H), 6,80-6,32(m, 1H), 5,06(s, 2H), 3,83(m, 2H), 3,29 (m, 6H), 1,30 (t, 6H).	369,4	1.150/100	TFA
177		¹ H-RMN (CD ₃ OD/400 MHz): 7,41(m, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,14(m, 2H), 5,19(s, 2H), 3,71(m, 4H), 3,33(m, 2H), 3,08(m, 2H), 2,08(m, 4H).	419,4	180/100	TFA
178		¹ H-RMN (CD ₃ OD/400 MHz): 7,48(m, 2H), 7,38(m, 1H), 7,18(s, 1H), 5,31(s, 2H), 3,64(m, 4H), 3,26(m, 2H), 3,25(m, 2H), 2,02(m, 4H).	435,4	126/100	TFA

EJ.	Estructura	RMN	ES-MS (M ⁺ +1)	PKM ₂ AC50 (nM)/Resp. máx.* (%)	Nota [†]
179		¹ H-RMN (CD ₃ OD/400 MHz): 7,41(m, 1H), 7,32(m, 1H), 7,15(m, 2H), 5,17(s, 2H), 3,73(m, 2H), 3,56(m, 2H), 3,18(m, 2H), 2,93(m, 2H), 1,92(m, 2H), 1,75(m, 3H), 1,48(m, 1H).	433,5	133/100	TFA
180		¹ H-RMN (CD ₃ OD/400 MHz): 7,48(m, 2H), 7,39(m, 1H), 7,18(s, 1H), 5,30(s, 2H), 3,68(m, 2H), 3,52(m, 2H), 3,10(m, 2H), 2,90(m, 2H), 1,90(m, 2H), 1,74(m, 3H), 1,48(m, 1H).	449,4	154/100	TFA
181		¹ H-RMN (CD ₃ OD/400 MHz): 7,46(m, 1H), 7,34(m, 2H), 7,27(m, 1H), 6,66(bs, 1H), 5,04(s, 2H), 4,04(m, 1H), 3,68(m, 4H), 3,24(m, 2H), 2,60 (m, 2H), 1,39 (d, 3H).	415,5	430/100	TFA
182		¹ H-RMN (CD ₃ OD/400 MHz): 7,39(m, 1H), 7,26(m, 1H), 7,17(d, 1H), 6,66(bs, 1H), 5,08(m, 2H), 3,86(m, 2H), 3,30(m, 6H), 1,32(t, 6H).	421,5	109/100	TFA

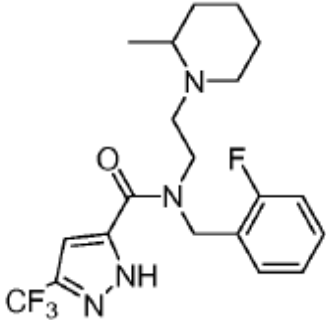
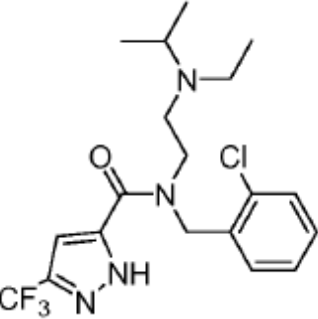
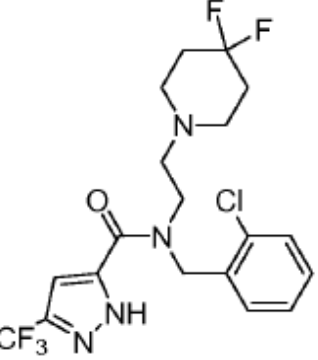
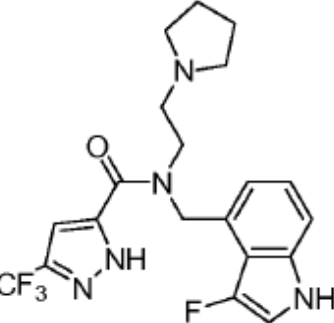
EJ.	Estructura	RMN	ES-MS (M ⁺ +1)	PKM ₂ AC50 (nM)/Resp. máx.* (%)	Nota [†]
183		¹ H-RMN (CD ₃ OD/400 MHz): 7,34-6,66(m, 4H), 4,96(s, 2H), 3,85(m, 2H), 3,29(m, 6H), 1,31(t, 6H).	418,5	185/100	TFA
184		¹ H-RMN (CD ₃ OD/400 MHz): 7,41(m, 1H), 7,37(m, 1H), 7,24(m, 1H), 7,16(m, 1H), 6,54(bs, 1H), 5,01(s, 2H), 3,89(m, 2H), 3,31 (m, 6H), 2,99(m, 1H), 1,31 (t, 6H), 1,19(d, 6H).	411,5	1.950/85	TFA
185		¹ H-RMN (CD ₃ OD/400 MHz): 7,45(m, 1H), 7,33(m, 3H), 7,15-6,59(m, 1H), 4,99(s, 2H), 3,59(m, 2H), 3,18 (m, 6H), 2,01(m, 2H), 1,29 (t, 6H).	417,4	1750/53	TFA
186		¹ H-RMN (CD ₃ OD/400 MHz): 7,45(m, 1H), 7,33(m, 3H), 7,15-6,59(m, 1H), 4,97(s, 2H), 3,61(m, 2H), 3,16 (m, 6H), 2,88(s, 6H), 2,00 (m, 2H).	389,4	375/100	TFA

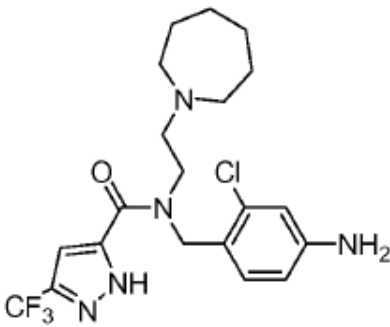
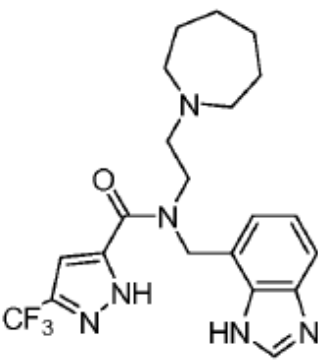
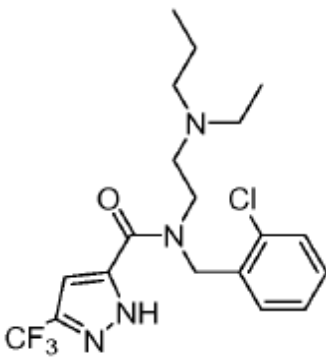
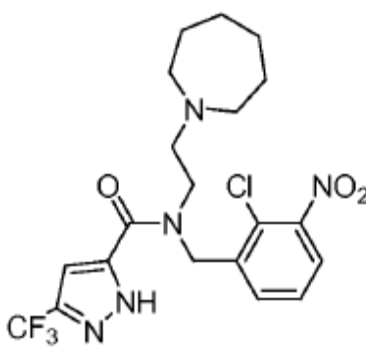
EJ.	Estructura	RMN	ES-MS (M ⁺ +1)	PKM ₂ AC50 (nM)/Resp. máx.* (%)	Nota [†]
187		¹ H-RMN (CD ₃ OD/400 MHz): 7,47(m, 1H), 7,33(m, 3H), 6,61(bs, 1H), 5,04(bs, 2H), 3,87(t, 2H), 3,38 (t, 6H), 2,97(s, 6H).	375,4	295/100	TFA
188		¹ H-RMN (CD ₃ OD/400 MHz): 7,48(m, 1H), 7,33(m, 3H), 6,53(bs, 1H), 4,99(bs, 2H), 3,90(m, 2H), 3,59(m, 2H), 3,35(m, 2H), 2,52 (t, 2H), 1,88(m, 3H), 0,98(m, 7H).	443,5	46/60	TFA
189		¹ H-RMN (CD ₃ OD/400 MHz): 7,47(m, 1H), 7,34(m, 3H), 6,62(bs, 1H), 5,03(bs, 2H), 3,88(m, 2H), 3,56(m, 2H), 3,37(m, 2H), 3,25 (m, 2H), 1,93(m, 4H), 1,73(m, 4H).	429,4	24/100	TFA
190		¹ H-RMN (CD ₃ OD/400 MHz): 7,48(m, 1H), 7,33(m, 3H), 6,52(bs, 1H), 4,98(bs, 2H), 3,88(m, 2H), 3,71(m, 2H), 3,33(m, 2H), 2,97 (m, 2H), 1,93(m, 2H), 1,70(m, 1H), 1,44(m, 2H), 1,00 (d, 3H).	429,4	42/100	TFA

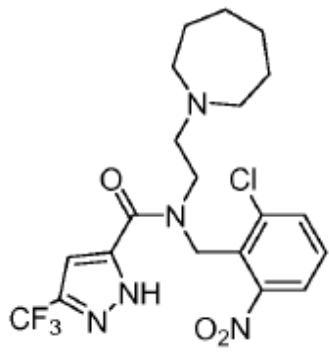
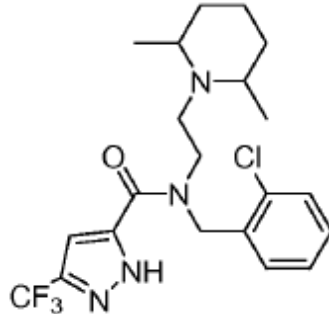
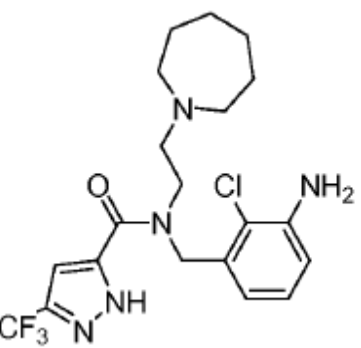
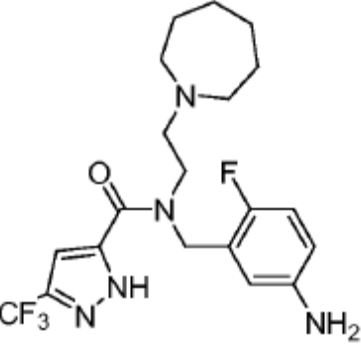
EJ.	Estructura	RMN	ES-MS (M ⁺ +1)	PKM ₂ AC50 (nM)/Resp. máx.* (%)	Nota [†]
191		¹ H-RMN (CD ₃ OD/400 MHz): 7,48(m, 1H), 7,33(m, 3H), 6,50(bs, 1H), 4,97(bs, 2H), 3,90(m, 2H), 3,63(m, 2H), 3,33(m, 2H), 2,86 (t, 2H), 2,59 (t, 2H), 1,86 (m, 4H), 1,18(m, 1H), 1,00 (d, 3H).	429,4	29/100	TFA
192		¹ H-RMN (CD ₃ OD/400 MHz): 7,48(m, 1H), 7,33(m, 3H), 6,50(bs, 1H), 4,99(bs, 2H), 3,90(m, 2H), 3,62(m, 2H), 3,33(m, 2H), 2,05-1,20(m, 10H).	429,4	104/100	TFA
193		¹ H-RMN (CD ₃ OD/400 MHz): 7,40(m, 4H), 4,94(s, 2H), 3,76(m, 2H), 3,22(m, 6H), 1,26(t, 6H).	387,4	14.000/58	TFA
194		¹ H-RMN (CD ₃ OD/400 MHz): 7,18(m, 1H), 6,92-6,66(m, 3H), 4,87(bs, 2H), 3,81(m, 2H), 3,50(m, 2H), 3,28(m, 4H), 1,93(m, 4H), 1,73(s, 4H).	445,4	43/100	TFA

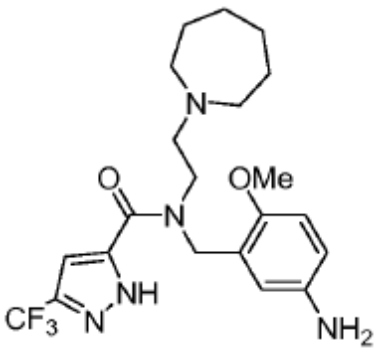
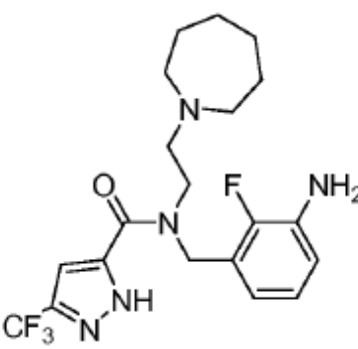
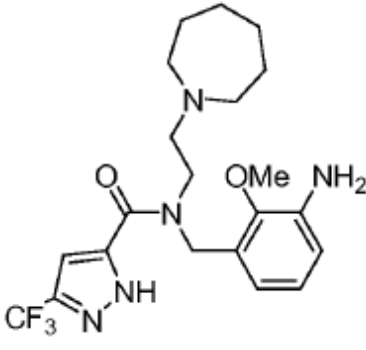
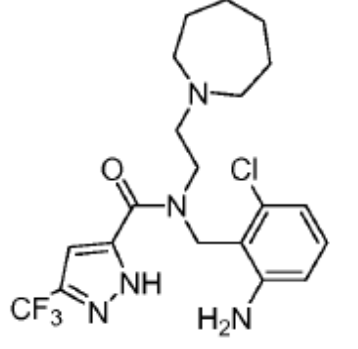
EJ.	Estructura	RMN	ES-MS (M ⁺ +1)	PKM ₂ AC50 (nM)/Resp. máx.* (%)	Nota [†]
195		¹ H-RMN (CD ₃ OD/400 MHz): 7,10(m, 1H), 6,91(bs, 1H), 6,62(d, 1H), 6,57(d, 1H), 4,88(bs, 2H), 3,80(m, 2H), 3,51(m, 2H), 3,26(m, 4H), 1,91(m, 4H), 1,72(s, 4H).	429,5	95/100	TFA
196		¹ H-RMN (CD ₃ OD/400 MHz): 7,10(m, 1H), 6,73(m, 3H), 4,88(bs, 2H), 3,86(m, 2H), 3,54(m, 2H), 3,28(m, 4H), 1,92(m, 4H), 1,74(s, 4H).	444,4	99/100	TFA
197		¹ H-RMN (CD ₃ OD/400 MHz): 7,33(m, 2H), 7,18(m, 2H), 6,78(bs, 1H), 5,00 (bs, 2H), 3,85(m, 2H), 3,55(m, 2H), 3,37(m, 2H), 3,25(m, 2H), 1,91(m, 4H), 1,72(s, 4H).	413,4	63/100	TFA
198		¹ H-RMN (CD ₃ OD/400 MHz): 7,42(m, 1H), 7,10-6,95(m,32H), 5,09 (bs, 2H), 3,79(m, 2H), 3,51(m, 2H), 3,31(m, 2H), 3,21(m, 2H), 1,90(m, 4H), 1,72(s, 4H).	431,5	130/100	TFA

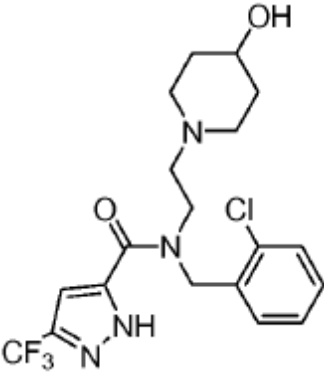
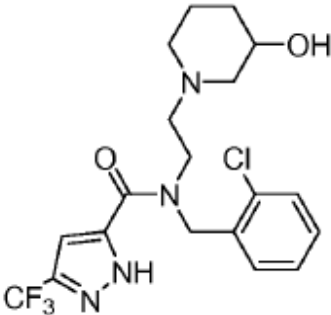
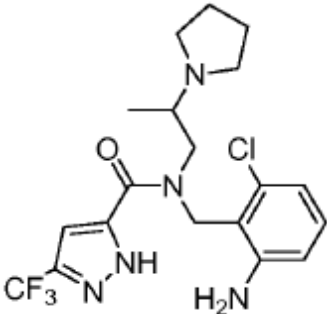
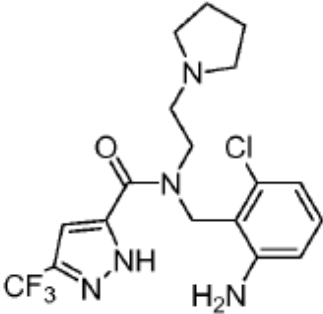
EJ.	Estructura	RMN	ES-MS (M ⁺ +1)	PKM ₂ AC50 (nM)/Resp. máx.* (%)	Nota [†]
199		¹ H-RMN (CD ₃ OD/400 MHz): 7,49(m, 1H), 7,33(m, 3H), 6,50(bs, 1H), 4,97 (bs, 2H), 3,88(m, 2H), 3,70(m, 2H), 3,33(m, 2H), 2,97(m, 2H), 2,00(m, 2H), 1,38(m, 5H), 0,94(t, 3H).	443,5	100/100	TFA
200		¹ H-RMN (CD ₃ OD/400 MHz): 7,22(m, 1H), 6,74(m, 3H), 4,90 (bs, 2H), 3,88(m, 2H), 3,63(m, 2H), 3,31(m, 2H), 2,87(t, 1H), 2,59(t, 1H), 1,86(m, 4H), 1,18(m, 1H), 1,00(d, 3H).	444,5	130/100	TFA
201		¹ H-RMN (CD ₃ OD/400 MHz): 7,34(m, 2H), 7,18(m, 2H), 6,81(bs, 1H), 5,02 (bs, 2H), 3,86(m, 2H), 3,63(m, 2H), 3,31(m, 2H), 2,85(t, 1H), 2,58 (t, 1H), 1,85(m, 4H), 1,16(m, 1H), 0,98(d, 3H).	413,5	215/100	TFA
202		¹ H-RMN (CD ₃ OD/400 MHz): 7,23(m, 1H), 6,77(m, 3H), 4,94 (bs, 2H), 3,86(m, 2H), 3,76(m, 1H), 3,59(m, 1H), 3,39(m, 1H), 3,25(m, 2H), 3,05(t, 1H), 2,06-1,68(m, 5H), 1,57(m, 2H), 1,38(m, 3H).	444,4	395/100	TFA

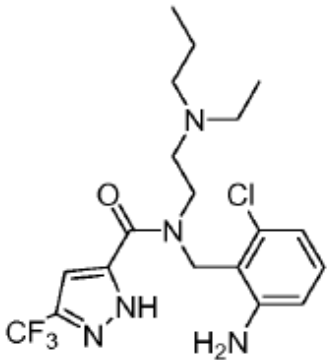
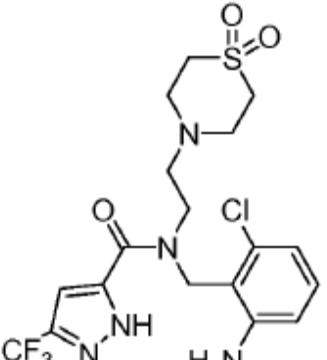
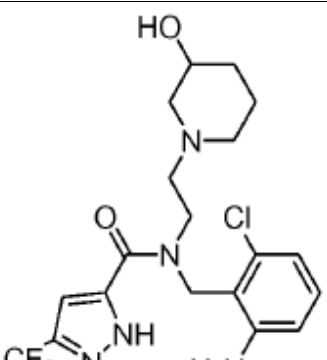
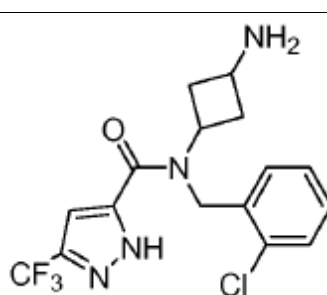
EJ.	Estructura	RMN	ES-MS (M ⁺ +1)	PKM ₂ AC50 (nM)/Resp. máx.* (%)	Nota [†]
203		¹ H-RMN (CD ₃ OD/400 MHz): 7,36(m, 2H), 7,18(m, 2H), 6,85(bs, 1H), 5,02 (bs, 2H), 3,86(m, 2H), 3,77(m, 1H), 3,59(m, 1H), 3,40(m, 1H), 3,26(m, 2H), 2,85(t, 1H), 2,58 (t, 1H), 2,22-1,68(m, 5H), 1,58(m, 2H), 1,36(m, 3H).	413,5	550/100	TFA
204		¹ H-RMN (CD ₃ OD/400 MHz): 7,48(m, 1H), 7,39(m, 3H), 6,74(bs, 1H), 5,07 (m, 2H), 3,86(m, 2H), 3,75(m, 1H), 3,25(m, 4H), 1,31(m, 9H).	417,4	880/53	TFA
205		¹ H-RMN (CD ₃ OD/400 MHz): 7,48(m, 1H), 7,32(m, 3H), 6,60(bs, 1H), 5,04(s, 2H), 3,92(m, 2H), 3,80-3,38(m, 6H), 2,38(m, 4H).	451,4	2.050/100	TFA
206		¹ H-RMN (CD ₃ OD/400 MHz): 7,32(m, 1H), 7,15(m, 2H), 6,92(m, 1H), 6,75(bs, 1H), 5,27(m, 2H), 3,88(t, 2H), 3,73(m, 2H), 3,33(t, 2H), 3,04 (m, 2H), 2,02(m, 4H).	424,4	136/100	TFA

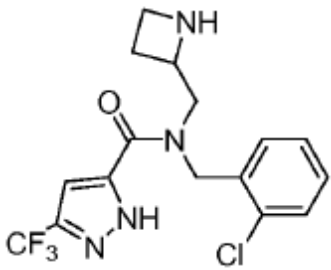
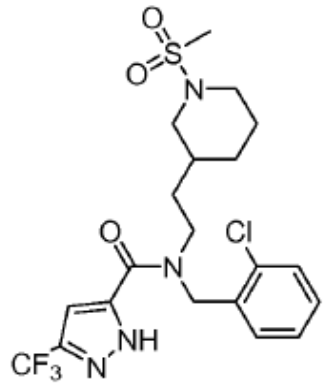
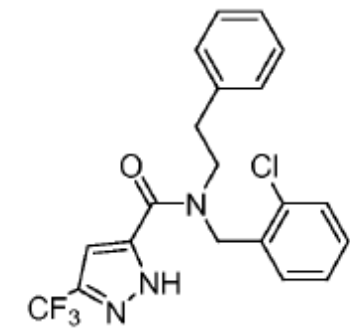
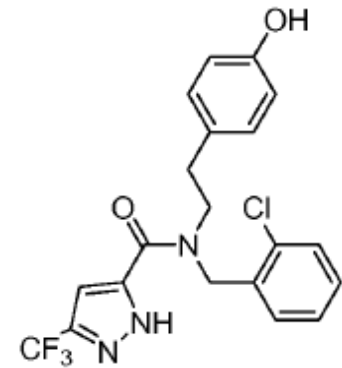
EJ.	Estructura	RMN	ES-MS (M ⁺ +1)	PKM ₂ AC50 (nM)/Resp. máx.* (%)	Nota [†]
207		¹ H-RMN (CD ₃ OD/400 MHz): 7,10(d, 1H), 6,84(m, 2H), 6,71(d, 1H), 4,89(s, 2H), 3,80(m, 2H), 3,49(m, 2H), 3,22(m, 4H), 1,90(m, 4H), 1,72(s, 4H).	444,4	170/75	TFA
208		¹ H-RMN (CD ₃ OD/400 MHz): 9,26(m, 1H), 7,77(m, 1H), 7,58(m, 1H), 7,44(bs, 1H), 7,32-6,78,(m, 1H), 5,45-5,07 (m, 2H), 4,35-3,82(m, 2H), 3,78-3,20(m, 6H), 1,92(s, 4H), 1,73(s, 4H).	435,5	125/100	TFA
209		¹ H-RMN (CD ₃ OD/400 MHz): 7,47(m, 1H), 7,37(m, 3H), 6,71(s, 1H), 5,05(s, 2H), 3,86(m, 2H), 3,50-3,20 (m, 4H), 3,13(m, 2H), 1,71(m, 2H), 1,30(t, 3H), 0,99 (t, 3H).	417,5	52/100	TFA
210		¹ H-RMN (CD ₃ OD/400 MHz): 7,83(m, 1H), 7,57(m, 3H), 7,28-6,40,(m, 1H), 5,45-4,90 (m, 2H), 3,90(m, 2H), 3,60(m, 2H), 3,46(m, 2H), 3,28(m,2H), 1,92(m, 4H), 1,74(s, 4H).	474,5	133/100	TFA

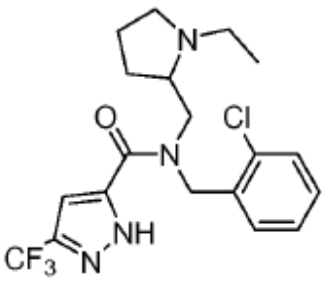
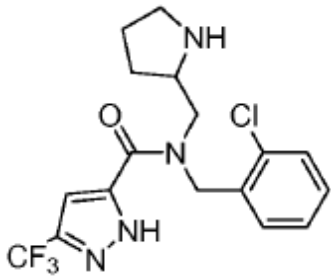
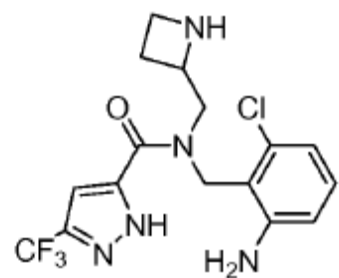
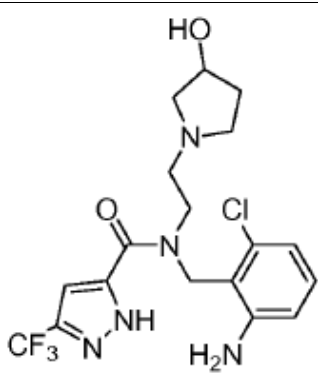
EJ.	Estructura	RMN	ES-MS (M ⁺ +1)	PKM ₂ AC50 (nM)/Resp. máx.* (%)	Nota [†]
211		¹ H-RMN (CD ₃ OD/400 MHz): 7,89(m, 1H), 7,83(m, 1H), 7,63(m, 1H), 7,15(s, 1H), 5,24(bs, 2H), 3,75(m, 2H), 3,48(m, 2H), 3,27(m, 4H), 1,90(m, 4H), 1,73(s, 4H).	474,5	123/100	TFA
212		¹ H-RMN (CD ₃ OD/400 MHz): 7,49(m, 1H), 7,39(m, 3H), 6,76,(bs, 1H), 5,04(m, 2H), 3,75(m, 2H), 3,58-3,10 (m, 4H), 2,01-1,25(m, 12H).	443,5	5.812/53	TFA
213		¹ H-RMN (CD ₃ OD/400 MHz): 7,10(t, 1H), 6,86(d, 1H), 6,67(bs, 1H), 6,60(d, 1H), 4,95(s, 2H), 3,86(t, 2H), 3,54(m, 2H), 3,31 (t, 2H), 3,22(m, 2H), 1,92(m, 4H), 1,73(m, 4H).	444,4	60/100	TFA
214		¹ H-RMN (CD ₃ OD/400 MHz): 7,40-6,70(m, 4H), 5,02(m, 2H), 3,86(m, 2H), 3,57(m, 2H), 3,40(m, 2H), 3,28(m, 2H), 1,92(m, 4H), 1,73(m, 4H).	428,5	153/100	TFA

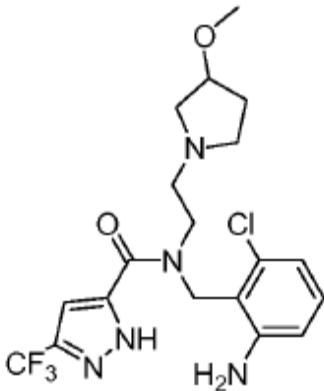
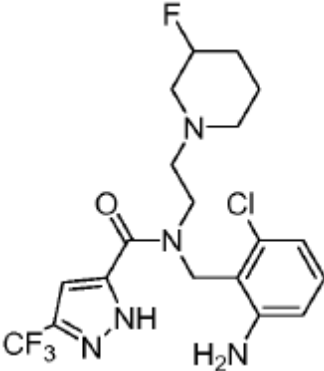
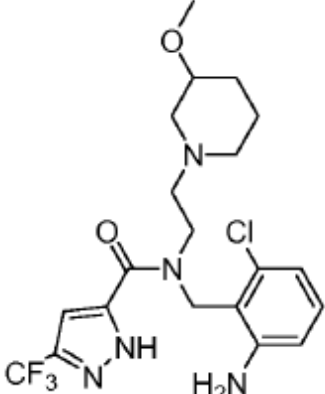
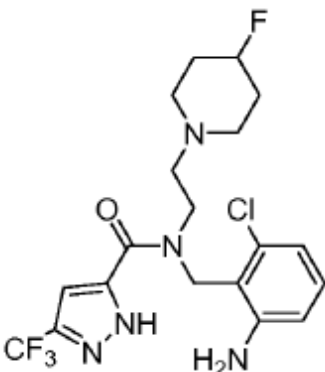
EJ.	Estructura	RMN	ES-MS (M ⁺ +1)	PKM ₂ AC50 (nM)/Resp. máx.* (%)	Nota [†]
215		¹ H-RMN (CD ₃ OD/400 MHz): 7,34(m, 1H), 7,18(m, 2H), 6,69(bs, 1H), 4,95(bs, 2H), 3,86(m, 5H), 3,56(m, 2H), 3,38(m, 2H), 3,28(m, 2H), 1,92(m, 4H), 1,73(bs, 4H).	440,5	1.185/100	TFA
216		¹ H-RMN (CD ₃ OD/400 MHz): 6,97(t, 1H), 6,89(m, 2H), 6,60(m, 1H), 4,97(s, 2H), 3,84(t, 2H), 3,52(m, 2H), 3,31(t, 2H), 3,22(m, 2H), 1,90(m, 4H), 1,72(m, 4H).	428,5	117/100	TFA
217		¹ H-RMN (CD ₃ OD/400 MHz): 7,04(t, 1H), 6,97 (d, 1H), 6,88(bs, 1H), 6,78(d, 1H), 4,96(s, 2H), 3,82(t, 2H), 3,62(s, 3H), 3,50(m, 2H), 3,23(m, 4H), 1,90(m, 4H), 1,72(m, 4H).	440,5	230/100	TFA
218		¹ H-RMN (CD ₃ OD/400 MHz): 7,52(d, 1H), 7,19(s, 1H), 7,09(t, 1H), 6,76 (d, 1H), 5,06(bs, 2H), 4,41-3,29(m, 6H), 3,06(m, 2H), 1,87(m, 4H), 1,72(m, 4H).	444,4	41/100	TFA

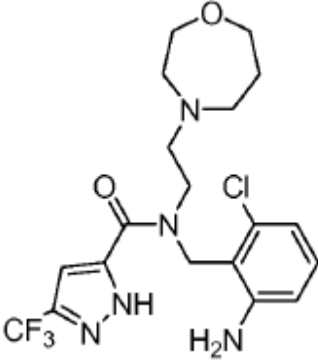
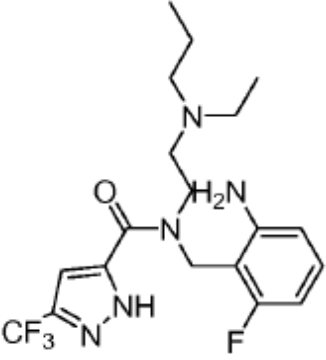
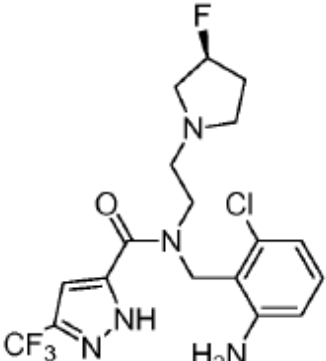
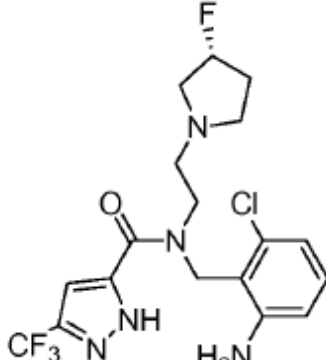
EJ.	Estructura	RMN	ES-MS (M ⁺ +1)	PKM ₂ AC50 (nM)/Resp. máx.* (%)	Nota [†]
219		¹ H-RMN (CD ₃ OD/400 MHz): 7,47(m, 1H), 7,33(m, 3H), 6,60(bs, 1H), 5,03(bs, 2H), 4,12-3,81(m, 2H), 3,80-3,48(m, 2H), 3,36(m, 2H), 3,06 (m, 1H), 2,13(m, 1H), 1,94(m, 2H), 1,71 (m, 1H).	431,4	1.300/100	TFA
220		¹ H-RMN (CD ₃ OD/400 MHz): 7,47(m, 1H), 7,33(m, 3H), 6,61 (bs, 1H), 5,02(bs, 2H), 4,21-3,25(m, 7H), 3,19-2,62(m, 2H), 2,35-1,48 (m, 4H).	431,4	465/100	TFA
221		¹ H-RMN (CD ₃ OD/400 MHz): 7,43(m, 1H), 7,36(m, 2H), 7,13(m, 1H), 5,08(q, 2H), 4,40-4,00(m, 2H), 3,37(m, 3H), 2,04(m, 5H), 1,41 (d, 3H).	430,4	223/60	TFA
222		¹ H-RMN (CD ₃ OD/400 MHz): 7,50-6,68(m, 4H), 5,12(s, 2H), 4,20(t, 2H), 3,81(t, 2H), 3,43(m, 4H), 2,10(m, 4H).	416,5	56/100	TFA

EJ.	Estructura	RMN	ES-MS (M ⁺ +1)	PKM ₂ AC50 (nM)/Resp. máx.* (%)	Nota [†]
223		¹ H-RMN (CD ₃ OD/400 MHz): 7,46-6,61(m, 4H), 5,08(m, 2H), 4,22-3,60(m, 2H), 3,14 (m, 2H), 2,98(m, 2H), 1,75(m, 1H), 1,58(m, 2H), 1,34(t, 1H), 1,22(t, 2H), 0,96 (m, 3H).	432,5	32/100	TFA
224		¹ H-RMN (CD ₃ OD/400 MHz): rotámetros 7,65-7,10(m, 4H), 5,16+4,41(s, 2H), 3,92+3,31(t, 2H), 3,16-3,01(m, 5H), 2,96(m, 4H), 2,88(t, 1H).	480,4	410/100	TFA
225		¹ H-RMN (CD ₃ OD/400 MHz): 7,49(m, 1H), 7,37(m, 2H), 7,14(m, 1H), 5,13(s, 2H), 4,22(m, 2H), 4,06(bs, 1H), 3,74(t, 2H), 3,25(m, 7H), 3,28(m, 4H), 2,14(m, 1H), 1,77 (m, 3H).	446,4	102/100	TFA
226		¹ H-RMN (CD ₃ OD/400 MHz): 7,50-7,12(m, 5H), 4,86 (m, 3H), 3,82 (m, 1H), 2,81 (m, 2H), 2,39 (m, 2H).	356,3	12.000/80	TFA

EJ.	Estructura	RMN	ES-MS (M ⁺ +1)	PKM ₂ AC50 (nM)/Resp. máx.* (%)	Nota [†]
227		¹ H-RMN (CD ₃ OD/400 MHz): 7,61-7,22(m, 4H), 6,54(bs, 1H), 4,98 (m, 1H), 4,61(m, 1H), 4,45(m, 1H), 4,32(m, 1H), 4,00 (m, 1H), 3,83(m, 1H), 3,52(m, 1H), 3,07(m, 1H), 2,43 (m, 2H), 2,17 (m, 1H).	373,4	215/100	TFA
228		¹ H-RMN (CD ₃ OD/400 MHz): 7,42(m, 1H), 7,31(m, 3H), 7,15+6,59(bs, 1H), 4,89(m, 2H), 3,52(m, 5H), 2,74(m, 4H), 2,48(m, 1H), 1,60(m, 6H), 1,07 (m, 1H).	493,4	2.000/100	TFA
229		¹ H-RMN (CD ₃ OD/400 MHz): 7,50-6,90(m, 9H), 6,72-6,40(m, 1H), 4,87(s, 1H), 4,70(bs, 1H), 4,00-3,57(m, 2H), 2,89 (m, 2H).	408,4	NA/NA	-
230		¹ H-RMN (CD ₃ OD/400 MHz): 7,42(m, 1H), 7,30(m, 3H), 6,99(d, 1H), 6,85(d, 1H), 6,78-6,42(m, 3H), 4,86(s, 1H), 4,74(bs, 1H), 3,72(m, 1H), 3,58(m, 1H), 2,78 (m, 2H).	424,4	12.000/100	-

EJ.	Estructura	RMN	ES-MS (M ⁺ +1)	PKM ₂ AC50 (nM)/Resp. máx.* (%)	Nota [†]
231		¹ H-RMN (CD ₃ OD/400 MHz): 7,48(m, 1H), 7,33(m, 3H), 6,72(bs, 1H), 5,09 (m, 2H), 4,01(m, 1H), 3,71(m, 3H), 3,47(m, 1H), 3,22 (m, 1H), 3,10(m, 1H), 2,24(m, 1H), 2,07(m, 2H), 1,88 (m, 1H), 1,36 (t, 1H).	415,5	148/65	TFA
232		¹ H-RMN (CD ₃ OD/400 MHz): 7,56-7,20(m, 4H),, 6,49(bs, 1H), 4,99 (bs, 2H), 4,13(m, 1H), 3,76(m, 1H), 3,52(m, 1H), 3,40(m, 1H), 3,28 (m, 1H), 2,05(m, 3H), 1,73(m, 1H).	387,5	320/85	TFA
233		¹ H-RMN (CD ₃ OD/400 MHz): 7,53(m, 2H), 7,44(m, 1H), 7,37(m, 1H), 4,88 (m, 1H), 4,40(s, 2H), 4,10(m, 1H), 3,97(m, 1H), 3,77 (m, 1H), 3,57(m, 1H), 2,66(m, 1H), 2,52 (m, 1H).	388,4	930/75	TFA
234		¹ H-RMN (CD ₃ OD/400 MHz): 7,60-7,32(m, 3H), 7,20-6,66(m, 1H), 5,13+4,39(s, 2H), 5,05+4,94(bs, 1H), 4,56(m, 1H), 4,21+3,87(m, 1H), 3,64(m, 2H), 3,54 (m, 2H), 3,46(m, 2H), 2,26(m, 1H), 2,06 (m, 1H).	432,5	111/100	TFA

EJ.	Estructura	RMN	ES-MS (M ⁺ +1)	PKM ₂ AC50 (nM)/Resp. máx.* (%)	Nota [†]
235		¹ H-RMN (CD ₃ OD/400 MHz): 7,60-7,32(m, 3H), 7,20-6,66(m, 1H), 5,12+4,37(s, 2H), 5,05+4,10(bs, 1H), 4,18(m, 1H), 4,20+3,84(m, 1H), 3,56(m, 2H), 3,50 (m, 2H), 3,41(m, 2H), 3,32(d, 3H), 2,06 (m, 2H).	446,5	133/100	TFA
236		¹ H-RMN (CD ₃ OD/400 MHz): 7,60-6,66(m, 4H), 5,20-4,45(m, 3H), 5,05+4,10(bs, 1H), 4,00-4,12(m, 1H), 3,80+3,52(m, 2H), 3,41(m, 2H), 3,23-2,78(m, 3H), 2,06(m, 2H), 1,82(m, 2H).	448,4	160,73	TFA
237		¹ H-RMN (CD ₃ OD/400 MHz): 7,60-6,66(m, 4H), 5,12+4,38(s, 2H), 5,00(m, 1H), 4,22(m, 1H), 3,80-2,80(m, 10H), 2,16-1,62 (m, 4H).	460,5	183/100	TFA
238		¹ H-RMN (CD ₃ OD/400 MHz): 7,60-6,66(m, 4H), 5,14+4,38(s, 2H), 5,07+3,10(bs, 1H), 4,24+3,92(m, 1H), 3,82(m, 4H), 3,51(m, 3H), 3,41(m, 1H), 3,36(m, 1H), 2,15(m, 2H).	446,5	116/100	TFA

EJ.	Estructura	RMN	ES-MS (M ⁺ +1)	PKM ₂ AC50 (nM)/Resp. máx.* (%)	Nota [†]
239		¹ H-RMN (CD ₃ OD/400 MHz): 7,60-6,66(m, 4H), 5,13+4,39(s, 2H), 4,99(m, 1H), 4,25(m, 1H), 3,76(m, 1H), 3,56(m, 1H), 3,50-3,00(m, 6H), 2,14(m, 4H).	448,4	115/100	TFA
240		¹ H-RMN (CD ₃ OD/400 MHz): 7,58-6,35(m, 4H), 5,08(m, 2H), 4,22-3,60(m, 2H), 3,58-2,95(m, 6H), 1,69(m, 2H), 1,28(m, 3H), 0,97 (m, 3H).	416,5	68/100	TFA
241		¹ H-RMN (CD ₃ OD/400 MHz): 7,60-6,62(m, 4H), 5,55-4,97(m, 2H), 4,34(s, 1H), 4,19+3,80(m, 1H), 3,76-3,05(m, 7H), 2,30 (m, 2H).	434,4	125/100	TFA
242		¹ H-RMN (CD ₃ OD/400 MHz): 7,60-6,62(m, 4H), 5,55-4,97(m, 2H), 4,34(s, 1H), 4,19+3,80(m, 1H), 3,76-3,05(m, 7H), 2,30 (m, 2H).	434,4	465/100	TFA

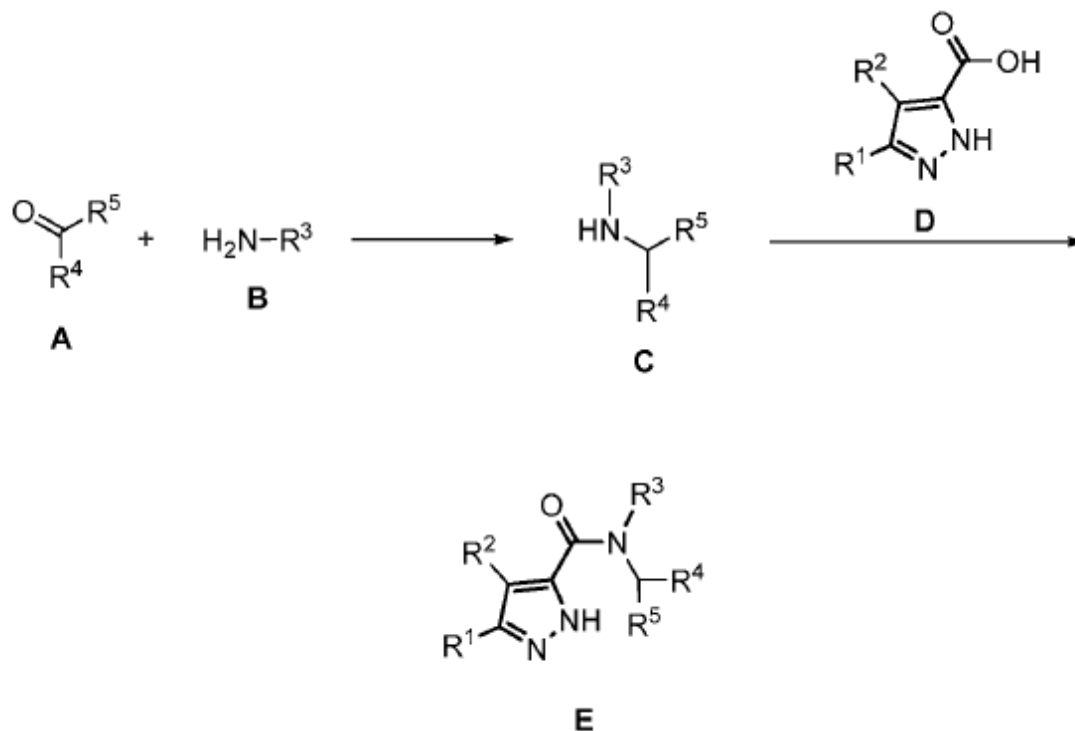
EJ.	Estructura	RMN	ES-MS (M ⁺ +1)	PKM ₂ AC50 (nM)/Resp. máx.* (%)	Nota [†]
243		¹ H-RMN (CD ₃ OD/400 MHz): 7,60-6,60(m, 4H), 5,16+4,24(s, 2H), 4,95(m, 1H), 4,19+3,85(m, 1H), 3,76-2,70(m, 7H), 2,08 (m, 6H).	462,4	106/100	TFA
244		¹ H-RMN (CD ₃ OD/400 MHz): 7,05 (m, 1H), 6,51 (m, 3H), 4,70 (m, 2H), 3,47 (m, 2H), 2,64 (s, 1H), 2,00 (s, 2H), 1,80 (m, 4H).	337,9	62/107	-
245		¹ H-RMN (DMSO-d ₆ /400 MHz): 13,84 (s, 1H), 9,87 (s, 1H), 7,05 (m, 1H), 6,58 (m, 3H), 4,56 (m, 2H), 3,46 (m, 2H), 2,55 (m, 1H), 1,90-1,54 (m, 6H).	382,1	35/100	-
246		¹ H-RMN (CDCl ₃ /400 MHz): 8,00 (s, 1H), 7,20 (m, 1H), 6,51 (m, 2H), 6,20 (m, 1H), 4,70 (m, 2H), 3,50 (m, 2H), 2,64 (m, 1H), 1,99 (m, 2H), 1,85-1,79 (m, 5H), 0,93 (m, 2H), 0,70 (m, 2H)	344,2	92/85	-
* Resp. máx. (%) representa el % de respuesta máxima en un ensayo bioquímico en comparación con la fructosa 1,6-bisfosfato. † Indica la forma salina si es aplicable. TFA = ácido trifluoroacético					

Se entiende que cualquier forma de realización de los compuestos de estructura (I), incluidas las estructuras (Ia), (Ib) e (Ic), como se ha indicado anteriormente, y cualquiera de los sustituyentes específicos expuestos en la presente memoria (p. ej., R¹-R²³) en los compuestos de estructuras (I), (Ia), (Ib) y (Ic), como se ha indicado anteriormente, se pueden combinar independientemente con otras realizaciones y/o sustituyentes de compuestos de estructuras (I), (Ia), (Ib) y (Ic) para formar realizaciones de las invenciones no expuestas específicamente anteriormente. Además, en el caso de que una lista de sustituyentes se liste para cualquier grupo R determinado en una realización y/o reivindicación determinada, se entiende que cada uno de los sustituyentes puede ser eliminado de la realización y/o reivindicación determinada y que la lista restante de sustituyentes se considerará que están dentro del alcance de la invención. Se entiende que en la presente descripción, las combinaciones de sustituyentes y/o variables de las

fórmulas representadas sólo son admisibles si dichas aportaciones dan como resultado compuestos estables.

Los compuestos de la presente invención se pueden preparar según cualquier número de métodos conocidos en la técnica, incluidos los métodos descritos específicamente en los Ejemplos a continuación. El siguiente Esquema I de reacción general ilustra un método de preparación de compuestos de esta invención, es decir, compuestos de estructura (I), en donde R^1 - R^5 son como se han definido anteriormente.

Esquema I de reacción general



Haciendo referencia al Esquema I de reacción general, los compuestos de carbonilo (p. ej., aldehídos o cetonas) de estructura A se puede hacer reaccionar en condiciones adecuadas de aminación reductora (p. ej., $MgSO_4/Na_2CO_3$ en diclorometano seguido de $NaBH_4$) con aminas (incluidas las sales de los mismos) de estructura B para producir amina C. La amina C se hace reaccionar a continuación con ácido D en condiciones de acoplamiento apropiadas para producir E (un compuesto de estructura (I) en donde R^6 es H). Un experto en la técnica entenderá los métodos para la preparación de compuestos en donde R^6 es distinto de H, por ejemplo por reacción de la imina obtenida a partir de la reacción de A y B.

Se entiende que un experto en la técnica puede ser capaz de preparar estos compuestos por métodos similares o combinando otros métodos conocidos por los expertos en la técnica. También se entiende que un experto en la técnica podría preparar, de una manera similar a la descrita a continuación, otros compuestos de estructura (I) no ilustrados específicamente a continuación utilizando los componentes de partida apropiados y modificando los parámetros de la síntesis cuando sea necesario. En general, los componentes de partida pueden obtenerse a partir de proveedores tales como Sigma Aldrich, Lancaster Synthesis, Inc., Maybridge, Matrix Scientific, TCI y Fluorochem USA, etc., o sintetizarse según fuentes conocidas por los expertos en la técnica (véase, por ejemplo, *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 5ª edición (Wiley, diciembre 2000)) o prepararse como se describe en esta invención.

También será apreciado por los expertos en la técnica que en el procedimiento descrito en la presente memoria los grupos funcionales de compuestos intermedios pueden necesitar ser protegidos por grupos protectores adecuados. Dichos grupos funcionales incluyen hidroxilo, amino, mercapto y ácido carboxílico. Grupos protectores adecuados para hidroxilo incluyen trialquilsililo o diarilalquilsililo (por ejemplo, t-butildimetilsililo, t-butilidifenilsililo o trimetilsililo), tetrahidropiranilo, bencilo y similares. Los grupos protectores adecuados para amino, amidino y guanidino incluyen t-butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo y similares. Los grupos protectores adecuados para el mercapto incluyen $-C(O)-R''$ (donde R'' es alquilo, arilo o arilalquilo), p-metoxibencilo, tritilo y similares. Los grupos protectores adecuados para el ácido carboxílico incluyen ésteres de alquilo, arilo o arilalquilo. Los grupos protectores pueden añadirse o eliminarse de acuerdo con técnicas habituales, que son conocidas por un experto en la técnica y que se describe en la presente memoria. El uso de grupos protectores se describe en detalle en Green, T. W. y P. G. M. Wutz, *Protective Groups in Organic Synthesis* (1999), 3ª edición, Wiley. Como apreciaría un especialista en la técnica, el grupo protector también puede ser una resina polimérica tal como una resina Wang, una resina de Rink o una resina

de cloruro de 2-clorotritilo.

También serán apreciados por los expertos en la técnica, aunque dichos derivados protegidos de compuestos de esta invención pueden no poseer actividad farmacológica como tales, pueden administrarse a un mamífero y después ser metabolizados en el cuerpo para formar compuestos de la invención que son farmacológicamente

- 5 activos. Dichos derivados pueden por lo tanto describirse como "profármacos". Todos los profármacos de compuestos de esta invención están incluidos dentro del alcance de la invención.

Además, todos los compuestos de la invención que existen en forma de base libre o de ácido se pueden convertir en sus sales farmacéuticamente aceptables por tratamiento con la base o ácido inorgánico u orgánico apropiado por métodos conocidos por los expertos en la técnica. Las sales de los compuestos de la invención pueden convertirse

- 10 en su forma de base o ácido libre por técnicas habituales.

II. Composiciones y Administración

En otras realizaciones, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende cualquiera de los compuestos descritos en la presente memoria, o un estereoisómero, una sal farmacéuticamente aceptable y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

- 15 Para su administración, los compuestos de la presente invención pueden administrarse como un producto químico en bruto o pueden formularse como composiciones farmacéuticas. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden un compuesto de estructura (I) (los compuestos de estructura (I) incluyen compuestos de estructuras (Ia), (Ib) e (Ic)) y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable. El compuesto de estructura (I) está presente en la composición en una cantidad que es eficaz para tratar una determinada
- 20 enfermedad o afección de interés, es decir, en una cantidad suficiente para tratar diversos cánceres y, preferiblemente, con toxicidad aceptable para el paciente. Un experto en la técnica puede determinar la actividad de PKM2 de los compuestos de estructura (I), por ejemplo, como se describe en los ejemplos a continuación. Un experto en la técnica puede determinar fácilmente las concentraciones y dosis apropiadas.

- La administración de los compuestos de la invención, o sus sales farmacéuticamente aceptables, en forma pura o en una composición farmacéutica apropiada, puede llevarse a cabo a través de cualquiera de los modos de administración aceptados de agentes para servicios similares. Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden prepararse combinando un compuesto de la invención con un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable apropiado, y pueden formularse en preparados en forma sólida, semisólida, líquida o gaseosa, tales como comprimidos, cápsulas, polvos, gránulos, pomadas, soluciones, supositorios, inyecciones,
- 30 inhaladores, geles, microesferas y aerosoles. Las vías típicas de administración de dichas composiciones farmacéuticas incluyen, sin limitación, las vías oral, tópica, transdérmica, de inhalación, parenteral, sublingual, bucal, rectal, vaginal e intranasal. El término parenteral, tal como se emplea en la presente memoria, incluye inyecciones subcutáneas, intravenosas, intramusculares, intraesternales o técnicas de infusión. Las composiciones farmacéuticas de la invención se formulan para permitir que los principios activos contenidos en las mismas estén
- 35 biodisponibles tras la administración de la composición a un paciente. Las composiciones que se administrarán a un sujeto o paciente toman la forma de una o más unidades de toma, donde, por ejemplo, un comprimido puede ser una unidad de toma única, y un recipiente de un compuesto de la invención en forma de aerosol puede contener un gran número de unidades de toma. Los métodos reales de preparación de dichas formas farmacéuticas son conocidos o serán evidentes para los expertos en esta técnica; por ejemplo, véase *Remington: The Science and*
- 40 *Practice of Pharmacy*, 20ª edición (Philadelphia College of Pharmacy and Science, 2000). En cualquier caso, la composición a administrar contendrá una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el tratamiento de una enfermedad o afección de interés según lo dado a conocer por esta invención.

- Una composición farmacéutica de la invención puede estar en forma sólida o líquida. En un aspecto, el o los vehículos están en forma de partículas, de modo que las composiciones están, por ejemplo, en forma de comprimidos o de polvo. El o los vehículos pueden ser líquidos, siendo las composiciones, por ejemplo, un jarabe oral, un líquido inyectable o un aerosol, que es útil, por ejemplo, en administración por inhalación.

- Cuando está pensada para administración oral, la composición farmacéutica está preferiblemente en forma sólida o líquida, donde se incluyen formas semisólidas, semilíquidas, de suspensión y gel dentro de las formas consideradas
- 50 en la presente memoria como sólidas o líquidas.

Como composición sólida para administración oral, la composición farmacéutica se puede formular en forma de polvo, gránulos, comprimidos, píldoras, cápsulas, goma de mascar, oblea o similares. Dicha composición sólida contendrá generalmente uno o más diluyentes inertes o vehículos comestibles. Además, pueden estar presentes uno o más de los siguientes componentes: aglutinantes tales como carboximetilcelulosa, etilcelulosa, celulosa

55 microcristalina, goma tragacanto o gelatina; excipientes tales como almidón, lactosa o dextrinas, agentes disgregadores tales como ácido algínico, alginato sódico, Primogel, almidón de maíz y similares; lubricantes tales como estearato de magnesio o Sterotex; fluidificantes tales como dióxido de silicio coloidal; agentes edulcorantes tales como sacarosa o sacarina; un agente aromatizante tal como menta, salicilato de metilo o aroma de naranja; y un agente colorante.

- 60 Cuando la composición farmacéutica está en forma de cápsulas, por ejemplo, una cápsula de gelatina, puede

contener, además de materiales del tipo anterior, un vehículo líquido tal como polietilenglicol o aceite.

La composición farmacéutica puede estar en forma líquida, por ejemplo, de elixir, jarabe, solución, emulsión o suspensión. El líquido puede ser para administración oral o para administración inyectable, como dos ejemplos.

- 5 uno o más de un agente edulcorante, conservante, colorante y potenciador del sabor. En una composición destinada a ser administrada por inyección, se pueden incluir uno o más de un tensioactivo, conservante, agente humectante, agente dispersante, agente de suspensión, tampón, estabilizador y agente isotónico.

- 10 Las composiciones farmacéuticas líquidas de la invención, ya sean soluciones, suspensiones u otras formas similares, pueden incluir uno o más de los siguientes adyuvantes: diluyentes estériles tales como agua para inyectables, solución salina, preferiblemente solución salina fisiológica, solución de Ringer, cloruro de sodio isotónico, aceites fijos tales como mono o diglicéridos sintéticos que pueden servir como disolvente o medio de suspensión, polietilenglicoles, glicerina, propilenglicol u otros disolventes; agentes antibacterianos tales como alcohol bencílico o metil-parabeno; antioxidantes tales como ácido ascórbico o bisulfito sódico; agentes quelantes tales como ácido etilendiamintetraacético; tampones tales como acetatos, citratos o fosfatos y agentes para el ajuste de
- 15 tonicidad tales como cloruro sódico o dextrosa. El preparado parenteral puede estar contenido en ampollas, jeringuillas desechables o viales de dosis múltiples de vidrio o plástico. La solución salina fisiológica es un adyuvante preferido. Una composición farmacéutica inyectable es preferiblemente estéril.

Una composición farmacéutica líquida de la invención destinada a la administración parenteral u oral debe contener una cantidad de un compuesto de la invención de modo que se obtenga una dosis adecuada.

- 20 La composición farmacéutica de la invención puede estar destinada a administración tópica, en cuyo caso el vehículo puede comprender adecuadamente una solución, emulsión, pomada o base de gel. La base, por ejemplo, puede comprender uno o más de los siguientes: vaselina, lanolina, polietilenglicoles, cera de abeja, aceite mineral, diluyentes tales como agua y alcohol, y emulsionantes y estabilizantes. Los agentes espesantes pueden estar presentes en una composición farmacéutica para administración tópica. Si está destinada a la administración
- 25 transdérmica, la composición puede incluir un parche transdérmico o un dispositivo de iontoforesis.

La composición farmacéutica de la invención puede estar destinada a la administración rectal, en forma, por ejemplo, de supositorio, que se fundirá en el recto y liberará el fármaco. La composición para administración rectal puede contener una base oleaginosa como excipiente no irritante adecuado. Dichas bases incluyen, sin limitación, lanolina, manteca de cacao y polietilenglicol.

- 30 La composición farmacéutica de la invención puede incluir diversos materiales, que modifican la forma física de una unidad de toma sólida o líquida. Por ejemplo, la composición puede incluir materiales que forman una envoltura de recubrimiento alrededor de los principios activos. Los materiales que forman la envoltura de recubrimiento suelen ser inertes y pueden seleccionarse de, por ejemplo, azúcar, goma laca y otros agentes de recubrimiento entérico. Alternativamente, los principios activos pueden estar contenidos en una cápsula de gelatina.
- 35 La composición farmacéutica de la invención en forma sólida o líquida puede incluir un agente que se une al compuesto de la invención y, de este modo, ayuda a la administración del compuesto. Los agentes adecuados que pueden actuar en esta capacidad incluyen un anticuerpo monoclonal o policlonal, una proteína o un liposoma.

- La composición farmacéutica de la invención puede consistir en unidades de toma que se pueden administrar en forma de aerosol. El término aerosol se emplea para indicar una variedad de sistemas que van desde los de
- 40 naturaleza coloidal hasta sistemas que consisten en envases presurizados. La administración puede ser por medio de un gas licuado o comprimido o por un sistema de bombeo adecuado que dispensa los principios activos. Los aerosoles de los compuestos de la invención se pueden suministrar en sistemas monofásicos, bifásicos o trifásicos con el fin de liberar el (los) principio(s) activo(s). La administración del aerosol incluye el recipiente necesario, activadores, válvulas, subcontenedores y similares, que juntos pueden formar un equipo. Un experto en la técnica,
- 45 sin experimentación indebida, puede determinar aerosoles preferidos.

- Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden prepararse por metodología bien conocida en la técnica farmacéutica. Por ejemplo, una composición farmacéutica destinada a ser administrada por inyección puede prepararse combinando un compuesto de la invención con agua destilada estéril para formar una solución. Puede añadirse un tensioactivo para facilitar la formación de una solución o suspensión homogénea. Los tensioactivos son
- 50 compuestos que interaccionan de forma no covalente con el compuesto de la invención para facilitar la disolución o suspensión homogénea del compuesto en el sistema acuoso de administración.

- Los compuestos de la invención, o sus sales farmacéuticamente aceptables, se administran en una cantidad terapéuticamente eficaz, la cual variará dependiendo de una variedad de factores incluida la actividad del compuesto específico empleado; la estabilidad metabólica y el periodo de acción del compuesto; la edad, el peso corporal, la
- 55 salud general, el sexo y la alimentación del paciente; el modo y el tiempo de administración; la tasa de excreción; la combinación de fármacos; la gravedad del trastorno o afección concreto; y el sujeto sometido a terapia.

Los compuestos de la invención, o uno de sus derivados farmacéuticamente aceptables, también pueden administrarse simultáneamente con, antes o después de la administración de uno o más agentes terapéuticos. Dicha politerapia incluye la administración de una única formulación de dosis farmacéutica que contiene un compuesto de

la invención y uno o más agentes activos adicionales, así como la administración del compuesto de la invención y cada agente activo en su propia formulación de dosificación farmacéutica independiente. Por ejemplo, un compuesto de la invención y el otro agente activo pueden administrarse al paciente juntos en una única composición de dosificación oral tal como un comprimido o cápsula o cada agente administrado en formulaciones de dosis oral separadas. Cuando se utilizan formulaciones de dosis independientes, los compuestos de la invención y uno o más agentes activos adicionales se pueden administrar esencialmente al mismo tiempo, es decir, simultáneamente, o en tiempos escalonados por separado, es decir, sucesivamente; se entiende que la politerapia incluye todos estos regímenes.

- Para cualquier compuesto usado en los procedimientos de la invención, la cantidad o dosis terapéuticamente eficaz se puede estimar inicialmente a partir de ensayos de cultivo celular. A continuación, la dosificación se puede formular para su uso en modelos animales de modo que se alcance un intervalo de concentración circulante que incluya la CI50 determinada en cultivo celular (es decir, la concentración del compuesto de ensayo que consigue una inhibición semimáxima de la actividad de proteína cinasa). Dicha información puede usarse entonces para determinar con mayor precisión dosis útiles en seres humanos.
- La toxicidad y eficacia terapéutica de los compuestos descritos en la presente invención se pueden determinar mediante procedimientos farmacéuticos normalizados en cultivos celulares o animales experimentales, p. ej., determinando la CI50 y la DL50 (las cuales se describen en otra parte en esta memoria) para un compuesto en cuestión. Los datos obtenidos de estos ensayos de cultivos celulares y estudios en animales pueden usarse en la formulación de una gama de dosis para su uso en seres humanos. La dosis puede variar dependiendo de la forma de dosificación empleada y de la vía de administración utilizada. La formulación exacta, la vía de administración y la dosis pueden ser seleccionadas por cada médico a la vista de la afección del paciente. (Véase, p. ej., GOODMAN & GILMAN'S THE PHARMACOLOGICAL BASIS OF THERAPEUTICS, Cap. 3, 9ª ed., Ed. por Hardman, J., y Limbard, L., McGraw-Hill, Nueva York, 1996, pág. 46).

- La cantidad y el intervalo de dosis se pueden ajustar en cada caso para proporcionar concentraciones en el plasma de los principios activos que son suficientes para mantener los efectos moduladores de la cinasa. Estas concentraciones en el plasma se denominan concentraciones mínimas eficaces (CME). La CME variará para cada compuesto, pero puede estimarse a partir de datos *in vitro*, p. ej., la concentración necesaria para conseguir una inhibición del 50-90% de una cinasa se puede determinar empleando los ensayos descritos en la presente memoria. Las dosis necesarias para conseguir la CME dependerá de las características individuales y de la vía de administración. Se pueden emplear ensayos de HPLC o bioensayos para determinar las concentraciones en el plasma.

Los intervalos de dosificación también se pueden determinar utilizando el valor CME. Los compuestos deben administrarse utilizando un régimen que mantenga las concentraciones plasmáticas por encima de la CME durante 10-90% del tiempo, preferiblemente entre 30-90% y lo más preferiblemente entre 50-90%.

- En la actualidad, las cantidades terapéuticamente eficaces de compuestos de la presente invención pueden oscilar entre aproximadamente 2,5 mg/m² y 1.500 mg/m² al día. Las cantidades ilustrativas adicionales oscilan entre 0,2-1000 mg/qid, 2-500 mg/qid y 20-250 mg/qid.

- En los casos de administración local o de captación selectiva, la concentración local eficaz del fármaco puede no estar relacionada con la concentración en el plasma, y pueden utilizarse otros procedimientos conocidos en la técnica para determinar la cantidad y el intervalo de dosis correctos.

La cantidad de una composición administrada dependerá, por supuesto, del sujeto a tratar, de la gravedad de la afección, de la forma de administración, del criterio del médico que receta, etc.

- Las composiciones pueden presentarse, si se desea, en un envase o dispositivo dispensador, tal como un equipo aprobado por la FDA, que puede contener una o más formas farmacéuticas unitarias que contienen el principio activo. El envase puede comprender, por ejemplo, una lámina metálica o de plástico, tal como un envase blíster. El envase o dispositivo dispensador puede ir acompañado de instrucciones para la administración. El envase o dispensador también puede ir acompañado de una información asociada al envase en una forma prescrita por un organismo gubernamental que regula la fabricación, uso o venta de productos farmacéuticos, información que refleja la aprobación por parte del organismo de la forma de las composiciones o de la administración humana o veterinaria. Dicha información, por ejemplo, puede ser del etiquetado aprobado por la U.S. Food and Drug Administration para recetar medicamentos o de un prospecto de producto aprobado. Las composiciones que comprenden un compuesto de la invención formulado en un vehículo farmacéutico compatible también pueden prepararse, colocarse en un recipiente apropiado y etiquetarse para el tratamiento de una afección indicada. Las enfermedades adecuadas indicadas en la etiqueta pueden incluir el tratamiento de un tumor, la inhibición de la angiogenia, el tratamiento de la fibrosis, la diabetes y similares.

III. Métodos de tratamiento del cáncer

En varias otras realizaciones, la invención se refiere a los compuestos de estructura (I) descritos anteriormente para su empleo en un procedimiento de tratamiento de cáncer en un paciente (p. ej., un mamífero) que lo necesite.

La descripción también proporciona un procedimiento para activar PKM2 en un mamífero que lo necesita,

comprendiendo el procedimiento administrar al mamífero una cantidad eficaz de cualquiera de los compuestos de estructura (I) descritos anteriormente o un producto farmacéutico que los comprende. Por ejemplo, la activación de PKM2 puede ser para el tratamiento de cáncer, tal como cáncer pulmonar. La invención también proporciona usos en procedimientos de tratamiento de varios otros cánceres como se describe a continuación.

- 5 Los compuestos representativos (Ejemplos 1 y 244) de esta invención demuestran niveles de activación máximos similares a FBP (figura 1B y tabla 1, ejemplo 245) y aumentaron la afinidad de PKM2 por FEP (figura 1C), pero no ADP (figura 1D). También se determinó una estructura cocrystalina de un compuesto representativo (ejemplo 244) unido a PKM2 tetramérico a una resolución de 2,03 Å (figura 2, para simplificar, sólo se muestra el cristal del dímero de PKM2 (mitad del tetrámero), que ilustra una relación de unión 1:1 nueva de compuesto a monómero de PKM2;
- 10 los enlaces de hidrógeno propuestos se muestran como líneas discontinuas). Aunque no se desea estar limitado por la teoría, los resultados indican que este compuesto no se unió al sitio FBP, sino que en su lugar se unió a un sitio alostérico de importancia fisiológica desconocida en la interfase dímero-dímero. El compuesto parece unirse al sitio alostérico ocupando dos moléculas por dímero (figura 2), mientras que otros activadores de PKM2 (Boxer B. M., Jiang J. K., Van der Heiden M. G., Shen M., Skoumbourdis A. P., Southall N., *et al. J. Med. Chem.* 2010; 53:1048-55;
- 15 Jiang J. K., Boxer M. B., Van der Heiden M. G., Shen M., Skoumbourdis A. P., Southall N., *et al. Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2010; 20: 3387-93; Walsh M. J., Brimacombe K. R., Veith H., Bougie J. M., Daniel T., Leister W., *et al. Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2011; 21:6322-7.) que se unen al mismo sitio lo hicieron con la ocupación de una molécula por dímero (números de acceso PDB: 3GQY, 3GR4, 3H60, 3ME3). Southall N, *et al. Bioorg Med Chem Lett* 2010; 20: 3387-93; Walsh MJ, Brimacombe KR, Veith H, Bougie JM, Daniel T, Leister W, *et al. Bioorg Med Chem Lett* 2011;
- 20 21: 6322-7.) Que se unen al mismo sitio lo hicieron ocupando una molécula por dímero (números de acceso PDB: 3GQY, 3GR4, 3H6O, 3ME3).

- Se determinaron también compuestos de la invención para activar piruvato cinasa en células. Para este experimento se seleccionaron las estirpes celulares de adenocarcinoma pulmonar NCI-H1299 y A549 debido a las altas concentraciones previamente referidas de fosfo-PKM2 en Tyr105 (Hitosugi T., Kang S. Van der Heiden M. G., Chung
- 25 T. W., Elf S., Lythgoe K. *et al. Sci. Signal* 2009; 2: ra73). La fosforilación de PKM2 en Tyr105 hace que la enzima sea insensible a la activación de FBP. Sin embargo, determinadas realizaciones de los compuestos descritos en la presente memoria (p. ej., ejemplos 1 y 244) activan potentemente la actividad de piruvato cinasa en ambas estirpes celulares (figura 3A y tabla 2, ejemplo 245). Estos resultados demostraron que los compuestos penetran eficazmente la membrana celular para activar PKM2. Además, estos resultados demostraron que altas concentraciones de p-
 - 30 Tyr105 no bloquean la activación por los activadores de PKM2 de la invención, posiblemente debido al distinto mecanismo de unión alostérica expuesto anteriormente.

- En determinadas realizaciones, los compuestos de la invención son también útiles para inducir la formación de tetrámeros en células. En este sentido, se trataron células HEK-293 que expresan FLAG-PKM2 con compuestos de la invención, y se inmunoprecipitaron las proteínas FLAG-PKM2 como se ha descrito anteriormente (Anastasiou D., Poulogiannis G., Asara J. M., Boxer M.B., Jiang J. K., Shen M., *et al. Science*, 2011; 334: 1278-83). Como se
- 35 muestra en la figura 3B, los compuestos representativos aumentaron la cantidad de PKM2 endógena que inmunoprecipitó junto con FLAG-PKM2, acorde con un aumento de los complejos de tetrámeros PKM2 marcados con FLAG y endógenos. Los tetrameros inducidos por compuestos representativos en las células son relativamente estables como se demuestra por la cinética lenta de la inactivación de PKM2 después del lavado del compuesto
 - 40 (figura 3C).

- En otras realizaciones, los compuestos de la presente invención inhiben la proliferación de células cancerígenas. En condiciones normales del medio, los activadores de PKM2 no tenían ningún efecto de crecimiento observable frente a un amplio grupo de estirpes celulares de cáncer adherentes y en suspensión. Sin embargo, cuando las células A549 se cultivaron en medios BME carentes de aminoácidos no esenciales, compuestos representativos inhibieron
- 45 la proliferación con valores de CE50 de 210 nM y 89 nM respectivamente (figura 4A). La inhibición del crecimiento celular se rescató mediante añadiendo serina (30 µM) al medio (figura 4B), lo que sugiere que la privación de serina sensibiliza las células A549 a la activación de PKM2.

- También se determinó el efecto de un compuesto representativo (ejemplo 1) en 6 estirpes celulares diferentes (figura 4C). Estas estirpes celulares crecieron lentamente o bien en medios sin serina, con mejora de crecimiento adicional moderada o nula cuando se añadía serina al medio (datos no mostrados). Aunque no se desea estar limitado por la
- 50 teoría, se cree que estas estirpes celulares tienen una sólida biosíntesis de serina la primera vez. Como se ve en la figura 4C, el compuesto del ejemplo 1 fue capaz de inhibir la proliferación celular de determinadas estirpes celulares a valores de CI50 tan bajos como 0,1 µM. También se examinaron otras estirpes celulares de indicaciones adicionales aparte del cáncer pulmonar (mama, colon, páncreas, próstata) y se encontró que tenían sensibilidad
 - 55 variable tanto a la privación de serina como al tratamiento con un compuesto representativo (datos no mostrados). Aunque no se desea estar ligado por la teoría, es posible que la sensibilidad a activadores de PKM2 de la estirpe celular en ausencia de serina pueda correlacionar con la fosforilación de PKM2 en Tyr105, en medio normal o sin serina.

- Los compuestos de la presente invención también demuestran eficacia en un modelo de tumor de xenotrasplante
- 60 A549 subcutáneo. Una dosis diaria de 50 mg/kg de compuestos representativos administrados por vía intraperitoneal retardó significativamente el crecimiento tumoral en dos experimentos de xenotrasplante separados (figuras 5A y 5B). El crecimiento ralentizado del tumor xenotrasplante se compara con los informes en modelos genéticos de

PKM2, en los que PKM2 se reemplazó con PKM1 constitutivamente activa (Christofk H. R., Van der Heiden M. G., Harris M. H., Ramanathan A., Gerszten R. E., Wei R. *et al. Nature* 2008; 452:230-3), o donde PKM2 se comparó con un mutante resistente a la inactivación debido a la fosforilación en Tyr105 (Hitosugi T., Kang S., Van der Heiden M. G., Chung T. W., Elf S., Lythgoe K. *et al. Sci. Signal* 2009; 2:ra73). Los presentes inventores creen que estos experimentos son la primera prueba documentada de que la activación farmacológica de PKM2 retarda el crecimiento tumoral *in vivo*. Es importante destacar que no se observó una pérdida significativa de peso corporal u otra toxicidad macroscópica en las cohortes que recibieron los compuestos representativos (datos no mostrados), lo que sugiere pocos efectos tóxicos en o fuera del objetivo.

Aunque no desea estar limitado por la teoría, los resultados anteriores indican que determinadas realizaciones de los presentes compuestos son útiles para tratar cánceres en los que se requiere biosíntesis de serina por primera vez para el crecimiento del tumor y se regula por inactivación de PKM2. Los experimentos de rescate de serina con A549 y otras estirpes celulares de cáncer pulmonar sugieren que la síntesis de serina es necesaria para que estas células proliferen y que la activación farmacológica de PKM2 conduce a un aumento del flujo glucolítico que priva la ruta biosintética de serina del material de partida.

Como se ha mencionado anteriormente, los compuestos y composiciones de la invención encontrarán utilidad en una amplia gama de enfermedades y afecciones mediadas por PKM2. Dichas enfermedades pueden incluir a modo de ejemplo y sin limitación, cánceres tales como cáncer pulmonar, NSCLC (cáncer pulmonar no microcítico), cáncer de células en avena, cáncer de hueso, cáncer de páncreas, cáncer de piel, dermatofibrosarcoma protuberans, cáncer de cabeza y cuello, melanoma cutáneo o intraocular, cáncer uterino, cáncer de ovario, cáncer colo-rectal, cáncer de la región anal, cáncer de estómago, cáncer de colon, cáncer de mama, tumores ginecológicos (p. ej., sarcomas uterinos, carcinoma de las trompas de Falopio, carcinoma de endometrio, carcinoma del cuello del útero, carcinoma de la vagina o carcinoma de la vulva), enfermedad de Hodgkin, cáncer hepatocelular, cáncer del esófago, cáncer del intestino delgado, cáncer del sistema endocrino (p. ej. cáncer de tiroides, de páncreas, de paratiroides o de glándulas suprarrenales), sarcomas de tejidos blandos, cáncer de uretra, cáncer de pene, cáncer de próstata, (especialmente resistente a hormonas), leucemia crónica o aguda, tumores sólidos de la infancia, hipereosinofilia, linfomas linfocíticos, cáncer de vejiga, cáncer de riñón o uréter, (p. ej. carcinoma de células renales, carcinoma de pelvis renal), cáncer pediátrico, neoplasmas del sistema nervioso central (p. ej. linfoma del sistema nervioso central primario, tumores de la médula espinal, meduloblastoma, glioma del tronco encefálico, o ademoma pituitario), esófago de Barret (síndrome premaligno), enfermedad neoplásica cutánea, psoriasis, micosis fungoide, e hipertrofia prostática benigna, enfermedades relacionadas con la diabetes tales como la retinopatía diabética, isquemia retiniana, y neovascularización retiniana, cirrosis hepática, angiogenia, enfermedad cardiovascular tal como la enfermedad autoinmunitaria y la enfermedad renal.

En algunas realizaciones, los compuestos y composiciones de la invención pueden usarse en procedimientos para tratar cánceres tales como neoplasias hematológicas. Por ejemplo, en algunas realizaciones los compuestos y composiciones de la invención pueden usarse en procedimientos para tratar la leucemia mielocítica aguda (AML). Otros métodos incluyen el tratamiento del cáncer de vejiga o el tratamiento del cáncer de próstata.

Los compuestos de la invención (es decir, compuestos de estructura (I)) se pueden usar en combinación con uno o más agentes quimioterapéuticos. La dosis de los compuestos de la invención puede ajustarse para cualquier reacción fármaco-fármaco. En una realización, el agente quimioterapéutico se selecciona del grupo que consiste en inhibidores mitóticos, agentes alquilantes, antimetabolitos, inhibidores del ciclo celular, enzimas, inhibidores de la topoisomerasa tales como CAMPTOSAR (irinotecán), modificadores de la respuesta biológica, antihormonas, agentes antiangiogénicos tales como inhibidores de MMP-2, MMP-9 y COX-2, antiandrógenos, complejos de coordinación de platino (cisplatino, etc.), ureas sustituidas tales como hidroxíurea; derivados de metilhidrazina, p. ej., procabazina; supresores corticostuprarrenales, p. ej., mitotano, aminoglutetimida, hormonas y antagonistas de hormonas tales como los adrenocorticoesteroides (p. ej., prednisona), progestinas (p. ej., caproato de hidroxiprogesterona), estrógenos (p. ej., dietilestilbesterol), antiestrógenos tales como tamoxifeno, andrógenos, p. ej., propionato de testosterona e inhibidores de aromatasa, tales como anastrozol, y AROMASIN (exemestano).

Ejemplos de agentes alquilantes que el procedimiento anterior puede llevar a cabo en combinación incluyen, sin limitación, fluorouracilo (5-FU) solo o en combinación adicional con leucovorina; otros análogos de pirimidina tales como UFT, capecitabina, gemcitabina y citarabina, los alquil sulfonatos, p. ej., busulfán (usado en el tratamiento de la leucemia granulocítica crónica), improsulfán y piposulfán; aziridinas, p. ej., benzodepa, carboquona, meturedpa y uredepa; etileniminas y metilmelaminas, p. ej., altretamina, trietilenmelamina, trietilenfosforamida, trietilenotiofosforamida y trimetilolmelamina; y las mostazas de nitrógeno, p. ej., clorambucil (empleado en el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica, de la macroglobulinemia primaria y del linfoma ahodgkiniano), ciclofosfamida (empleada en el tratamiento de la enfermedad de Hodgkin, del mieloma múltiple, del neuroblastoma, del cáncer de mama, del cáncer de ovario, del cáncer pulmonar, del tumor de Wilm y del rabdomiosarcoma), estramustina, ifosfamida, novembrichina, prednimustina y mostaza uracilo (empleadas en el tratamiento de la trombocitosis primaria, del linfoma ahodgkiniano, de la enfermedad de Hodgkin y del cáncer de ovario); y triazinas, p. ej., dacarbazina (empleada en el tratamiento de sarcoma de tejido blando).

Ejemplos de agentes quimioterapéuticos antimetabolitos que el procedimiento anterior puede llevar a cabo en combinación incluyen, sin limitación, análogos del ácido fólico, p. ej., metotrexato (empleado en el tratamiento de la leucemia linfocítica aguda, del coriocarcinoma, de la micosis fungoide, del cáncer de mama, del cáncer de cabeza y

cuello y del osteosarcoma) y pteropterina; y los análogos de la purina tales como la mercaptopurina y la tioguanina que encuentran uso en el tratamiento de las leucemias granulocíticas agudas, linfocíticas agudas y granulocíticas crónicas.

- Ejemplos de agentes quimioterapéuticos basados en productos naturales que el procedimiento anterior puede llevar a cabo en combinación incluyen, sin limitación, los alcaloides de los vinca, p. ej., vinblastina (empleada en el tratamiento de cáncer de mama y testicular), vincristina y vindesina; las epipodofilotoxinas, p. ej., etopósido y tenipósido, ambos útiles en el tratamiento de cáncer testicular y del sarcoma de Kaposi; los agentes quimioterapéuticos antibióticos, p. ej., daunorrubicina, doxorubicina, epirubicina, mitomicina (empleadas en el tratamiento del cáncer de estómago, de cuello uterino, de colon, de mama, de vejiga y de páncreas), dactinomomicina, temozolomida, plicamicina, bleomicina (empleadas en el tratamiento del cáncer de piel, de esófago y del aparato genitourinario); y los agentes quimioterapéuticos enzimáticos tales como L-asparaginasa.

Ejemplos de inhibidores útiles de COX-II incluyen Vioxx, CELEBREX (celecoxib), valdecoxib, paracoxib, rofecoxib y Cox 189.

- Ejemplos de inhibidores de metaloproteinasas de matriz útiles se describen en los documentos WO 96/33172 (publicado el 24 de octubre de 1996), WO 96/27583 (publicado el 7 de marzo de 1996), Solicitud de Patente Europea nº 97304971.1 (presentada el 8 de julio de 1997), la solicitud de patente europea nº 99308617.2 (presentada el 29 de octubre de 1999), WO 98/07697 (publicada el 26 de febrero de 1998), WO 98/03516 (publicada el 29 de enero de 1998), WO 98/34918 (publicada el 13 de agosto de 1998), WO 98/34915 (publicada el 13 de agosto de 1998), WO 98/33768 (publicado el 6 de agosto de 1998), WO 98/30566 (publicado el 16 de julio de 1998), Publicación de Patente Europea 606.046 (publicada el 13 de julio de 1994), Publicación de Patente Europea 931.788 (publicada el 28 de julio de 1998), WO 90/05719 (publicada el 31 de mayo de 1990), WO 99/52910 (publicado el 21 de octubre de 1999), WO 99/52889 (publicada el 21 de octubre de 1999), WO 99/29667 (publicado el 17 de junio de 1999), solicitud de patente internacional PCT/IB98/01113 (presentada el 21 de julio de 1998), solicitud de patente europea 99302232.1 (presentada el 25 de marzo de 1999), solicitud de patente de Gran Bretaña número 9912961.1 (presentada el 3 de junio de 1999) 1999), Patente de EE.UU. nº 5.863.949 (expedida el 26 de enero de 1999), Patente de EE.UU. nº 5.861.510 (expedida el 19 de enero de 1999) y la Publicación de Patente Europea 780.386 (publicada el 25 de Junio de 1997), todas las cuales se incorporan en la presente memoria en su totalidad por referencia. Los inhibidores preferidos de MMP-2 y MMP-9 son aquellos que tienen poca o ninguna actividad inhibiendo MMP-1. Son más preferidos los que inhiben selectivamente MMP-2 y/o MMP-9 en relación con otras metaloproteinasas de matriz (es decir, MMP-1, MMP-3, MMP-4, MMP-5, MMP-6, MMP-7, MMP-48, MMP-10, MMP-11, MMP-12 y MMP-13).

- Algunos ejemplos específicos de inhibidores de MMP útiles en la presente invención son AG-3340, RO 32-3555, RS 13-0830, y compuestos seleccionados de: 3-[[4-(4-fluoro-fenoxi)-bencenosulfonil]-(1-hidroxycarbamoil-ciclopentil)-amino]-propiónico; hidroxiamida del ácido 3-exo-3-[4-(4-fluoro-fenoxi)-bencenosulfonilamino]-8-oxa-biciclo[3.2.1]octano-3-carboxílico; hidroamida de ácido (2R, 3R) 1-[4-(2-cloro-4-fluoro-benciloxi)-bencenosulfonil]-3-hidroxi-3-metil-piperidina-2-carboxílico; hidroxiamida del ácido 4-[4-(4-fluoro-fenoxi)-bencenosulfonilamino]-tetrahydro-piran-4-carboxílico; ácido 3-[[4-(4-fluoro-fenoxi)-bencenosulfonil]-(1-hidroxycarbamoil-ciclobutil)-amino]-propiónico; hidroxiamida del ácido 4-[4-(4-cloro-fenoxi)-bencenosulfonilamino]-tetrahydro-piran-4-carboxílico; (R) hidroxiamida del ácido 3-[4-(4-cloro-fenoxi)-bencenosulfonilamino]-tetrahydro-piran-3-carboxílico; hidroxiamida del ácido (2R,3R) 1-[4-(4-fluoro-2-metilbenciloxi)-bencenosulfonil]-3-hidroxi-3-metil-piperidina-2-carboxílico; ácido 3-[[4-(4-fluorofenoxi)-bencenosulfonil]-(1-hidroxi-carbamoil-1-metil-etil)-amino]-propiónico, ácido 3-[[4-(4-fluoro-fenoxi)-bencenosulfonil]-(4-hidroxycarbamoil-tetrahydro-piran-4-il)-amino]-propiónico, hidroxiamida del ácido 3-exo-3-[4-(4-cloro-fenoxi)-bencenosulfonilamino]-8-oxa-biciclo [3.2.1]octano-3-carboxílico; hidroxiamida del ácido 3-endo-3-[4-(4-fluoro-fenoxi)-bencenosulfonilamino]-8-oxa-biciclo[3.2.1]octano-3-carboxílico e hidroxiamida del ácido (R) 3-[4-(4-fluoro-fenoxi)-bencenosulfonilamino]-tetrahydro-furan-3-carboxílico y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de estos compuestos.

Otros agentes contra la angiogenia, otros inhibidores de COX-II y otros inhibidores de MMP, también pueden emplearse en la presente invención.

- Un compuesto de la invención también puede emplearse con inhibidores de transducción de señales, tales como agentes que pueden inhibir respuestas de EGFR (receptor del factor de crecimiento epidérmico), tales como anticuerpos EGFR, anticuerpos EGF y moléculas que son inhibidores de EGFR; inhibidores de VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular); y los inhibidores del receptor erbB2, tales como moléculas orgánicas o anticuerpos que se unen al receptor erbB2, tales como HERCEPTIN (Genentech, Inc., Sur de San Francisco, CA). Los inhibidores de EGFR se describen, por ejemplo, en los documentos WO 95/19970 (publicado el 27 de julio de 1995), WO 98/14451 (publicado el 9 de abril de 1998), WO 98/02434 (publicado el 22 de enero de 1998) y la patente de EE.UU. nº 5.747.498 (expedida el 5 de mayo de 1998), y dichas sustancias pueden emplearse en la presente invención como se describe en la presente memoria.

- Los agentes inhibidores de EGFR incluyen, pero no se limitan a, los anticuerpos monoclonales C225 y anti-EGFR 22Mab (ImClone Systems, Inc., Nueva York, NY), los compuestos ZD-1839 (AstraZeneca), BIBX-1382 (Boehringer Ingelheim), MDX-447 (Medarex Inc., Annandale, NJ) y OX-103 (Merck & Co., Whitehouse Station, NJ) y toxina de fusión EGF (Seragen Inc., Hopkinton, MA).

Estos y otros agentes inhibidores de EGFR pueden emplearse en la presente invención. También pueden combinarse inhibidores de VEGF, por ejemplo SU-5416 y SU-6668 (Sugen Inc., South San Francisco, CA) con un compuesto de la invención. Inhibidores de VEGF se describen, por ejemplo, en los documentos WO 01/60814 A3 (publicado el 23 de agosto de 2001), WO 99/24440 (publicado el 20 de mayo de 1999), solicitud internacional PCT PCT/IB99/00797 (presentada el 3 de mayo de 1999), WO 95/21613 (publicado el 17 de agosto de 1995), WO 99/61422 (publicado el 2 de diciembre de 1999), patente de EE.UU. N° 5.834.504 (expedida el 10 de noviembre de 1998), WO 01/60814, WO 98/50356 (publicado el 12 de noviembre de 1998), patente de EE.UU. N° 5.883.113 (expedida el 16 de marzo de 1999), patente de EE.UU. n° 5.886.020 (expedida el 23 de marzo de 1999), patente de EE.UU. N° 5.792.783 (expedida el 11 de agosto de 1998), WO 99/10349 (publicado el 4 de marzo de 1999), WO 97/32856 (publicado el 12 de septiembre de 1997), WO 97/22596 (publicado el 26 de junio de 1997), WO 98/54093 (publicado el 3 de diciembre de 1998), WO 98/02438 (publicado el 22 de enero de 1998), WO 99/16755 (publicado el 8 de abril de 1999) y WO 98/02437 (publicado el 22 de enero de 1998), todos los cuales se incorporan en la presente memoria en su totalidad por referencia. Otros ejemplos de algunos inhibidores de VEGF específicos útiles en la presente invención son IM862 (Cytran Inc., Kirkland, WA); anticuerpo monoclonal anti-VEGF de Genentech, Inc.; y angiozima, una ribozima sintética de Ribozyme (Boulder, CO) y Chiron (Emeryville, CA). Estos y otros inhibidores de VEGF pueden usarse en la presente invención como se describe en la presente memoria. Los inhibidores del receptor pErbB2, tales como GW-282974 (Glaxo Wellcome plc), y los anticuerpos monoclonales AR-209 (Aronex Pharmaceuticals Inc., The Woodlands, TX) y 2B-1 (Chiron) pueden además combinarse con un compuesto de la invención, por ejemplo, los indicados en los documentos WO 98/02434 (publicado el 22 de enero de 1998), WO 99/35146 (publicado el 15 de julio de 1999), WO 99/35132 (publicado el 15 de julio de 1999), WO 98/02437 (publicado el 22 de enero de 1998), WO 97/13760 (publicado el 17 de abril de 1997), WO 95/19970 (publicado el 27 de julio de 1995), patente de EE.UU. n° 5.587.458 (expedida el 24 de diciembre de 1996) y la patente de EE.UU. n° 5.877.305 (expedida el 2 de marzo de 1999). Los inhibidores del receptor ErbB2 útiles en la presente invención también se describen en la patente de EE.UU. n° 6.284.764 (expedida el 4 de septiembre de 2001). Los compuestos inhibidores del receptor erbB2 y la sustancia descrita en las solicitudes PCT antes mencionadas, las patentes de EE.UU. y las solicitudes provisionales de EE.UU., así como otros compuestos y sustancias que inhiben el receptor erbB2, pueden emplearse en el compuesto de la invención, según la presente invención.

Un compuesto de la invención también se puede emplear con otros agentes útiles para tratar el cáncer, incluidos, pero sin limitarse a, agentes capaces de potenciar respuestas inmunitarias antitumorales, tales como anticuerpos CTLA4 (antígeno 4 de linfocitos citotóxicos) y otros agentes capaces de bloquear CTLA4; y agentes anti-proliferantes tales como otros inhibidores de la proteína farnesil transferasa, por ejemplo los inhibidores de proteína farnesil-transferasa descritos en las referencias citadas en la sección "Antecedentes" de la Patente de EE.UU. n° 6.258.824 B1.

El procedimiento anterior también puede llevarse a cabo en combinación con radioterapia, en donde la cantidad de un compuesto de la invención en combinación con la radioterapia es eficaz en el tratamiento de las enfermedades anteriores.

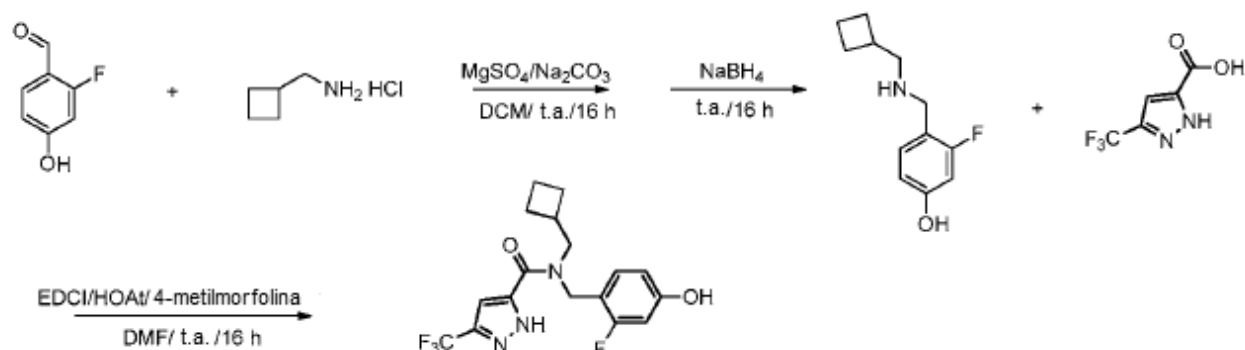
Las técnicas para administrar radioterapia son conocidas en la técnica, y estas técnicas pueden emplearse en la politerapia descrita en la presente memoria. La administración del compuesto de la invención en esta politerapia puede determinarse como se describe en la presente memoria.

Los siguientes ejemplos se proporcionan con fines ilustrativos, no restrictivos.

Ejemplos

Ejemplo 1

Síntesis de *N*-(ciclobutilmetil)-*N*-(2-fluoro-4-hidroxibencil)-3-trifluorometil-*H*-pirazol-5-carboxamida.



A una solución de 2-fluoro-4-hidroxibenzaldehído (0,5 g, 3,57 mmol) e hidrocloreto de ciclobutilmetanamina (0,304 g, 3,57 mmol) en cloruro de metileno (5 ml) se añadió MgSO₄ (1,29 g, 10,71 mmol) y Na₂CO₃ (0,78 g, 7,14 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, y después se añadió NaBH₄ (0,16 g, 3,57 mmol) y se

agitó durante 16 h más. Se inactivó con metanol y se diluyó con 20 ml de cloruro de metileno, y se lavó con 10 ml de agua. La capa acuosa se extrajo con tres porciones de 15 ml de cloruro de metileno. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con 10 ml de salmuera, se secaron con Na_2SO_4 y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con metanol al 0 a 10% en cloruro de metileno para dar (0,7 g, 3,35 mmol, rendimiento del 94%) de compuesto 4-(((ciclobutilmetil)amino)metil)-3-fluorofenol.

A una solución de ácido 3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-carboxílico (0,116 g, 0,555 mmol) en DMF (1 ml) se añadió EDCI (0,160 g, 0,833 mmol), HOAt (0,133 g, 0,833 mmol) y 4-metilmorfolina (0,168 g, 1,666 mmol). A continuación, la mezcla de reacción se agitó a t.a. durante la noche. La mezcla de reacción resultante se diluyó con 30 ml de DCM y se lavó con 20 ml de agua. La capa acuosa se extrajo con tres porciones de 15 ml de cloruro de metileno. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con 10 ml de salmuera, se secó con Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con metanol al 0 a 15% en cloruro de metileno para dar (0,050 g, 0,135 mmol, rendimiento del 24%) de compuesto *N*-(ciclobutilmetil)-*N*-(2-fluoro-4-hidroxibencil)-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-carboxamida.

^1H -RMN ($\text{CDCl}_3/400$ MHz): 7,10 (m, 1H), 6,80 (m, 1H), 6,59 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,52 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 4,69 (s, 2H), 3,50 (s, 2H), 2,65 (m, 1H), 2,00-1,58 (m, 6H). EM (ES^+ , m/z): 372,1 ($\text{M}^+ + 1$, 100,0).

Ejemplo 2

Síntesis de 3-ciano-*N*-(ciclo-butilmetoxil)-*N*-(2-fluoro-4-hidroxibencil)-1*H*-pirazol-5-carboxamida.

A una solución de ácido 3-ciano-1*H*-pirazol-5-carboxílico (0,100 g, 0,729 mmol) y 4-(((ciclobutilmetil) amino) metil)-3-fluorofenol (0,153 g, 0,729 mmol) en DMF (1 ml) se añadió EDCI (0,210 g, 1,094 mmol), HOBt (0,148 g, 1,094 mmol) y DIPEA (0,283 g, 2,188 mmol). A continuación, la mezcla de reacción se agitó a t.a. durante la noche. La mezcla de reacción resultante se diluyó con 30 ml de DCM y se lavó con 20 ml de agua. La capa acuosa se extrajo con tres porciones de 15 ml de cloruro de metileno. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con 10 ml de salmuera, se secaron con Na_2SO_4 y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con 0 a 15% de metanol en cloruro de metileno para dar (0,026 g, 0,079 mmol, 11% de rendimiento) de compuesto 3-ciano-*N*-(ciclobutilmetil)-*N*-(2-fluoro-4-hidroxibencil)-1*H*-pirazol-5-carboxamida.

^1H -RMN ($\text{CD}_3\text{OD}/400$ MHz): 7,05 (m, 2H), 6,54 (m, 2H), 4,68 (m, 2H), 3,67 (m, 1H), 3,46 (m, 1H), 2,67 (m, 1H), 2,01-1,62 (m, 6H). MS (ES^+ , m/z): 328,9 ($\text{M}^+ + 1$, 100,0).

Los compuestos de los Ejemplos 2-28, 245 y 246 se prepararon empleando un método análogo al descrito en el ejemplo 1.

Ejemplo 3

Síntesis de 3-amino-*N*-(ciclobutilmetil)-*N*-(2-fluoro-4-hidroxibencil)-1*H*-pirazol-5-carboxamida.

A una solución de ácido 3-amino-1*H*-pirazol-5-carboxílico (0,100 g, 0,787 mmol) y 4-(((ciclobutilmetil)amino) metil)-3-fluorofenol (0,165 g, 0,787 mmoles) en DMF (1 ml), se añadió EDCI (0,226 g, 1,180 mmol), HOAt (0,159 g, 1,18 mmol) y 4-metilmorfolina (0,040 g, 0,126 mmol). A continuación, la mezcla de reacción se agitó a t.a. durante la noche. La mezcla de reacción resultante se diluyó con 30 ml de DCM y se lavó con 20 ml de agua. La capa acuosa se extrajo con tres porciones de 15 ml de cloruro de metileno. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con 10 ml de salmuera, se secaron con Na_2SO_4 y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con 0 a 15% de metanol en cloruro de metileno para dar (0,040 g, 0,126 mmol, 16% de rendimiento) del compuesto 3-amino-*N*-(ciclobutilmetil)-*N*-(2-fluoro-4-hidroxibencil)-1*H*-pirazol-5-carboxamida.

^1H -RMN ($\text{CD}_3\text{OD}/400$ MHz): 7,08 (m, 1H), 6,54 (m, 2H), 5,70 (m, 1H), 4,63 (m, 2H), 3,64 (m, 1H), 3,56 (m, 1H), 2,64 (m, 1H), 2,01-1,58 (m, 6H). MS (ES^+ , m/z): 319,0 ($\text{M}^+ + 1$, 100,0).

Ejemplo 4

Síntesis de 3-bromo-*N*-(ciclobutilmetil)-*N*-(1-feniletíl)-1*H*-pirazol-5-carboxamida.

A una solución de ácido 3-bromo-1*H*-pirazol-5-carboxílico (0,100 g, 0,524 mmol) y 4-(((ciclobutilmetil)amino)metil)-3-fluorofenol (0,099 g, 0,524 mmol) en DMF (1 ml), se añadieron EDCI (0,151 g, 0,785 mmol), HOAt (0,106 g, 0,785 mmol) y 4-metilmorfolina (0,159 g, 1,571 mmol). A continuación, la mezcla de reacción se agitó a t.a. durante la noche. La mezcla de reacción resultante se diluyó con 30 ml de DCM y se lavó con 20 ml de agua. La capa acuosa se extrajo con tres porciones de 15 ml de cloruro de metileno. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con 10 ml de salmuera, se secaron con Na_2SO_4 y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con 0 a 15% de metanol en cloruro de metileno para dar (0,065 g, 0,179 mmol, 34% de rendimiento) del compuesto 3-bromo-*N*-(ciclobutilmetil)-*N*-(1-feniletíl)-1*H*-pirazol-5-carboxamida.

^1H -RMN ($\text{CD}_3\text{OD}/400$ MHz): 7,34 (m, 5H), 6,60 (s, 1H), 5,60 (m, 1H), 4,80 (m, 1H), 3,40 (m, 2H), 2,40 (m, 1H), 2,01-1,58 (m, 6H). EM (ES^+ , m/z): 361,9 ($\text{M}^+ + 1$, 100,0).

Ejemplo 5

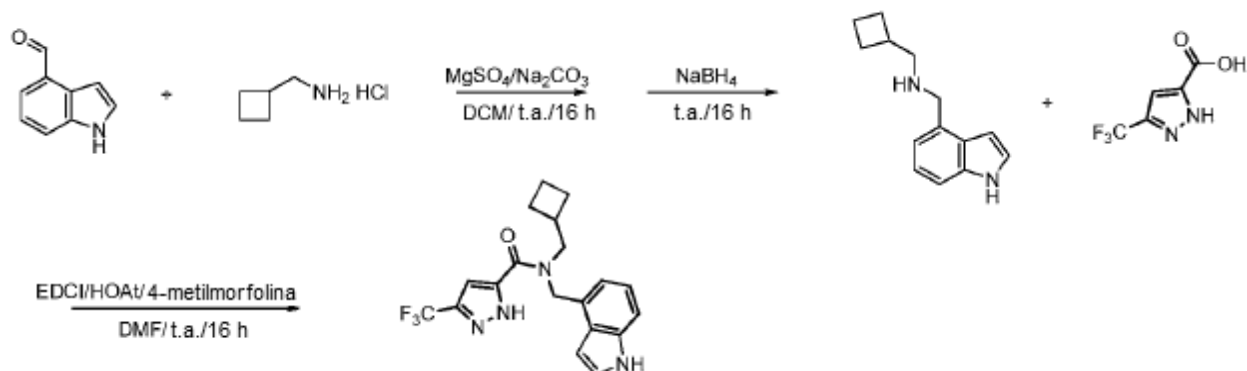
Síntesis de 3-trifluorometil-*N*-(ciclobutilmetil)-*N*-(1-feniletil)-1*H*-pirazol-5-carboxamida.

A una solución de ácido 3-trifluorometil-1*H*-pirazol-5-carboxílico (0,100 g, 0,524 mmol) y 4-(((ciclobutilmetil)amino)metil)-3-fluorofenol (0,099 g, 0,524 mmol) en DMF (1 ml), se añadieron EDCI (0,151 g, 0,785 mmol), HOAt (0,106 g, 0,785 mmol) y 4-metilmorfolina (0,159 g, 1,571 mmol). A continuación, la mezcla de reacción se agitó a t.a. durante la noche. La mezcla de reacción resultante se diluyó con 30 ml de DCM y se lavó con 20 ml de agua. La capa acuosa se extrajo con tres porciones de 15 ml de cloruro de metileno. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con 10 ml de salmuera, se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con 0 a 15% de metanol en cloruro de metileno para dar (0,065 g, 0,179 mmol, 34% de rendimiento) de compuesto 3-trifluorometil-*N*-(ciclobutilmetil)-*N*-(1-feniletil)-1*H*-pirazol-5-carboxamida.

¹H-RMN (CD₃OD/400 MHz): 7,40 (m, 5H), 6,80 (s, 1H), 5,48 (m, 2H), 3,50 (m, 2H), 2,34 (m, 1H), 2,01-1,58 (M, 6H). MS (ES⁺, m/z): 352,0 (M⁺+1, 100,0).

Ejemplo 6

Síntesis de *N*-((1*H*-indol-4-il)metil)-*N*-(ciclobutilmetil)-3-trifluorometil-1*H*-pirazol-5-carboxamida.



15

A una solución de 1*H*-indol-4-carbaldehído (1,5 g, 10,33 mmol) e hidrocloreto de ciclobutilmetanamina (1,26 g, 10,33 mmol) en cloruro de metileno (10 ml) se añadió MgSO₄ (3,73 g, 31,0 mmol) y Na₂CO₃ (2,19 g, 10,33 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, y después se añadió NaBH₄ (0,39 g, 10,33 mmol) y se agitó durante 16 h más. Se inactivó con metanol y se diluyó con 30 ml de cloruro de metileno, y se lavó con 20 ml de agua. La capa acuosa se extrajo con tres porciones de 20 ml de cloruro de metileno. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con 20 ml de salmuera, se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con metanol a 0 a 10% en cloruro de metileno para dar (1,8 g, 8,40 mmol, rendimiento del 81%) de compuesto *N*-((1*H*-indo-4-il)metil)-1- ciclobutilmetanamina.

¹H-RMN (CD₃OD/400 MHz): 7,30 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,24 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 7,07 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,96 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 6,52 (m, 1H), 3,99 (s, 2H), 2,54 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 2,50 (m, 1H), 2,10 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 1,65 (m, 2H). EM (ES⁺, m/z): 215,0 (M⁺+1, 100,0).

A una solución de ácido 3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-carboxílico (0,1 g, 0,555 mmol) y *N*-((1*H*-indo-4-il)metil)-1-ciclobutilmetanamina (0,119 g, 0,555 mmol) en DMF (1 ml) se añadió EDCI (0,160 g, 0,833 mmol), HOAt (0,133 g, 0,833 mmol) y 4-metilmorfolina (0,168 g, 1,666 mmol). A continuación, la mezcla de reacción se agitó a t.a. durante la noche. La mezcla de reacción resultante se diluyó con 30 ml de DCM y se lavó con 20 ml de agua. La capa acuosa se extrajo con tres porciones de 15 ml de cloruro de metileno. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con 10 ml de salmuera, se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con metanol al 0 a 15% en cloruro de metileno para dar (0,160 g, 0,425 mmol, 77% de rendimiento) del compuesto *N*-((1*H*-indol-4-il)metil)-*N*-(ciclobutilmetil)-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-carboxamida.

¹H-RMN (CDCl₃/400 MHz, se observaron rotámetros de amida estables por RMN): 7,35 (m, 1H), 7,24 (ancho, 1H), 7,10 (m, 1H), 6,97 (m, 0,5H), 6,84 (m, 1H), 6,60 (m, 0,5H), 6,39 (m, 0,5H), 5,05 (s, 2H), 3,60 (s, 1H), 3,34 (s, 1H), 2,74 (m, 1H), 2,50-1,55 (m, 6H). EM (ES⁺, m/z): 377,0 (M⁺+1, 100,0).

Ejemplo 7

Síntesis de 3-trifluorometil-*N*-(ciclobutilmetil)-*N*-((2-oxo-2,3-dihidrobencotiazol-7-il)metil)-1*H*-pirazol-5-carboxamida.

A una solución de ácido 3-trifluorometil-1*H*-pirazol-5-carboxílico (0,055 g, 0,403 mmol) y 7-(((ciclobutilmetil)amino)metil)-benzo[d]tiazol-2(3*H*)-ona (0,10 g, 0,403 mmol) en DMF (1 ml) se añadió EDCI (0,116 g, 0,604 mmol), HOAt (0,082 g, 0,604 mmol) y 4-metilmorfolina (0,122 g, 1,208 mmol). A continuación, la mezcla de reacción se agitó a t.a. durante la noche. La mezcla de reacción resultante se diluyó con 30 ml de DCM y se lavó con 20 ml de agua. La capa acuosa se extrajo con tres porciones de 15 ml de cloruro de metileno. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con 10 ml de salmuera, se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo se

purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con 0 a 15% de metanol en cloruro de metileno para dar (0,060 g, 0,163 mmol, 41% de rendimiento) de compuesto 3-trifluorometil-*N*-(ciclobutilmetil)-*N*-(2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]tiazol-7-il)metil)-1*H*-pirazol-5-carboxamida.

¹H-RMN (CD₃OD/400 MHz): 7,31 (m, 1H), 7,04 (m, 3H), 5,04 (m, 1H), 5,04 (m, 1H), 3,70 (m, 1H), 3,50 (m, 1H), 2,56 (m, 1H), 2,00-1,56 (m, 6H). MS (ES⁺, m/z): 368,0 (M⁺+1, 100,0).

EJEMPLO 8

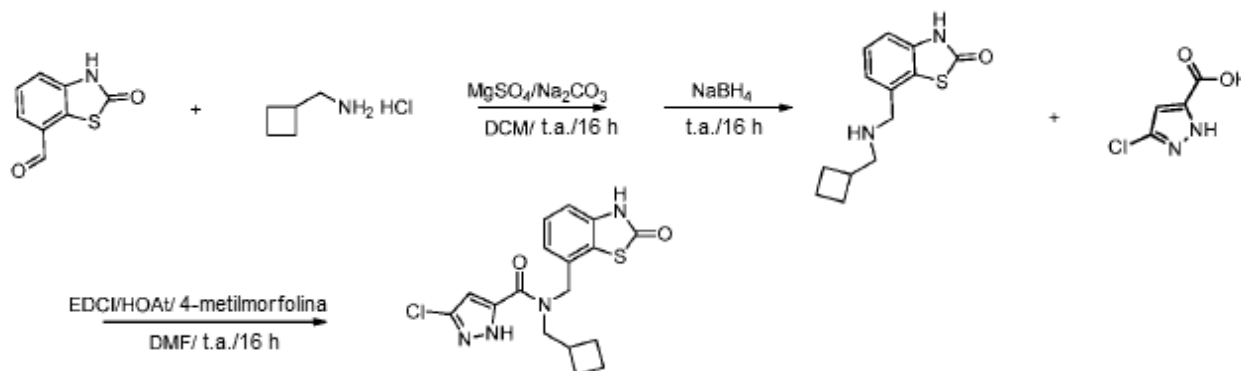
Síntesis de 3-ciano-*N*-(ciclo-butildimetil)-*N*-((2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]tiazol-7-il)metil)-1*H*-pirazol-5-carboxamida.

A una solución de ácido 3-ciano-1*H*-pirazol-5-carboxílico (0,055 g, 0,403 mmol) y 7-(((ciclobutilmetil)amino)metil)benzo[d]tiazol-2(3H)-ona (0,10 g, 0,403 mmol) en DMF (1 ml) se añadió EDCI (0,116 g, 0,604 mmol), HOAt (0,082 g, 0,604 mmol) y 4-metilmorfolina (0,122 g, 1,208 mmol). A continuación, la mezcla de reacción se agitó a t.a. durante la noche. La mezcla de reacción resultante se diluyó con 30 ml de DCM y se lavó con 20 ml de agua. La capa acuosa se extrajo con tres porciones de 15 ml de cloruro de metileno. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con 10 ml de salmuera, se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con 0 a 15% de metanol en cloruro de metileno para dar (0,060 g, 0,163 mmol, 41% de rendimiento) de compuesto 3-ciano-*N*-(ciclobutilmetil)-*N*-(2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]tiazol-7-il)metil)-1*H*-pirazol-5-carboxamida.

¹H-RMN (CD₃OD/400 MHz): 7,31 (m, 1H), 7,04 (m, 3H), 5,04 (m, 1H), 5,04 (m, 1H), 3,70 (m, 1H), 3,50 (m, 1H), 2,56 (m, 1H), 2,00-1,56 (m, 6H). MS (ES⁺, m/z): 368,0 (M⁺+1, 100,0).

Ejemplo 9

Síntesis de 3-cloro-*N*-(ciclobutilmetil)-*N*-((2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]tiazol-7-il)metil)-1*H*-pirazol-5-carboxamida.



A una solución de 2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]tiazol-7-carbaldeído (0,4 g, 2,32 mmoles) e hidrocloreto de ciclobutilmetanamina (0,190 g, 2,32 mmoles) en cloruro de metileno (5 ml) se añadió MgSO₄ (0,81 g, 6,70 mmol) y Na₂CO₃ (0,47 g, 4,46 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, y después se añadió NaBH₄ (0,084 g, 2,23 mmol) y se agitó durante 16 h más. Se inactivó con metanol y se diluyó con 20 ml de cloruro de metileno, y se lavó con 10 ml de agua. La capa acuosa se extrajo con tres porciones de 15 ml de cloruro de metileno. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con 10 ml de salmuera, se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con metanol al 0-10% en cloruro de metileno para dar (0,45 g, 1,812 mmol, rendimiento del 81%) de compuesto 7-(((ciclobutilmetil)amino)metil)benzo[d]tiazol-2(3H)-ona.

A una solución de ácido 3-cloro-1*H*-pirazol-5-carboxílico (0,1 g, 0,682 mmol) y 7-(((ciclobutilmetil)amino)metil)benzo[d]tiazol-2(3H)-ona (0,169 g, 0,682 mmol) en DMF (1 ml) se añadió EDCI (0,196 g, 1,024 mmol), HOAt (0,138 g, 1,024 mmol) y 4-metilmorfolina (0,207 g, 2,047 mmoles). A continuación, la mezcla de reacción se agitó a t.a. durante la noche. La mezcla de reacción resultante se diluyó con 30 ml de DCM y se lavó con 20 ml de agua. La capa acuosa se extrajo con tres porciones de 15 ml de cloruro de metileno. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con 10 ml de salmuera, se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con 0 a 15% de metanol en cloruro de metileno para dar (0,045 g, 0,119 mmol, 16% de rendimiento) de compuesto 3-cloro-*N*-(ciclobutilmetil)-*N*-(2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]tiazol-7-il)metil)-1*H*-pirazol-5-carboxamida.

¹H-RMN (CD₃OD/400 MHz): 7,30 (m, 1H), 7,10 (m, 2H), 6,50 (m, 1H), 4,77 (m, 2H), 3,53 (m, 2H), 2,66 (m, 1H), 2,00-1,59 (m, 6H). EM (ES⁺, m/z): 377,0 (M⁺+1, 100,0).

Ejemplo 10

Síntesis de 3-bromo-*N*-(ciclobutilmetil)-*N*-((2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]tiazol-7-il)metil)-1*H*-pirazol-5-carboxamida.

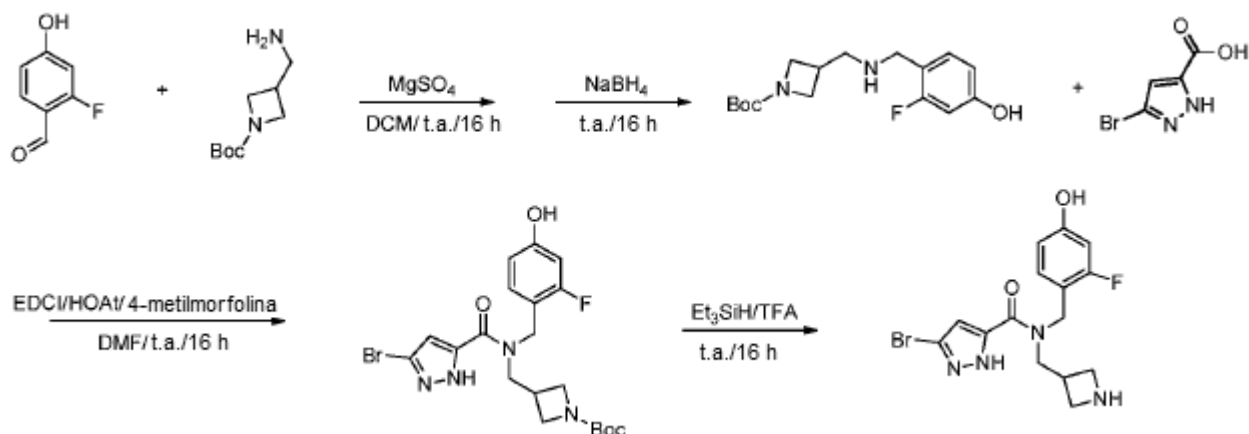
A una solución de ácido 3-bromo-1*H*-pirazol-5-carboxílico (0,077 g, 0,403 mmol) y 7-(((ciclobutilmetil)amino)metil)benzo[d]tiazol-2(3H)-ona (0,10 g, 0,403 mmol) en DMF (1 ml) se añadió EDCI (0,116 g,

0,604 mmol), HOAt (0,082 g, 0,604 mmol) y 4-metilmorfolina (0,122 g, 1,208 mmol). A continuación, la mezcla de reacción se agitó a t.a. durante la noche. La mezcla de reacción resultante se diluyó con 30 ml de DCM y se lavó con 20 ml de agua. La capa acuosa se extrajo con tres porciones de 15 ml de cloruro de metileno. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con 10 ml de salmuera, se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con metanol al 0 a 15% en cloruro de metileno para dar (0,020 g, 0,047 mmol, rendimiento del 12%) del compuesto 3-bromo-*N*-(ciclobutilmetil)-*N*-(2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]tiazol-7-il)metil)-1*H*-pirazol-5-carboxamida.

¹H-RMN (CD₃OD/400 MHz): 7,30 (m, 1H), 7,06 (m, 2H), 6,50 (m, 1H), 4,77 (m, 2H), 3,53 (m, 2H), 2,66 (m, 1H), 2,00-1,59 (m, 6H). EM (ES⁺, m/z): 420,9 (M⁺+1, 100,0).

10 Ejemplo 11

Síntesis de *N*-(azetidín-3-ilmetil)-3-bromo-*N*-(2-fluoro-4-hidroxibencil)-1*H*-pirazol-5-carboxamida.



Se añadió MgSO₄ (0,582 g, 4,83 mmol) a una solución de 2-fluoro-4-hidroxibenzaldehído (0,226 g, 1,611 mmol) y 3-(aminometil)azetidín-1-carboxilato de terc-butilo (0,300 g, 1,611 mmol) en cloruro de metileno (5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, y después se añadió NaBH₄ (0,061 g, 1,611 mmol) y se agitó durante 16 h. más. Se inactivó con metanol, se diluyó con 20 ml de cloruro de metileno, y se lavó con 10 ml de agua. La capa acuosa se extrajo con tres porciones de 15 ml de cloruro de metileno. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con 10 ml de salmuera, se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con 0 a 10% de metanol en cloruro de metileno para dar (0,399 g, 1,29 mmol, 80% de rendimiento) de compuesto 3-(((2-fluoro-4-hidroxibencil) amino) metil)azetidín-1-carboxilato de terc-butilo.

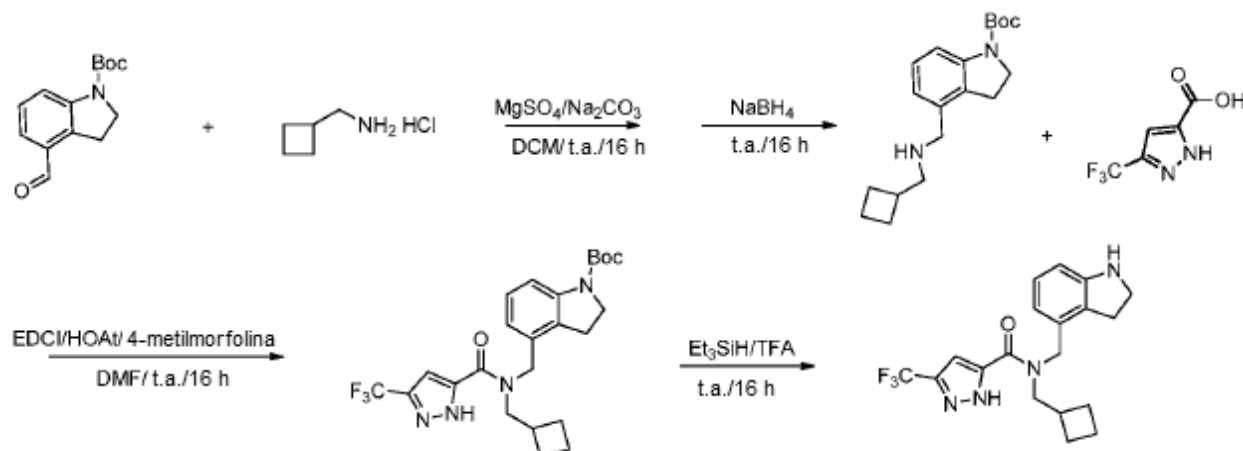
A una solución de ácido 3-bromo-1*H*-pirazol-5-carboxílico (0,038 g, 0,161 mmol) y 4-(((ciclobutilmetil)amino)metil)indolín-1-carboxilato de terc-butilo (0,050 g, 0,161 mmol) y DMF (1 ml) se añadió EDCI (0,037 g, 0,193 mmol), HOAt (0,022 g, 0,161 mmol) y 4-metilmorfolina (0,081 g, 0,81 mmol). A continuación, la mezcla de reacción se agitó a t.a. durante la noche. La mezcla de reacción resultante se diluyó con 30 ml de DCM y se lavó con 20 ml de agua. La capa acuosa se extrajo con tres porciones de 15 ml de cloruro de metileno. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con 10 ml de salmuera, se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional.

A una solución de 3-(((3-bromo-*N*-(2-fluoro-4-hidroxibencil)-1*H*-pirazol-5-carboxamido)metil)azetidín-1-carboxilato de terc-butilo (0,02 g, 0,041 mmol) en DCM (2 ml) se añadió Et₃SiH (0,5 ml) y TFA (0,5 ml). A continuación, la mezcla de reacción se agitó a t.a. durante la noche. La mezcla de reacción resultante se evaporó y el residuo se diluyó con 30 ml de DCM y se lavó con 20 ml de solución saturada de NaHCO₃. La capa acuosa se extrajo con tres porciones de 15 ml de cloruro de metileno. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con 10 ml de salmuera, se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con 0 a 15% de metanol en cloruro de metileno para dar (0,010 g, 0,026 mmol, 63% de rendimiento) de compuesto *N*-(azetidín-3-ilmetil)-3-bromo-*N*-(2-fluoro-4-hidroxibencil)-1*H*-pirazol-5-carboxamida.

¹H RMN (CD₃OD/400 MHz): 7,06 (m, 1H), 6,60 (m, 3H), 4,80 (m, 2H), 4,00 (m, 4H), 3,75 (m, 2H), 3,10 (m, 1H). EM (ES⁺, m/z): 382,9 (M⁺+1, 100,0).

Ejemplo 14

Síntesis de 4-((*N*-(ciclobutilmetil)-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-carboxamido)metil)indolina-1-carboxilato de terc-butilo.



5

A una solución de 4-formilindolina-1-carboxilato de terc-butilo (0,5 g, 2,02 mmoles) e hidrocloreto de ciclobutilmetanamina (0,172 g, 2,02 mmoles) en cloruro de metileno (5 ml) se añadió MgSO_4 (0,730 g, 6,07 mmol) y Na_2CO_3 (0,43 g, 4,04 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, y después se añadió NaBH_4 (0,076 g, 2,02 mmol) y se agitó durante 16 h más. Se inactivó con metanol y se diluyó con 20 ml de cloruro de metileno, y se lavó con 10 ml de agua. La capa acuosa se extrajo con tres porciones de 15 ml de cloruro de metileno. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con 10 ml de salmuera, se secaron con Na_2SO_4 y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con metanol del 0 al 10% en cloruro de metileno para dar (0,4 g, 1,26 mmol, rendimiento del 63%) de compuesto 4-(((ciclobutilmetil)amino)metil)indolin-1-carboxilato de terc-butilo.

^1H -RMN ($\text{CD}_3\text{OD}/400\text{ MHz}$): 7,12 (m, 2H), 6,92 (m, 1H), 3,96 (m, 2H), 3,64 (s, 2H), 2,50 (m, 1H), 2,20 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 1,60 (m, 2H), 1,55 (s, 9H). MS (ES^+ , m/z): 317,0 ($\text{M}^+ + 1$, 100,0).

A una solución de ácido 3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-carboxílico (0,06 g, 0,333 mmol) y 4-(((ciclobutilmetil)amino)metil)indolin-1-carboxilato de terc-butilo (0,105 g, 0,333 mmol) en DMF (1 ml) se añadió EDCI (0,096 g, 0,500 mmol), HOAt (0,068 g, 0,500 mmol) y 4 metilmorfolina (0,101 g, 1,00 mmol). A continuación, la mezcla de reacción se agitó a t.a. durante la noche. La mezcla de reacción resultante se diluyó con 30 ml de DCM y se lavó con 20 ml de agua. La capa acuosa se extrajo con tres porciones de 15 ml de cloruro de metileno. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con 10 ml de salmuera, se secaron con Na_2SO_4 y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con 0 a 15% de metanol en cloruro de metileno para dar (0,080 g, 0,167 mmol, rendimiento del 50%) de compuesto 4-((*N*-(ciclobutilmetil)-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-carboxamido)metil)indolin-1-carboxilato de terc-butilo.

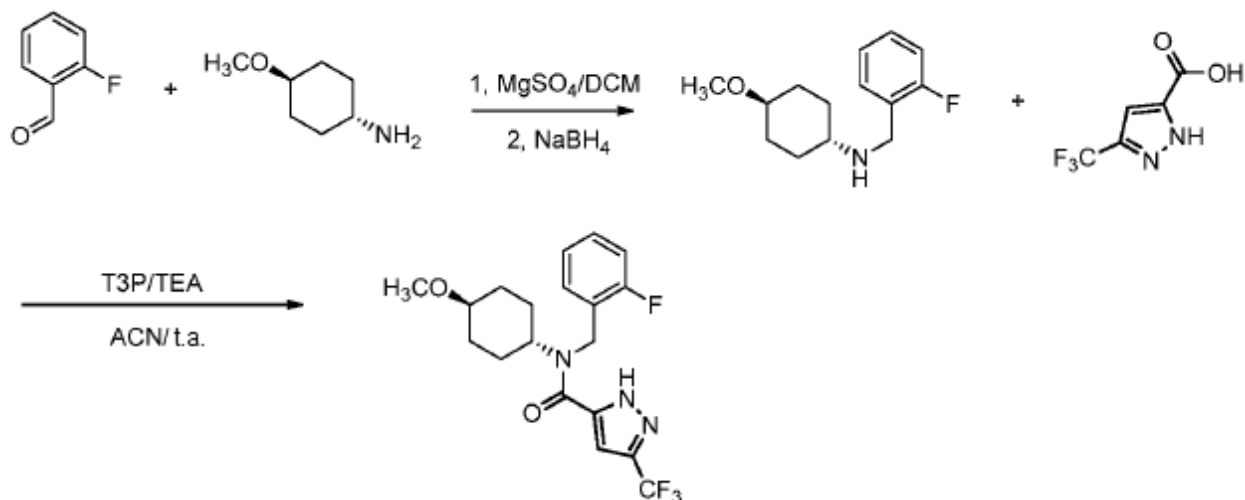
^1H -RMN ($\text{CD}_3\text{OD}/400\text{ MHz}$): 7,22 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 6,75 (m, 1H), 6,67 (m, 0,5H), 6,41 (m, 0,5H), 4,68 (m, 2H), 4,00 (m, 2H), 3,55 (m, 2H), 3,00 (m, 2H), 2,65 (m, 1H), 2,03-1,70 (m, 6H), 1,55 (s, 9H). EM (ES^+ , m/z): 479,1 ($\text{M}^+ + 1$, 100,0).

A una solución de 4-((*N*-(ciclobutilmetil)-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-carboxamido)metil)indolin-1-carboxilato de terc-butilo (0,1 g, 0,555 mmol) en DCM (2 ml) se añadió Et_3SiH (0,5 ml) y TFA (0,5 ml). A continuación, la mezcla de reacción se agitó a t.a. durante la noche. La mezcla de reacción resultante se evaporó y el residuo se diluyó con 30 ml de DCM y se lavó con 20 ml de solución saturada de NaHCO_3 . La capa acuosa se extrajo con tres porciones de 15 ml de cloruro de metileno. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con 10 ml de salmuera, se secaron con Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con 0 a 15% de metanol en cloruro de metileno para dar (0,030 g, 0,079 mmol, rendimiento 95%) de compuesto *N*-(ciclobutilmetil)-*N*-(indolin-4-ilmetil)-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-carboxamida.

^1H -RMN ($\text{CD}_3\text{OD}/400\text{ MHz}$): 7,37 (m, 2H), 6,95 (m, 1H), 6,55 (m, 1H), 4,60 (m, 2H), 3,80 (m, 2H), 3,60 (m, 2H), 3,30 (m, 2H), 2,70 (m, 1H), 2,03-1,50 (m, 6H). MS (ES^+ , m/z): 379,0 ($\text{M}^+ + 1$, 100,0).

Ejemplo 47

Síntesis de *N*-(2-fluorobencil)-*N*-(trans-4-metoxiciclohexil)-3-trifluorometil-1*H*-pirazol-5-carboxamida.



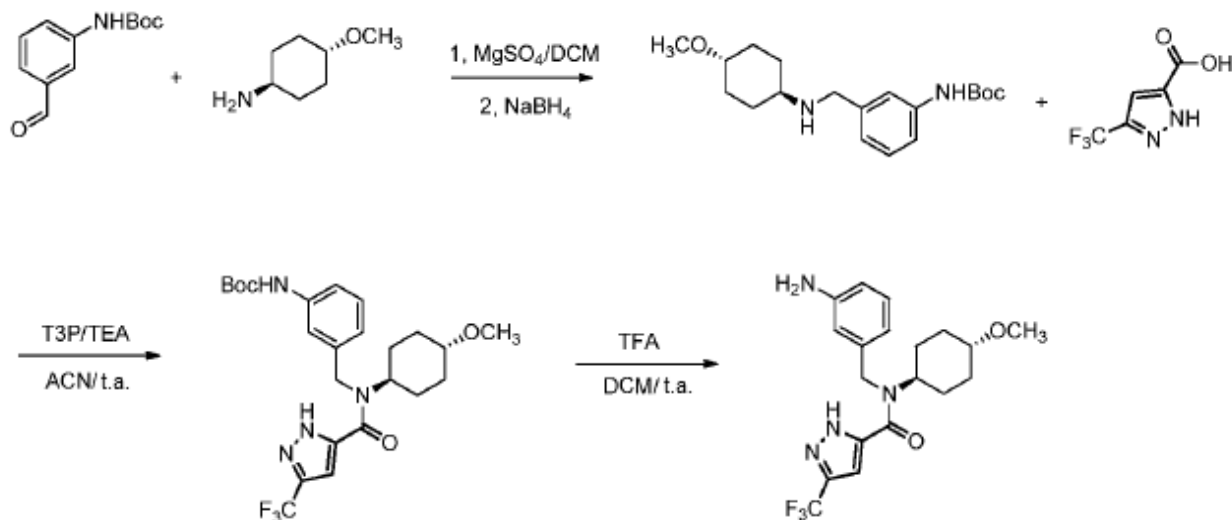
- 5 Se añadió MgSO_4 (0,224 g, 1,858 mmol) a una solución de 2-fluorobenzaldehído (0,077 g, 0,619 mmol) y trans-4-metoxiciclohexanamina (0,08 g, 0,619 mmol) en cloruro de metileno (5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, y después se añadió NaBH_4 (0,023 g, 0,619 mmol) y se agitó durante 16 h más. Se inactivó con metanol y se diluyó con 20 ml de cloruro de metileno, y se lavó con 10 ml de agua. La capa acuosa se extrajo con tres porciones de 15 ml de cloruro de metileno. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con 10 ml de salmuera, se secaron con Na_2SO_4 y se concentraron. El residuo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

- Se añadió T3P (solución de anhídrido propilfosfónico, 50% en peso en acetato de etilo) (0,207 g, 0,651 mmol) y TEA (0,501 g) a una solución de ácido 3-trifluoro-1*H*-pirazol-5-carboxílico (0,112 g, 0,620 mmol) y *N*-(2-fluorobencil)-4-metoxiciclohexanamina (0,147 g, 0,620 mmol) en ACN (5 ml). A continuación, la mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 1 día. La mezcla de reacción resultante se diluyó con 30 ml de DCM y se lavó con 10 ml de agua. La fase de DCM se secó con Na_2SO_4 y se evaporó. La purificación por HPLC de preparación proporcionó producto puro (0,032 g, 0,079 mmol, 13% de rendimiento). ^1H -RMN ($\text{CD}_3\text{OD}/400$ MHz): 7,33 (m, 2H), 7,12 (m, 2H), 6,90 (m, 1H), 4,81 (m, 2H), 4,20 (m, 1H), 3,14 (m, 1H), 2,09 (m, 2H), 1,82 (m, 2H), 1,66 (m, 2H), 1,21 (m, 2H). MS (ES^+ , m/z): 400,4 ($\text{M}^+ + 1$, 100,0).

- 20 Los compuestos de los ejemplos 29-46, 48-53, 55 y 56 se prepararon de una manera análoga a la descrita en el ejemplo 47.

Ejemplo 54

Síntesis de 3-((*N*-(trans-4-metoxicicohexil)-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-carboxamido)metil)fenil)carbamato de terc-butilo.



A una solución de (3-formilfenil) carbamato de terc-butilo (0,137 g, 0,619 mmol) y trans-4-metoxiciclohexanamina (0,08 g, 0,619 mmol) en cloruro de metileno (5 ml) se añadió MgSO_4 (0,224 g, 1,858 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, y después se añadió NaBH_4 (0,023 g, 0,619 mmol) y se agitó durante 16 h más. Se inactivó con metanol y se diluyó con 20 ml de cloruro de metileno, y se lavó con 10 ml de agua. La capa acuosa se extrajo con tres porciones de 15 ml de cloruro de metileno. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con 10 ml de salmuera, se secaron con Na_2SO_4 y se concentraron. El residuo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

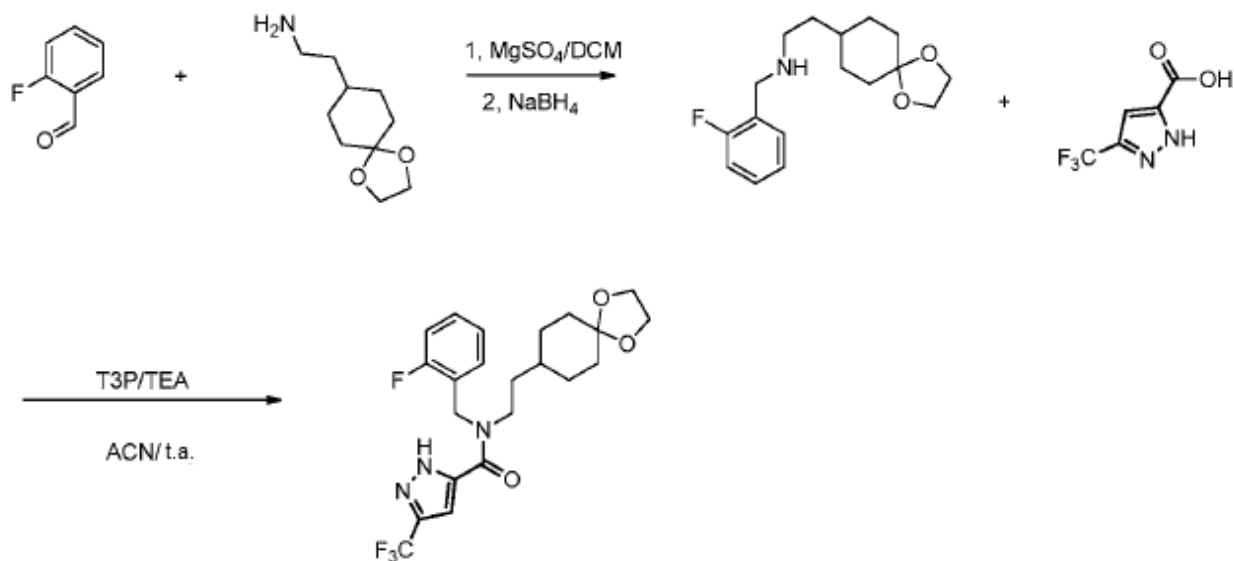
A una solución de ácido 3-trifluoro-1H-pirazol-5-carboxílico (0,111 g, 0,619 mmol) y (3-(((trans-4-metoxiciclohexil) amino)metil)fenil)carbamato de terc-butilo (0,207 g, 0,619 mmol) en ACN (5 ml) se añadió T3P (disolución de anhídrido propilfosfónico, 50% en peso en acetato de etilo) (0,207 g, 0,650 mmol) y TEA (0,500 g). A continuación, la mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 1 día. La mezcla de reacción resultante se diluyó con 30 ml de DCM y se lavó con 10 ml de agua. La fase de DCM se secó con Na_2SO_4 y se evaporó. El residuo se disolvió sin purificación en DCM (2 ml) y se añadió TFA (0,5 ml). A continuación, la mezcla de reacción se agitó a t.a. durante la noche. La mezcla de reacción resultante se evaporó y el residuo se diluyó con 30 ml de DCM y se lavó con 20 ml de solución saturada de NaHCO_3 . La capa acuosa se extrajo con tres porciones de 15 ml de cloruro de metileno. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con 10 ml de salmuera, se secaron con Na_2SO_4 y se concentraron. La purificación por HPLC de preparación proporcionó el producto puro (3-((N-((trans-4-metoxiciclohexil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamido)metil)fenil) carbamato de terc-butilo (0,030 g, 0,076 mmol, rendimiento del 12%).

^1H -RMN ($\text{CD}_3\text{OD}/400\text{ MHz}$): 7,45 (m, 1H), 7,27 (m, 3H), 6,80 (m, 1H), 4,80 (m, 2H), 4,22 (m, 1H), 3,25 (s, 3H), 3,05 (m, 1H), 2,05 (m, 2H), 1,84 (m, 2H), 1,66 (m, 2H), 1,20 (m, 2H)). EM (ES^+ , m/z): 397,5 ($\text{M}^+ + 1$, 100,0).

Los compuestos de los Ejemplos 57, 77, 95 y 97 se prepararon de una manera análoga a la descrita en el ejemplo 54.

Ejemplo 59

Síntesis de N-(2-(1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-il)etil)-N-(2-fluorobencil)-3-trifluorometil-1H-pirazol-5-carboxamida.



25

A una solución de 2-fluorobenzaldehído (0,134 g, 1,080 mmol) y 2-(1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-il)etanamina (0,2 g, 1,080 mmol) en cloruro de metileno (5 ml) se añadió MgSO_4 (0,390 g, 3,24 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y, a continuación se añadió NaBH_4 (0,041 g, 1,080 mmol) y se agitó 16 h más. Se inactivó con metanol y se diluyó con 20 ml de cloruro de metileno, y se lavó con 10 ml de agua. La capa acuosa se extrajo con tres porciones de 15 ml de cloruro de metileno. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con 10 ml de salmuera, se secaron con Na_2SO_4 y se concentraron. El residuo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

A una solución de ácido 3-trifluoro-1H-pirazol-5-carboxílico (0,194 g, 1,080 mmol) y N-(2-fluorobencil)-2-(1,4-dioxaspiro [4.5]decan-8-il)etanamina (0,317 g, 1,080 mmol) en ACN (5 ml) se añadió T3P (disolución de anhídrido propilfosfónico, 50% en peso en acetato de etilo) (0,361 g, 1,134 mmol) y TEA (0,873 g). A continuación, la mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 1 día. La mezcla de reacción resultante se diluyó con 30 ml de DCM y se lavó con 10 ml de agua. La fase de DCM se secó con Na_2SO_4 y se evaporó. La purificación por HPLC de preparación proporcionó producto puro (0,160 g, 0,351 mmol, 33% de rendimiento). ^1H -RMN ($\text{CD}_3\text{CN}/400\text{ MHz}$): 7,35 (m, 2H), 7,16 (m, 2H), 6,80 (m, 1H), 4,77 (m, 2H), 3,85 (m, 4H), 3,52 (m, 2H), 2,30 (m, 2H), 1,62 (m, 5H), 1,17 (m, 4H). MS (ES^+ , m/z): 456,5 ($\text{M}^+ + 1$, 100,0).

40

Ejemplo 60

Síntesis de *N*-(2-(1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-il)etil)-*N*-(2-fluorobencil)-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-carboxamida

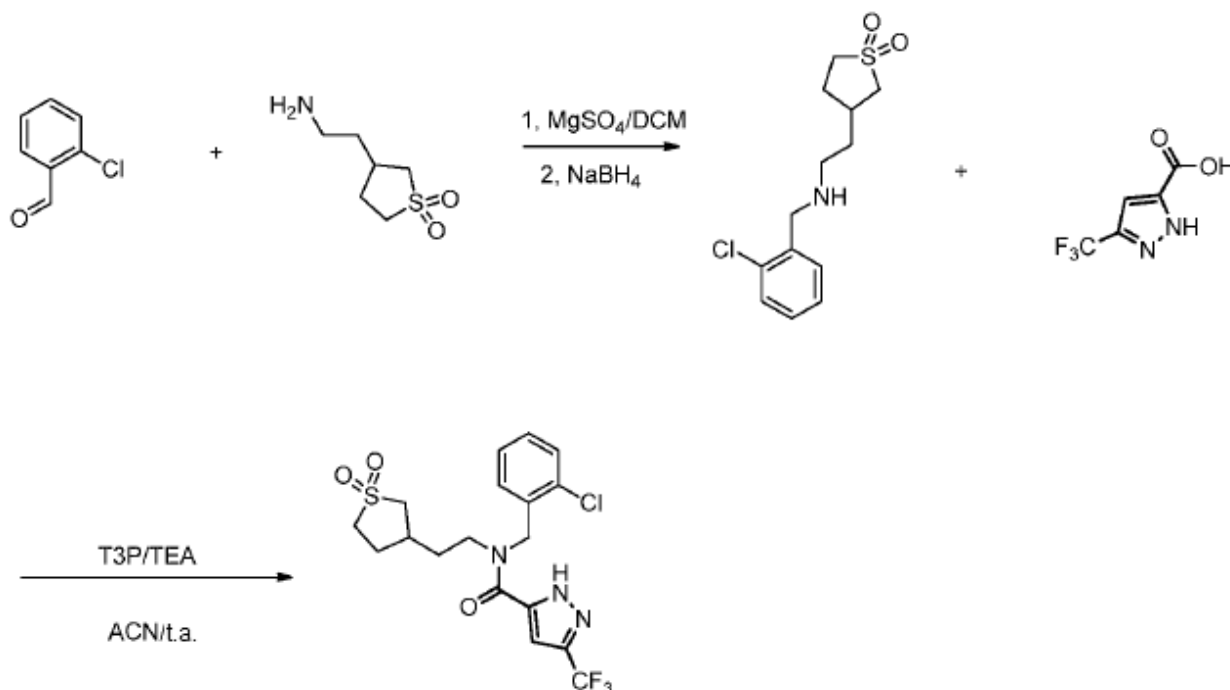


A una solución de *N*-(2-(1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-il)etil)-*N*-(2-fluorobencil)-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-carboxamida (0,492 g, 1,080 mmol) en DCM (2 ml) se añadió TFA (0,5 ml). A continuación la mezcla de reacción se agitó a t.a. durante la noche. La mezcla de reacción resultante se evaporó y el residuo se diluyó con 30 ml de DCM y se lavó con 20 ml de solución saturada de NaHCO₃. La capa acuosa se extrajo con tres porciones de 15 ml de cloruro de metileno. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con 10 ml de salmuera, se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con 0 a 15% de metanol en cloruro de metileno para dar (0,200 g, 0,486 mmol, 45% de rendimiento) del compuesto *N*-(2-fluorobencil)-*N*-(2-(4-oxociclohexil)etil)-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-carboxamida.

¹H-RMN (CDCl₃/400 MHz): 7,35 (m, 1H), 7,18 (m, 3H), 6,70 (m, 1H), 4,87 (m, 2H), 3,59 (m, 2H), 2,28 (m, 4H), 2,04 (m, 2H), 1,70 (m, 3H), 1,44 (m, 2H). EM (ES⁺, m/z): 412,5 (M⁺+1, 100,0).

Ejemplo 62

15 Síntesis de *N*-(2-clorobencil)-*N*-(2-(1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il-etil)-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-carboxamida.



A una solución de 2-clorobenzaldehído (0,086 g, 0,613 mmol) y 1,1-dióxido de 3-(2-aminoetil)tetrahidrotiofeno (0,10 g, 0,613 mmol) en cloruro de metileno (5 ml) se añadió MgSO₄ (0,221 g, 1,838 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, y después se añadió NaBH₄ (0,023 g, 0,613 mmol) y se agitó durante 16 h más. Se inactivó con metanol y se diluyó con 20 ml de cloruro de metileno, y se lavó con 10 ml de agua. La capa acuosa se extrajo con tres porciones de 15 ml de cloruro de metileno. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con 10 ml de salmuera, se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

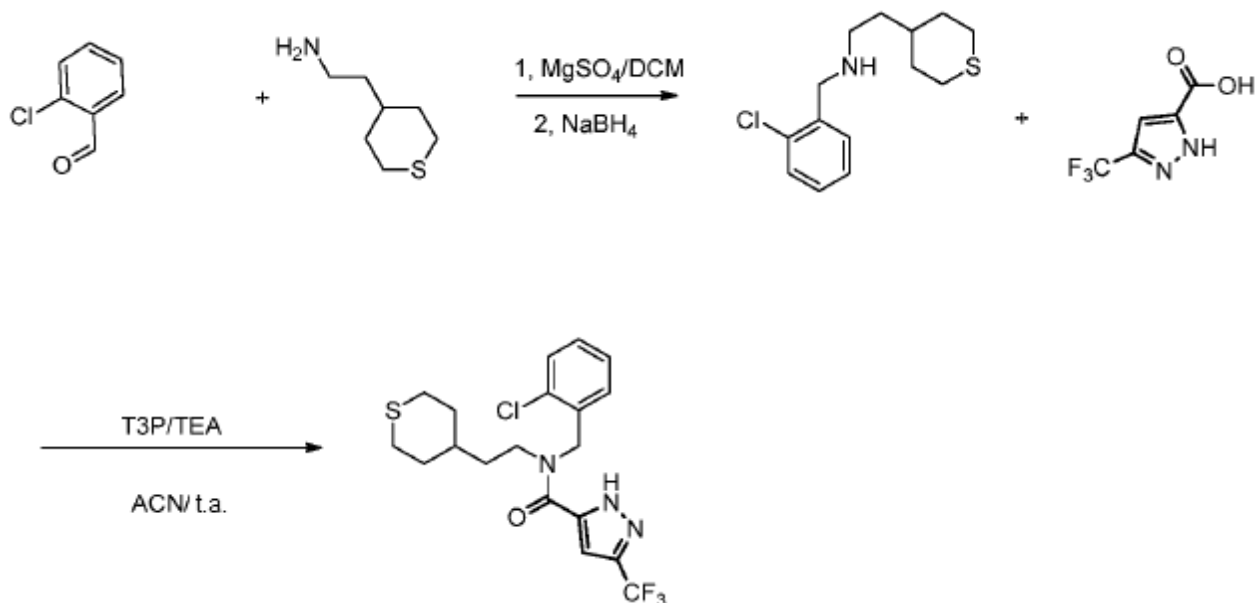
A una solución de ácido 3-trifluoro-1*H*-pirazol-5-carboxílico (0,110 g, 0,613 mmol) y 1,1-dióxido de 3-(2-((clorobencil) amino)etil)tetrahidrotiofeno (0,176 g, 0,613 mmol) en ACN (5 ml) se añadió T3P (disolución de anhídrido propilfosfónico, 50% en peso en acetato de etilo) (0,205 g, 0,644 mmol) y TEA (0,495 g). A continuación, la mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 1 día. La mezcla de reacción resultante se diluyó con 30 ml de DCM y se lavó con 10 ml de agua. La fase de DCM se secó con Na₂SO₄ y se evaporó. La purificación por HPLC de preparación proporcionó el producto puro *N*-(2-clorobencil)-*N*-(2-(1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il)etil)-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-carboxamida (0,040 g, 0,087 mmol, 14% de rendimiento).

^1H -RMN (DMSO- d_6 /400 MHz): 7,46 (m, 1H), 7,35 (m, 3H), 6,85 (m, 1H), 4,91 (m, 2H), 3,60 (m, 2H), 3,10 (m, 2H), 2,72 (m, 1H), 2,41 (m, 2H), 1,85 (m, 2H). EM (ES $^+$, m/z): 450,4 (M^+ + 1, 100,0).

Los compuestos de los ejemplos 55, 56, 61, 63-72, 76, 88-90, 92, 93, 100 y 111 se prepararon de una manera análoga a la descrita en el ejemplo 62.

5 Ejemplo 73

Síntesis de *N*-(2-clorobencil)-*N*-(2-(1,1-dioxidotetrahidrotiopen-3-il)etil)-3-(trifluorometil)-*H*-pirazol-5-carboxamida.



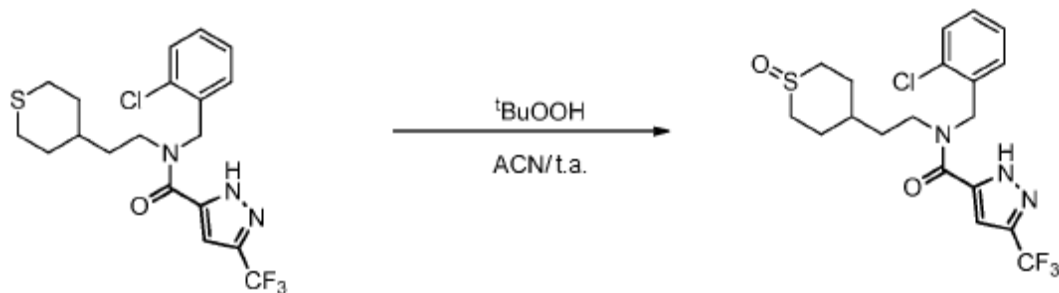
- Se añadió MgSO_4 (0,497 g, 4,13 mmol) a una solución de 2-clorobenzaldehído (0,194 g, 1,377 mmol) y 2-(tetrahidro-2H-tiopiran-4-il)etanamina (0,20 g, 1,377 mmol) en cloruro de metileno (5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, y después se añadió NaBH_4 (0,052 g, 1,377 mmol) y se agitó durante 16 h más. Se inactivó con metanol, se diluyó con 20 ml de cloruro de metileno, y se lavó con 10 ml de agua. La capa acuosa se extrajo con tres porciones de 15 ml de cloruro de metileno. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con 10 ml de salmuera, se secó con Na_2SO_4 y se concentraron. El residuo se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.
- 15 A una solución de ácido 3-trifluoro-1H-pirazol-5-carboxílico (0,248 g, 1,377 mmol) y *N*-(2-clorobencil)-2-(tetrahidro-2H-tiopiran-4-il)etanamina (0,372 g, 1,377 mmol) en ACN (5 ml) se añadió T3P (solución de anhídrido propilfosfónico, 50% en peso en acetato de etilo) (0,460 g, 1,466 mmol) y TEA (0,495 g). A continuación, la mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 1 día. La mezcla de reacción resultante se diluyó con 30 ml de DCM y se lavó con 10 ml de agua. La fase de DCM se secó con Na_2SO_4 y se evaporó. La purificación por HPLC de preparación
- 20 proporcionó el producto puro *N*-(2-clorobencil)-*N*-(2-(tetrahidro-2H-tiopiran-4-il)etil)-3-(trifluorometil)-1-pirazol-5-carboxamida (0,060 g, 0,139 mmol, 10% de rendimiento).

^1H -RMN (acetona- d_6 /400 MHz): 7,41 (m, 4H), 6,80 (m, 1H), 4,95 (d, 2H), 3,61 (d, 2H), 2,60 (m, 4H), 1,99 (m, 1H), 1,61 (m, 2H), 1,30 (m, 4H). EM (ES $^+$, m/z): 432,4 (M^+ + 1, 100,0).

- Los compuestos de los ejemplos 79, 80, 82, 84, 86 se prepararon de una manera análoga a la descrita en el ejemplo 73.

Ejemplo 74

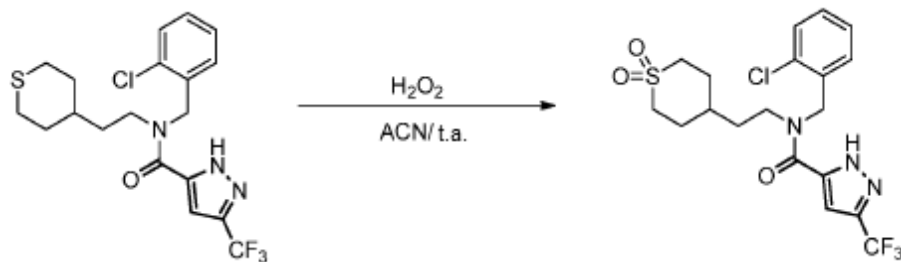
Síntesis de *N*-(2-clorobencil)-*N*-(2-(1-oxidotetrahydro-2*H*-tiopiran-4-il)etil)-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-carboxamida.



- 5 A una solución de *N*-(2-clorobencil)-*N*-(2-(tetrahydro-2*H*-tiopiran-4-il)etil)-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-carboxamida (0,015 g, 0,035 mmol) en ACN (1 ml) se añadió t-BuOOH (3,13 mg, 0,035 mmol). A continuación, la mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 1 día. La mezcla de reacción resultante se diluyó con 30 ml de DCM y se lavó con 10 ml de solución acuosa saturada de Na₂S₂O₃. La fase de DCM se secó con Na₂SO₄ y se evaporó. La purificación por HPLC de preparación proporcionó el producto puro *N*-(2-clorobencil)-*N*-(2-(tetrahydro-2*H*-tiopiran-4-il)etil)-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-carboxamida (0,010 g, 0,022 mmol, rendimiento del 64%).
- 10 ¹H-RMN (acetona-d₆/400 MHz): 7,41 (m, 4H), 6,90 (m, 1H), 4,95 (d, 2H), 3,61 (d, 2H), 3,16 (m, 2H), 2,81 (m, 1H), 2,53 (m, 2H), 2,08 (m, 2H), 1,73 (m, 4H). EM (ES⁺, m/z): 448,4 (M⁺+1, 100,0).

Ejemplo 75

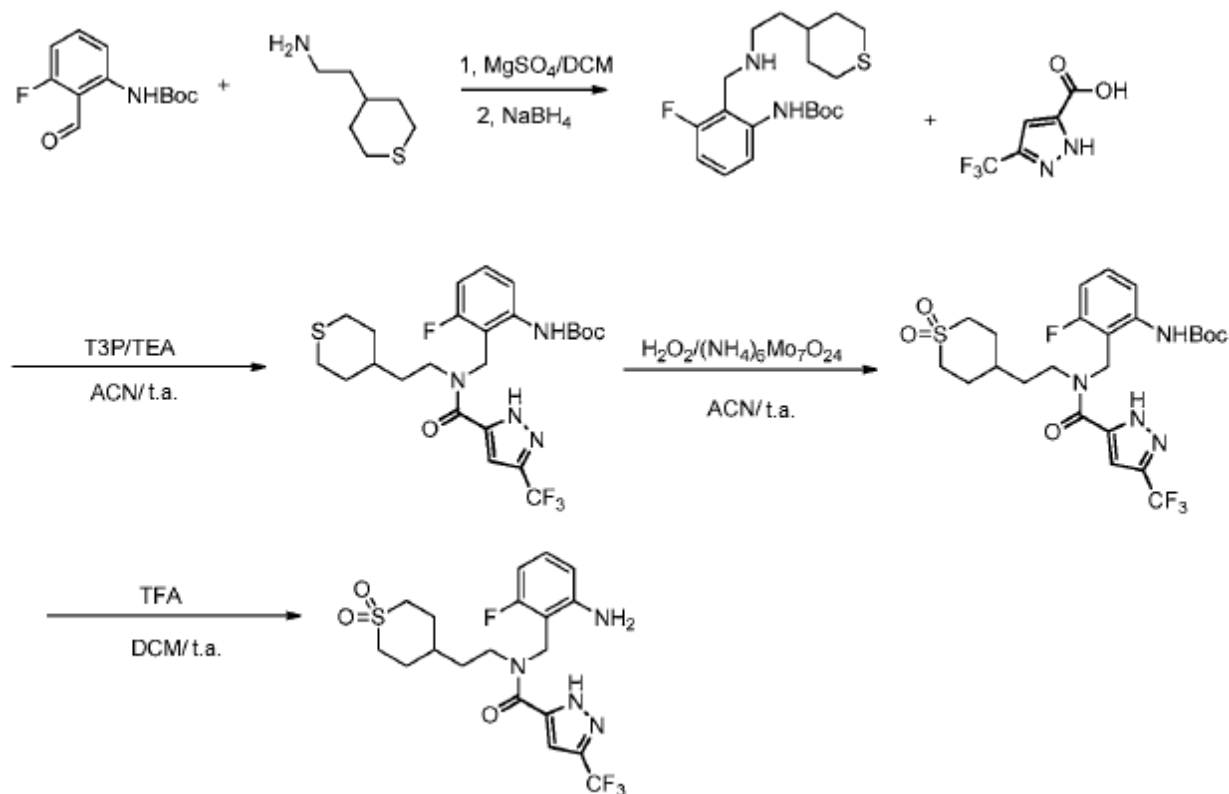
Síntesis de *N*-(2-clorobencil)-*N*-(2-(1,1-dioxidotetrahydro-2*H*-tiopiran-4-il)etil)-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-carboxamida.



- 15 A una solución de *N*-(2-clorobencil)-*N*-(2-(tetrahydro-2*H*-tiopiran-4-il)etil)-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-carboxamida (0,015 g, 0,035 mmol) en ACN (1 ml) se añadió H₂O₂ (1,18 mg, 0,035 mmol) y molibdato de amonio (NH₄)₂MoO₄ (0,1 eq., 1,0 mg). A continuación la mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 1 día. La mezcla de reacción resultante se diluyó con 30 ml de DCM y se lavó con 10 ml de solución acuosa saturada de Na₂S₂O₃. La fase de DCM se secó con Na₂SO₄ y se evaporó. La purificación por HPLC de preparación proporcionó el producto puro *N*-(2-clorobencil)-*N*-(2-(1,1-dioxidotetrahydro-2*H*-tiopiran-4-il)etil)-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-carboxamida (0,012 g, 0,026 mmol, 75% de rendimiento).
- 20 ¹H-RMN (CD₃CN/400 MHz): 7,47 (m, 1H), 7,32 (m, 3H), 6,90 (m, 1H), 4,85 (m, 2H), 3,49 (m, 2H), 4H), 2,90 (m, 4H), 2,25 (m, 2H), 2,05 (m, 1H), 1,61 (m, 4H). EM (ES⁺, m/z): 464,4 (M⁺+1, 100,0).
- 25 Los compuestos en los ejemplos 78, 81, 83, 85, 87 se prepararon de una manera análoga a la descrita en el ejemplo 75.

Ejemplo 91

Síntesis de *N*-(2-amino-6-fluorobencil)-*N*-(2-(1,1-dioxidotetrahydro-2*H*-tiopiran-4-il)etil)-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-carboxamida.



- 5 A una solución de (3-fluoro-2-formilfenil)carbamato de terc-butilo (0,132 g, 0,551 mmol) y 2-(tetrahydro-2*H*-tiopiran-4-il) etanamina (0,08 g, 0,551 mmol) en cloruro de metileno 5 ml se añadió MgSO_4 (0,199 g, 1,65 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, y después se añadió NaBH_4 (0,021 g, 0,551 mmol) y se agitó durante 16 h más. Se inactivó con metanol, se diluyó con 20 ml de cloruro de metileno, y se lavó con 10 ml de agua. La capa acuosa se extrajo con tres porciones de 15 ml de cloruro de metileno. Los extractos orgánicos combinados
- 10 se lavaron con 10 ml de salmuera, se secaron con Na_2SO_4 y se concentraron. El residuo se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

- A una solución de ácido 3-trifluoro-1*H*-pirazol-5-carboxílico (0,099 g, 0,551 mmol) y (3-fluoro-2-(((2-(tetrahydro-2*H*-tiopiran-4-il)etil)amino)metil)fenil)carbamato de terc-butilo (0,203 g, 0,551 mmol) en ACN (5 ml) se añadió T3P (solución de anhídrido propilfosfónico, 50% en peso en acetato de etilo). A continuación, la mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 1 día. La mezcla de reacción resultante se diluyó con 30 ml de DCM y se lavó con 10 ml de agua. La fase de DCM se secó con Na_2SO_4 y se evaporó. La purificación por HPLC de preparación proporcionó el producto
- 15 puro (3-fluoro-2-(((N-(2-(tetrahydro-2*H*-tiopiran-4-il)etil)-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-carboxamido)metil)fenil)carbamato de terc-butilo (0,080 g, 0,151 mmol, 27% de rendimiento).

- A una solución de (3-fluoro-2-(((N-(2-(tetrahydro-2*H*-tiopiran-4-il)etil)-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-carboxamido)metil)fenil)carbamato de metilo (0,080 g, 0,151 mmol) en ACN (1 ml) se añadió H_2O_2 (0,256 g, 7,54 mmol) y molibdato de amonio $(\text{NH}_4)_2\text{MoO}_4$ (0,1 eq., 19 mg). A continuación la mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 1 día. La mezcla de reacción resultante se diluyó con 30 ml de DCM y se lavó con 10 ml de solución acuosa saturada de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$. La fase de DCM se secó con Na_2SO_4 y se evaporó. La purificación por HPLC de preparación proporcionó el producto
- 20 puro (2-(((N-(2-(1,1-dioxidotetrahydro-2*H*-tiopiran-4-il)etil)-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-carboxamido)metil)-3-fluorofenil) carbamato de terc-butilo (0,060 g, 0,107 mmol, rendimiento del 71%).

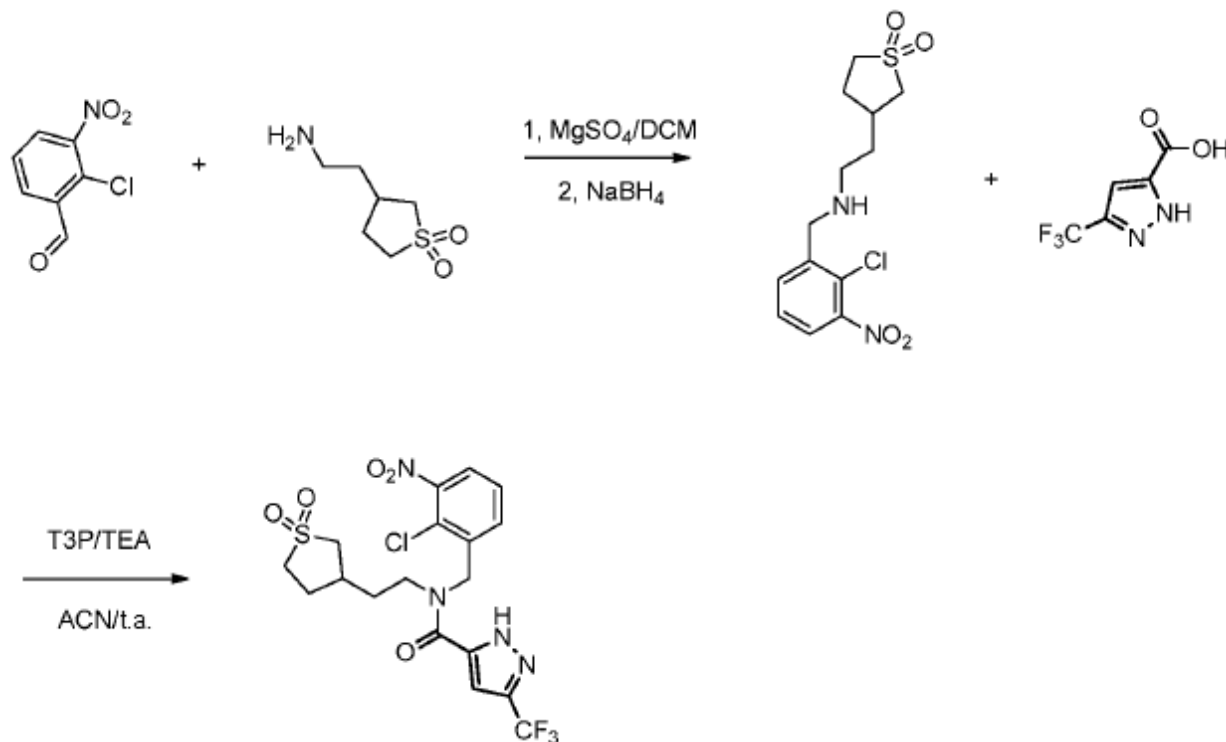
- A una solución de (2-(((N-(2-(1,1-dioxidotetrahydro-2*H*-tiopiran-4-il)etil)-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-carboxamido)metil)-3-fluorofenil)carbamato de terc-butilo (0,050 g, 0,089 mmol) en DCM (2 ml) se añadió TFA (0,5 ml). A continuación la mezcla de reacción se agitó a t.a. durante la noche. La mezcla de reacción resultante se evaporó y el residuo se diluyó con 30 ml de DCM y se lavó con 20 ml de solución saturada de NaHCO_3 . La capa
- 30 acuosa se extrajo con tres porciones de 15 ml de cloruro de metileno. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con 10 ml de salmuera, se secaron con Na_2SO_4 y se concentraron. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar (0,035 g, 0,076 mmol, rendimiento del 85%) del compuesto *N*-(2-amino-6-fluorobencil)-*N*-(2-(1,1-dioxidotetrahydro-2*H*-tiopiran-4-il)etil)-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-carboxamida.

^1H -RMN ($\text{CD}_3\text{OD}/400\text{ MHz}$): 7,09 (m, 1H), 6,90 (m, 1H), 6,52 (m, 1H), 6,41 (m, 1H), 4,84 (m, 2H), 3,50 (m, 4H), 2,80 (m, 5H), 1,55 (m, 4H). EM (ES^+ , m/z): 463,4 ($\text{M}^+ + 1$, 100,0).

El compuesto del ejemplo 97 se preparó de una manera análoga a la descrita en el ejemplo 91.

Ejemplo 94

- 5 Síntesis de *N*-(2-cloro-3-nitrobencil)-*N*-(2-(1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il)etil)-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-carboxamida.

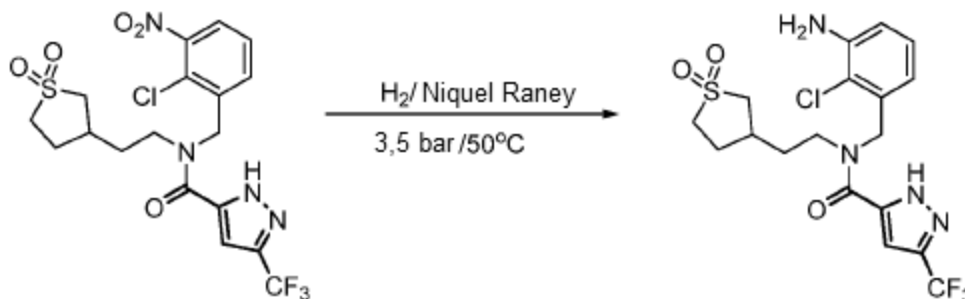


- A una solución de 2-cloro-3-nitrobenzaldehído (0,171 g, 0,919 mmol) y 1,1-dióxido de 3-(2-aminoetil)tetrahidrotiofeno (0,150 g, 0,919 mmol) en cloruro de metileno (5 ml) se añadió MgSO_4 (0,332 g, 2,76 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, y después se añadió NaBH_4 (0,035 g, 0,919 mmol) y se agitó durante 16 h más. Se inactivó con metanol, se diluyó con 20 ml de cloruro de metileno, y se lavó con 10 ml de agua. La capa acuosa se extrajo con tres porciones de 15 ml de cloruro de metileno. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con 10 ml de salmuera, se secaron con Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.
- 10 A una solución de ácido 3-trifluoro-1*H*-pirazol-5-carboxílico (0,165 g, 0,919 mmol) y 1,1-dióxido de 3-(2-cloro-3-nitrobencil)aminoetil)tetrahidrotiofeno (0,306 g, 0,919 mmol) en ACN (5 ml) se añadió T3P (disolución de anhídrido propilfosfónico, 50% en peso en acetato de etilo) (0,307 g, 0,965 mmol) y TEA (0,743 g). A continuación, la mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 1 día. La mezcla de reacción resultante se diluyó con 30 ml de DCM y se lavó con 10 ml de agua. La fase de DCM se secó con Na_2SO_4 y se evaporó. La purificación por HPLC de preparación
- 20 proporcionó el producto puro *N*-(2-cloro-3-nitrobencil)-*N*-(2-(1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il)etil)-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-carboxamida (0,150 g, 0,303 mmol, 33% de rendimiento).

^1H -RMN (acetona- $d_6/400\text{ MHz}$): 8,94 (m, 1H), 7,90 (m, 1H), 7,05 (m, 1H), 5,10 (m, 2H), 3,75 (m, 2H), 3,20 (m, 2H), 2,90 (m, 1H), 2,70 (m, 1H), 2,40 (m, 2H), 1,80 (m, 3H). EM (ES^+ , m/z): 423,6 ($\text{M}^+ + 1$, 100,0).

Ejemplo 96

Síntesis de *N*-(3-amino-2-clorobencil)-*N*-(2-(1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il)etil)-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-carboxamida.



- 5 A una solución de *N*-(2-cloro-3-nitrobenzyl)-*N*-(2-(1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il)etil)-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-carboxamida (0,050 g, 0,101 mmol) en etanol (50 ml) se hizo pasar a través del H-Cube a un ritmo de 1,0 ml/min. El catalizador era Niquel Raney. La presión de hidrógeno fue de 3,5 bar (50 Psi) y la temperatura fue de 50°C. La solución orgánica combinada se concentró y se purificó por HPLC de preparación para dar 0,038 g, 0,082 mmol, rendimiento del 81%) de compuesto *N*-(3-amino-2-clorobencil)-*N*-(2-(1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il)etil)-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-carboxamida.

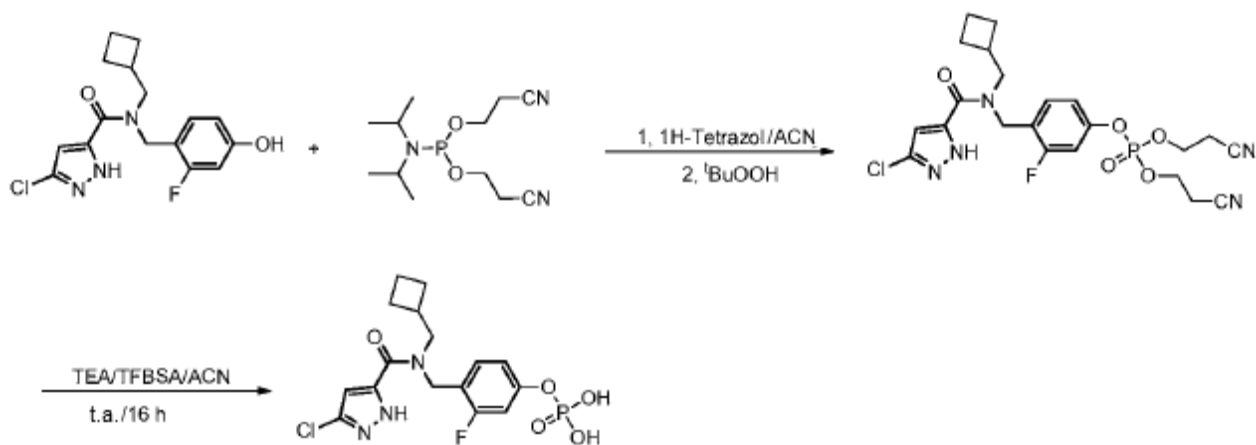
¹H-RMN (CD₃CN/400 MHz): 7,06 (m, 1H), 6,80 (m, 1H), 6,56 (m, 1H), 6,47 (m, 1H), 4,77 (m, 2H), 3,50 (m, 2H), 3,10 (m, 2H), 2,90 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,60 (m, 1H), 2,30 (m, 2H), 1,80 (m, 3H). MS (ES⁺, m/z): 465,4 (M⁺+1, 100,0).

El compuesto del ejemplo 58 se preparó de una manera análoga a la descrita en el ejemplo 96.

- 15 Los ejemplos 113 a 115 muestran enfoques profármaco ilustrativos que utilizan el fenol como punto de acoplamiento para grupos disolventes en agua.

Ejemplo 113

Síntesis de fosfato monobásico de 4-((3-cloro-*N*-(ciclobutilmetil)-1*H*-pirazol-5-carboxamido)metil)-3-fluorofenilo.



- 20 A una solución de 3-cloro-*N*-(ciclobutilmetil)-*N*-(2-fluoro-4-hidroxibencil)-1*H*-pirazol-5-carboxamida (0,060 g, 0,178 mmol) se añadieron dietilciano diisopropilfosforamida, (0,047 g, 0,178 mmol, 1,0 equiv.) y una solución de 1*H*-tetrazol en acetonitrilo anhidro (0,037 g, 0,533 mmol, 3 equiv.). Después de 3 h, la solución se enfrió a -20°C y se añadió hidropéroxido de terc-butilo acuoso al 70% (0,016 g, 0,095 mmol, 1 equiv.). Después de 10 min, una solución acuosa de Na₂S₂O₃ al 10% se añadió a -20°C. La mezcla se transfirió a continuación a un embudo de separación, se extrajo con diclorometano (6 ml x 2), y se volvió a lavar con una solución acuosa al 10% de Na₂S₂O₃ (3 ml x 2). El
- 25 disolvente se eliminó por evaporación a presión reducida y la purificación por cromatografía (acetato de etilo/hexano, 0-15%) proporcionó fosfato del producto puro (0,050 g, 0,095 mmol, 54% de rendimiento).

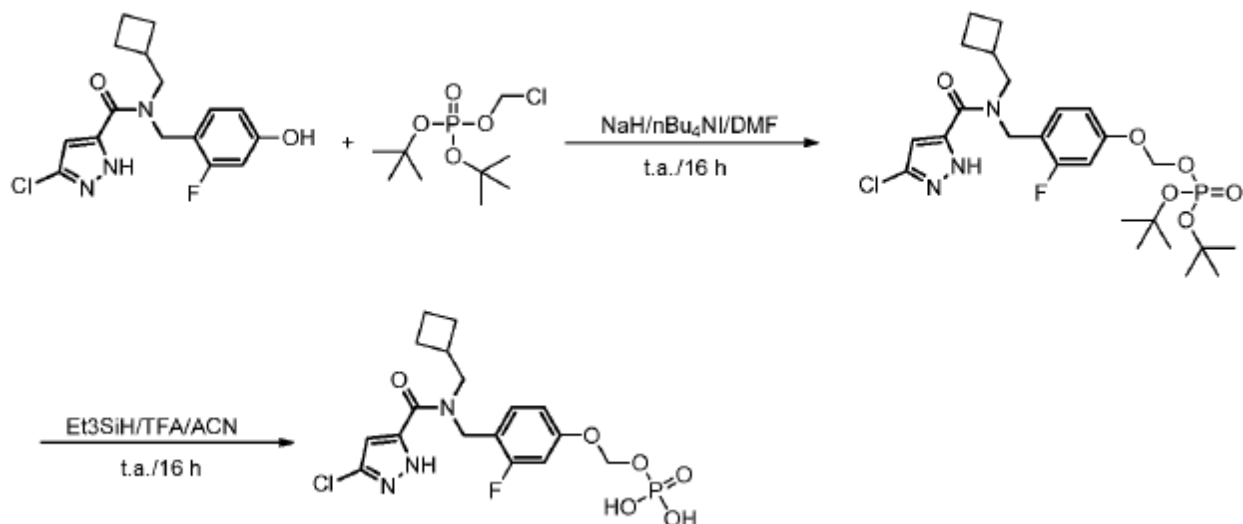
- A una solución de bis(2-cianoetil)fosfato de 4-((3-cloro-*N*-(ciclobutilmetil)-1*H*-pirazol-5-carboxamido)metil)-3-fluorofenilo (0,020 g, 0,038 mmol) en 1 ml de ACN se añadieron 0,5 ml de TEA y 0,5 ml de TFBSA. Después de 24 h, se concentró la mezcla de reacción. Se eliminó el disolvente por evaporación a presión reducida. La purificación por HPLC de preparación (agua/ACN, 10-100%, 15 min; 100%, 5 min.) proporcionó el producto puro 4-((3-cloro-*N*-(ciclobutilmetil)-1*H*-pirazol-5-carboxamido)metil)-3-fluorofenilo monobásico (0,010 g, 0,024 mmol).

¹H-RMN (CD₃OD/400 MHz): δ 7,30 (m, 1H), 7,02 (m, 2H), 6,95 (m, 1H), 4,78 (m, 2H), 3,57 (m, 2H), 2,65 (m, 1H),

2,02 (m, 2H), 1,78 (m, 4H). EM (ES⁺, m/z): (M+H): 418,0.

Ejemplo 114

Fosfato monobásico de 4-((3-cloro-N-(ciclobutilmetil)-1H-pirazol-5-carboxamido)metil)-3-fluorofenoxil)metilo.



- 5 Una mezcla de 3-cloro-N-(ciclobutilmetil)-N-(2-fluoro-4-hidroxibencil)-1H-pirazol-5-carboxamida (0,060 g, 0,178 mmol), hidruro sódico (11 mg, 0,444 mmoles) y bromuro de tetra-n-butilamonio (0,030 g, 0,037 mmol) en DMF se agitó a ta. durante 10 minutos. A esta mezcla se le añadió una solución de fosfato de clorometilo di-terc-butilo (0,054 g, 0,207 mmol) en 1 ml de DMF. La mezcla resultante se agitó a t.a. durante la noche. La mezcla de reacción se recogió en 50 ml de DCM y se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El producto se
- 10 purificó por cromatografía ultrarrápida (metanol al 0-8%/DCM) sobre gel de sílice para proporcionar fosfato (0,040 g, 0,071 mmol, 48% de rendimiento) como líquido incoloro.

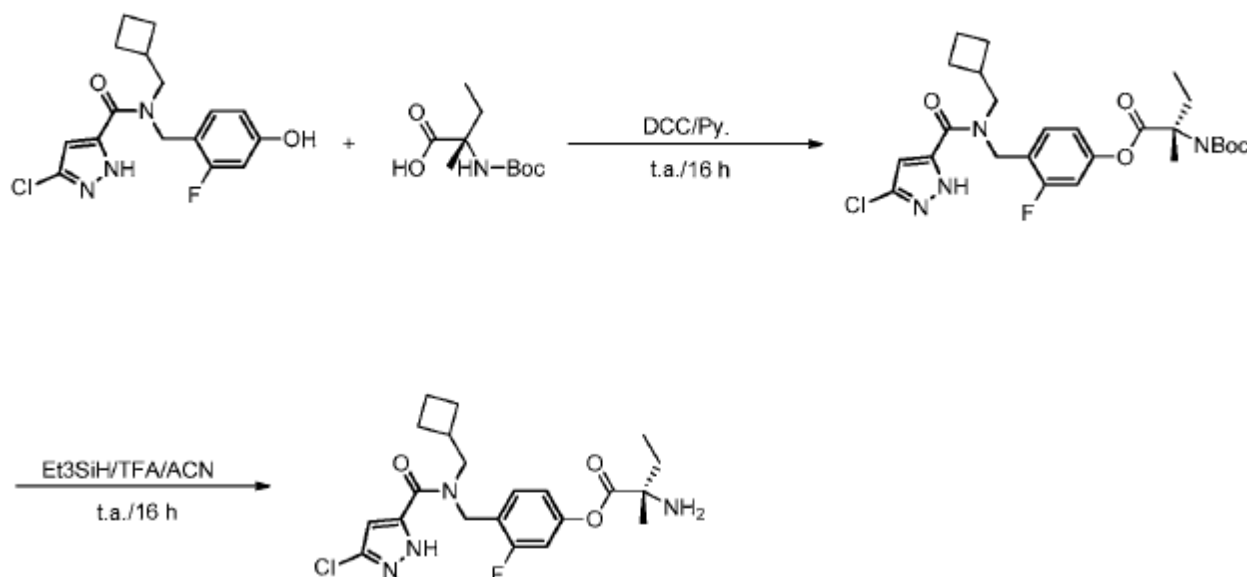
A una solución de ((4-((3-cloro-N-(ciclobutilmetil)-1H-pirazol-5-carboxamido)metil)-3-fluorofenoxi)metil) fosfato de di-terc-butilo (0,030 g, 0,054 mmol) en 1 ml de ACN se añadió 0,5 ml de TFA y 0,5 ml de Et₃SiH. Después de 24 h, la mezcla de reacción se concentró. El disolvente se eliminó por evaporación a presión reducida. La purificación por

- 15 HPLC de preparación (agua/ACN, 10-100%), 15 min; 100%, 5 min.) proporcionan el producto puro fosfato monobásico de 4-((3-cloro-N-(ciclobutilmetil)-1H-pirazol-5-carboxamido)metil)-3-fluorofenoxi)metilo (0,010 g, 0,022 mmol, 42% de rendimiento)..

¹H-RMN (CD₃OD/400 MHz): δ 7,20 (m, 1H), 6,95 (m, 2H), 6,55 (m, 1H), 5,60 (d, 2H), 4,70 (m, 2H), 3,57 (m, 2H), 2,60 (m, 1H), 2,02-1,80 (m, 6H). EM (ES⁺, m/z): (M+H)⁺: 448,0.

Ejemplo 115

(S)-4-((3-cloro-N-(ciclobutilmetil)-1H-pirazol-5-carboxamido)metil)-3-fluorofenil 2-amino-2-metilbutanoato.



A una solución de 4-cloro-N-(ciclobutilmetil)-N-(2-fluoro-4-hidroxibencil)-1H-pirrol-2-carboxamida (0,040 g, 0,118 mmol) en 3 ml de acetato de etilo se le añadió Boc-iso-valina (0,026 g, 0,118 mmol), DCC (0,037 g, 0,178 mmol) y 0,5 ml de piridina. La mezcla de reacción se añadió a t.a. durante la noche. Después de la eliminación de todo el disolvente, el residuo se purificó por cromatografía. (0-30% de metanol/DCM) 2-(Boc-amino)-metilbutanoato de (S)-4-((3-cloro-N-(ciclobutilmetil)-1H-pirazol-5-carboxamido)metil)-3-fluorofenilo (0,030 g, 0,056 mmol, 47% de rendimiento).

- 10 A una solución de 2-(Boc-amino)-2-metilbutanoato de (S)-4-((3-cloro-N-(ciclobutilmetil)-1H-pirazol-5-carboxamido)metil)-3-fluorofenilo (0,020 g, 0,037 mmol) en 2 ml de ACN se añadieron 0,5 ml de Et₃SiH y 0,5 ml de TFA, y después se agitó a t.a. durante la noche. Después de eliminar el disolvente, la cromatografía sobre gel de sílice con 0-40% de metanol en DCM proporciona el producto en bruto. Después, el producto en bruto se purificó una vez más por HPLC de preparación (agua/ACN, 5-100%, 15 min, luego 100%, 5 min), proporcionó el producto
- 15 puro 2-amino-2-metilbutanoato de (S)-4-((3-cloro-N-(ciclobutilmetil)-1H-pirazol-5-carboxamido)metil)-3-fluorofenilo (0,010 g, 0,023 mmol, rendimiento del 62%).

¹H RMN (CD₃OD/400 MHz): δ 7,34 (m, 1H), 7,05 (m, 2H), 6,55 (m, 1H), 4,95 (d, 2H), 3,60 (m, 2H), 2,80 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 2,00 (m, 5H), 1,80 (m, 5H), 1,00 (t, 3H). EM (ES⁺, m/z): (M+H)⁺: 437,1.

Ejemplos 116-243

- 20 La aminación reductora y la formación de amida se llevaron a cabo empleando un método análogo al descrito en el ejemplo 1.

Ejemplo 116, 3-cloro-N-(ciclobutilmetil)-N-((3-fluoropiridin-4-il)metil)-1H-pirazol-5-carboxamida.

Ejemplo 119, N-((1H-benzo[d]imidazol-4-il)metil)-3-cloro-N-(ciclobutilmetil)-1H-pirazol-5-carboxamida.

Ejemplo 120, N-((1H-benzo[d]imidazol-4-il)metil)-3-bromo-N-(ciclobutilmetil)-1H-pirazol-5-carboxamida.

- 25 Ejemplo 121, 3-bromo-N-(ciclobutilmetil)-N-((3-((metilamino)metil)-1H-indol-4-il)metil)-1H-pirazol-5-carboxamida.

Ejemplo 123, N-((1H-benzo[d]imidazol-4-il)metil)-N-(ciclobutilmetil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida.

Ejemplo 124, N-(2-cloro-4-hidroxibencil)-N-(ciclobutilmetil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida.

Ejemplo 125, N-(2-cloro-4-hidroxibencil)-3-bromo-N-(ciclobutilmetil)-1H-pirazol-5-carboxamida.

- 30 Ejemplo 126, N-((5-cloro-1H-benzo[d]imidazol-4-il)metil)-N-(ciclobutilmetil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida.

Ejemplo 127, N-(2-clorobencil)-N-(ciclobutilmetil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida.

Ejemplo 128, N-((3-cloropiridin-4-il)metil)-N-(ciclobutilmetil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida.

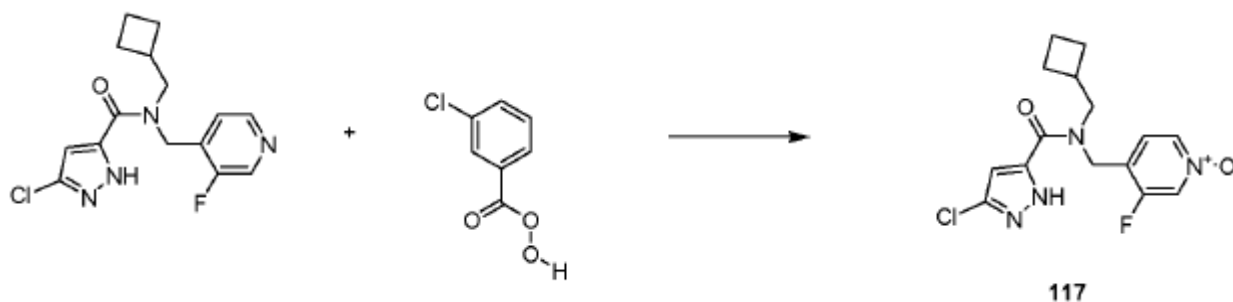
Ejemplo 129, N-(2-fluoro-4-hidroxibencil)-3-ciclopropil-N-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-pirazol-5-carboxamida.

Ejemplo 130, N-(2-fluoro-4-hidroxibencil)-3-(trifluorometil)-N-(3,3,3-trifluoropropilo)-1H-pirazol-5-carboxamida.

- Ejemplo 131, N-(2-fluoro-4-hidroxibencil)-3-(trifluorometil)-N-(3- hidroxi-3-metilbutil)-1H-pirazol-5-carboxamida.
- Ejemplo 132, N-(2-fluoro-4-hidroxibencil)-N-ciclopentil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida.
- Ejemplo 133, N-(2-fluoro-4-hidroxibencil)-N-(2-aminoetil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida.
- Ejemplo 134, N-(4-amino-2-clorobencil)-N-(ciclobutilmetil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida.
- 5 Ejemplo 136, N-(3-fluoro-2-hidroxibencil)-N-(ciclobutilmetil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida.
- Ejemplo 137, N-(2-fluoro-4-hidroxibencil)-3-(trifluorometil)-N-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-5-carboxamida.
- Ejemplo 138, N-(2-fluoro-4-hidroxibencil)-3-(trifluorometil)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-5-carboxamida.
- Ejemplo 139, N-(2-fluoro-4-hidroxibencil)-N-ciclohexil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida.
- Ejemplo 140, N-(2-fluoro-4-hidroxibencil)-N-(2-ciclopropiletil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida.
- 10 Ejemplo 141, N-(3-cloro-2-hidroxibencil)-N-(ciclobutilmetil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida.
- Ejemplo 142, N-(2-fluoro-4-hidroxibencil)-3-(trifluorometil)-N-(2-metoxietil)-1H-pirazol-5-carboxamida.
- Ejemplo 143, N-(2-fluoro-4-hidroxibencil)-N-(2-(dietilamino)etil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida.
- Ejemplo 144, N-((1H-benzo[d]imidazol-4-il)metil)-N-((1H-pirazol-4-il)metil)-3-(trifluorometil)-1H-5-carboxamida.
- Ejemplo 145, N-(2-(aminometil)bencil)-N-(ciclobutilmetil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida.
- 15 Ejemplo 146, N-(2-fluoro-4-hidroxibencil)-3-(trifluorometil)-N-(isoxazol-4-il)metil)-1H-pirazol-5-carboxamida.
- Ejemplo 147, N-(ciclobutilmetil)-3-(trifluorometil)-N-((5-(hidroximetil)furan-2-il)metil)-1H-pirazol-5-carboxamida.
- Ejemplo 148, N-(2-fluorobencil)-N-(2-(dietilamino)etil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida.
- Ejemplo 149, N-(2-fluorobencil)-N-(2-ciclopropiletil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida.
- Ejemplo 150, N-(2-fluorobencil)-3-(trifluorometil)-N-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-1H-pirazol-5-carboxamida.
- 20 Ejemplo 151, N-(2-fluorobencil)-3-(trifluorometil)-N-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-pirazol-5-carboxamida.
- Ejemplo 152, N-(2-fluorobencil)-N-(1-etilpirrolidin-3-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida.
- Ejemplo 153, N-(2-fluorobencil)-N-ciclohexil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida.
- Ejemplo 154, N-(3-aminobencil)-N-(2-(dietilamino)etil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida.
- Ejemplo 155, N-(2-fluorobencil)-N-(2-(etilamino)etil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida.
- 25 Ejemplo 156, N-(2-(dipropilamino)etil)-N-(2-fluorobencil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida.
- Ejemplo 157, N-(2-(diisopropilamino)etil)-N-(2-fluorobencil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida.
- Ejemplo 158, N-(2-fluorobencil)-3-(trifluorometil)-N-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-pirazol-5-carboxamida.
- Ejemplo 159, N-(2-clorobencil)-N-(2-(dietilamino)etil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida.
- Ejemplo 160, N-((1H-benzo[d]imidazol-4-il)metil)-N-(2-(dietilamino)etil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida.
- 30 Ejemplo 161, N-(1H-indol-4-il)metil)-N-(2-(dietilamino)etil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida.
- Ejemplo 162, N-(2-clorobencil)-3-(trifluorometil)-N-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-pirazol-5-carboxamida.
- Ejemplo 163, N-((1H-benzo[d]imidazol-7-il)metil)-3-(trifluorometil)-N-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-carboxamida.
- Ejemplo 164, N-((1H-indol-4-il)metil)-3-(trifluorometil)-N-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-pirazol-5-carboxamida.
- Ejemplo 165, N-(2,4-diclorobencil)-3-(trifluorometil)-N-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-pirazol-5-carboxamida.
- 35 Ejemplo 166, N-(2,4-diclorobencil)-N-(2-(dietilamino)etil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida.
- Ejemplo 167, N-(2,3-diclorobencil)-N-(2-(dietilamino)etil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida.
- Ejemplo 168, N-(2,5-diclorobencil)-N-(2-(dietilamino)etil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida.
- Ejemplo 169, N-(2,6-diclorobencil)-N-(2-(dietilamino)etil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida.
- Ejemplo 170, N-(2-cloro-4-fluorobencil)-N-(2-(dietilamino)etil)-3-(trifluorometil)-1H -pirazol-5-carboxamida
- 40 Ejemplo 171, N-(2-cloro-5-fluorobencil)-N-(2-(dietilamino)etil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida.
- Ejemplo 172, N-(2-cloro-6-fluorobencil)-N-(2-(dietilamino)etil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida.
- Ejemplo 173, N-(2-clorobencil)-3-(trifluorometil)-N-(2-(piperidin-1-il)etil)-1H-pirazol-5-carboxamida.

- Ejemplo 174, N-(2-clorobencil)-3-(trifluorometil)-N-(2-morfolinoetil)-1H-pirazol-5-carboxamida.
- Ejemplo 175, N-(2-clorobencil)-3-bromo-N-(2-(dietilamino)etil)-1H-pirazol-5-carboxamida.
- Ejemplo 176, N-(2-clorobencil)-3-cloro-N-(2-(dietilamino)etil)-1H-pirazol-5-carboxamida.
- Ejemplo 177, N-(2-cloro-6-fluorobencil)-3-(trifluorometil)-N-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-pirazol-5-carboxamida.
- 5 Ejemplo 178, N-(2,6-diclorobencil)-3-(trifluorometil)-N-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-pirazol-5-carboxamida.
- Ejemplo 179, N-(2-cloro-6-fluorobencil)-3-(trifluorometil)-N-(2-(piperidin-1-il)etil)-1H-pirazol-5-carboxamida.
- Ejemplo 180, N-(2,6-diclorobencil)-3-(trifluorometil)-N-(2-(piperidin-1-il)etil)-1H-pirazol-5-carboxamida.
- Ejemplo 181, N-(2-clorobencil)-3-(trifluorometil)-N-(2-(pirrolidin-1-il)propil)-1H-pirazol-5-carboxamida.
- Ejemplo 182, N-(2-cloro-3-fluorobencil)-N-(2-(dietilamino)etil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida.
- 10 Ejemplo 183, N-(5-amino-2-clorobencil)-N-(2-(dietilamino)etil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida.
- Ejemplo 184, N-(2-isopropilbencil)-N-(2-(dietilamino)etil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida.
- Ejemplo 185, N-(2-clorobencil)-N-(3-(dietilamino)propil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida.
- Ejemplo 186, N-(2-clorobencil)-N-(3-(dimetilamino)propil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida.
- Ejemplo 187, N-(2-clorobencil)-N-(2-(dimetilamino)etil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida.
- 15 Ejemplo 188, N-(2-clorobencil)-3-(trifluorometil)-N-(2-(3,5-dimetilpiperidin-1-il)etil)-1H-pirazol-5-carboxamida.
- Ejemplo 189, N-(2-clorobencil)-N-(2-(azepan-1-il)etil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida.
- Ejemplo 190, N-(2-clorobencil)-3-(trifluorometil)-N-(2-(4-metilpiperidin-1-il)etil)-1H-pirazol-5-carboxamida.
- Ejemplo 191, N-(2-clorobencil)-3-(trifluorometil)-N-(2-(3-metilpiperidin-1-il)etil)-1H-pirazol-5-carboxamida.
- Ejemplo 192, N-(2-clorobencil)-3-(trifluorometil)-N-(2-(2-metilpiperidin-1-il)etil)-1H-pirazol-5-carboxamida.
- 20 Ejemplo 193, N-(2-clorobencil)-3-cloro-N-(2-(dietilamino)etil)-4-fluoro-1H-pirazol-5-carboxamida.
- Ejemplo 194, N-(2-cloro-4-hidroxibencil)-N-(2-(azepan-1-il)etil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida.
- Ejemplo 195, N-(2-fluoro-4-hidroxibencil)-N-(2-(azepan-1-il)etil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida.
- Ejemplo 196, N-(5-amino-2-clorobencil)-N-(2-(azepan-1-il)etil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida.
- Ejemplo 197, N-(2-fluorobencil)-N-(2-(azepan-1-il)etil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida.
- 25 Ejemplo 198, N-(2,6-difluorobencil)-N-(2-(azepan-1-il)etil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida.
- Ejemplo 199, N-(2-clorobencil)-N-(2-(4-etilpiperidin-1-il)etil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida.
- Ejemplo 200, N-(5-amino-2-clorobencil)-3-(trifluorometil)-N-(2-(3-metilpiperidin-1-il)etil)-1H-pirazol-5-carboxamida.
- Ejemplo 201, N-(2-fluorobencil)-3-(trifluorometil)-N-(2-(3-metilpiperidin-1-il)etil)-1H-pirazol-5-carboxamida.
- Ejemplo 202, N-(5-amino-2-clorobencil)-3-(trifluorometil)-N-(2-(2-metilpiperidin-1-il)etil)-1H-pirazol-5-carboxamida.
- 30 Ejemplo 203, N-(2-fluorobencil)-3-(trifluorometil)-N-(2-(2-metilpiperidin-1-il)etil)-1H-pirazol-5-carboxamida.
- Ejemplo 204, N-(2-clorobencil)-N-(2-(etil-isopropilamino)etil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida.
- Ejemplo 205, N-(2-clorobencil)-3-(trifluorometil)-N-(2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)etil)-1H-pirazol-5-carboxamida.
- Ejemplo 206, N-((3-fluoro-1H-indol-4-il)metil)-3-(trifluorometil)-N-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-pirazol-carboxamida.
- Ejemplo 207, N-(4-amino-2-clorobencil)-N-(2-(azepan-1-il)etil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida.
- 35 Ejemplo 208, N-((1H-benzo[d]imidazol-7-il)metil)-N-(2-(azepan-1-il)etil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-carboxamida.
- Ejemplo 209, N-(2-clorobencil)-N-(2-(etil-propilamino)etil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida.
- Ejemplo 210, N-(2-cloro-3-nitrobencil)-N-(2-(azepan-1-il)etil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida.
- Ejemplo 211, N-(2-cloro-6-nitrobencil)-N-(2-(azepan-1-il)etil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida.
- Ejemplo 212, N-(2-clorobencil)-3-(trifluorometil)-N-(2-(2,6-dimetilpiperidin-1-il)etil)-1H-pirazol-5-carboxamida.
- 40 Ejemplo 213, N-(3-amino-2-clorobencil)-N-(2-(azepan-1-il)etil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida.
- Ejemplo 214, N-(5-amino-2-fluorobencil)-N-(2-(azepan-1-il)etil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida.
- Ejemplo 215, N-(5-amino-2-metoxibencil)-N-(2-(azepan-1-il)etil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida.

- Ejemplo 216, N-(3-amino-2-fluorobencil)-N-(2-(azepan-1-il)etil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida.
 Ejemplo 217, N-(3-amino-2-metoxibencil)-N-(2-(azepan-1-il)etil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida.
 Ejemplo 218, N-(2-amino-6-clorobencil)-N-(2-(azepan-1-il)etil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida.
 Ejemplo 219, N-(2-clorobencil)-3-(trifluorometil)-N-(2-(4- hidroxipiperidin-1-il)etil)-1H-pirazol-5-carboxamida.
 5 Ejemplo 220, N-(2-clorobencil)-3-(trifluorometil)-N-(2-(3-hidroxipiperidin-1-il)etil)-1H-pirazol-5-carboxamida.
 Ejemplo 221, N-(2-amino-6-clorobencil)-3-(trifluorometil)-N-(2-(pirrolidin-1-il)propil)-1H-pirazol-5-carboxamida.
 Ejemplo 222, N-(2-amino-6-clorobencil)-3-(trifluorometil)-N-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-pirazol-5-carboxamida.
 Ejemplo 223, N-(2-cloro-6-aminobencil)-N-(2-(etilpropilamino)etil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida.
 Ejemplo 224, N-(2-amino-6-clorobencil)-N-(2-(4-dioxotiomorfolino)etil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida.
 10 Ejemplo 225, N-(2-amino-6-clorobencil)-3-(trifluorometil)-N-(2-(3-hidroxipiperidin-1-il)etil)-1H-pirazol-5-carboxamida.
 Ejemplo 226, N-(2-clorobencil)-N-(3-aminociclobutil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida.
 Ejemplo 227, N-(2-clorobencil)-N-((azetidin-2-il)metil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida.
 Ejemplo 228, N-(2-clorobencil)-N-(2-(1-(metilsulfonil)piperidin-3-il)etil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida.
 Ejemplo 229, N-(2-clorobencil)-3-(trifluorometil)-N-fenetil-1H-pirazol-5-carboxamida.
 15 Ejemplo 230, N-(2-clorobencil)-N-(4-hidroxifenetil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida.
 Ejemplo 231, N-(2-clorobencil)-N-((1-etilpirrolidin-2-il)metil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida.
 Ejemplo 232, N-(2-clorobencil)-3-(trifluorometil)-N-((pirrolidin-2-il)metil)-1H-pirazol-5-carboxamida.
 Ejemplo 233, N-(2-amino-6-clorobencil)-N-((azetidin-2-il)metil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida.
 Ejemplo 234, N-(2-amino-6-clorobencil)-3-(trifluorometil)-N-(2-(3-hidroxipirrolidin-1-il)etil)-1H-pirazol-5-carboxamida.
 20 Ejemplo 235, N-(2-amino-6-clorobencil)-3-(trifluorometil)-N-(2-(3-metoxipirrolidin-1-il)etil)-1H-pirazol-5-carboxamida.
 Ejemplo 236, N-(2-amino-6-clorobencil)-3-(trifluorometil)-N-(2-(3-fluoropiperidin-1-il)etil)-1H-pirazol-5-carboxamida.
 Ejemplo 237, N-(2-amino-6-clorobencil)-3-(trifluorometil)-N-(2-(3-metoxipiperidin-1-il)etil)-1H-pirazol-5-carboxamida.
 Ejemplo 238, N-(2-amino-6-clorobencil)-3-(trifluorometil)-N-(2-(4-fluoropiperidin-1-il)etil)-1H-pirazol-5-carboxamida.
 Ejemplo 239, N-(2-(1,4-oxazepan-4-il)etil)-N-(2-amino-6-clorobencil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida.
 25 Ejemplo 240, N-(2-fluoro-6-aminobencil)-N-(2-(etil-propilamino)etil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida.
 Ejemplo 241, N-(2-amino-6-clorobencil)-3-(trifluorometil)-N-(2-((S)-3-fluoropirrolidin-1-il)etil)-1H-pirazol-5-carboxamida.
 Ejemplo 242, N-(2-amino-6-clorobencil)-3-(trifluorometil)-N-(2-((R)-3-fluoropirrolidin-1-il)etil)-1H-pirazol-5-carboxamida .
 Ejemplo 243, N-(2-amino-6-clorobencil)-N-(2-(4-fluoroazepan-1-il)etil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida.
 30 Ejemplo 244, N-(2-fluoro-4-hidroxibencil)-3-cloro-N-(ciclobutilmetil)-1H-pirazol-5-carboxamida.
 Ejemplo 117
 3-cloro-N-(ciclobutilmetil)-N-((3-fluoropiridina-N-oxido-4-il)metil)-1H-pirazole-5-carboxamida

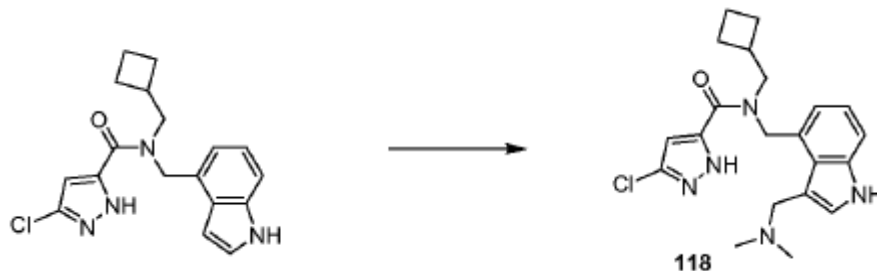


- 35 Se disolvió 3-cloro-N-(ciclobutilmetil)-N-((3-fluoropiridina-4-il)metil)-1H-pirazol-5-carboxamida (46 mg, 0,143 mmol) en DCM (1,5 ml) y se enfrió a 0°C. En un vial aparte, se disolvió MCPBA (30 mg, 0,135 mmol) en DCM (1 ml) y se enfrió a 0°C. La solución de MCPBA se añadió gota a gota a la solución que contenía el reaccionante 1 y la solución

resultante se agitó durante 1 h. Después, la mezcla de reacción se lavó con 3 porciones de NaOH 1 N (2 ml) y el disolvente se eliminó a vacío. El producto se purificó a continuación mediante cromatografía de fase normal (DCM/MeOH, 0→10%). La pureza del producto deseado era todavía demasiado baja, de modo que el producto se purificó nuevamente por HPLC de semipreparación (ACN/agua + 0,05% TFA) para dar el producto con una pureza superior al 99%.

Ejemplo 118

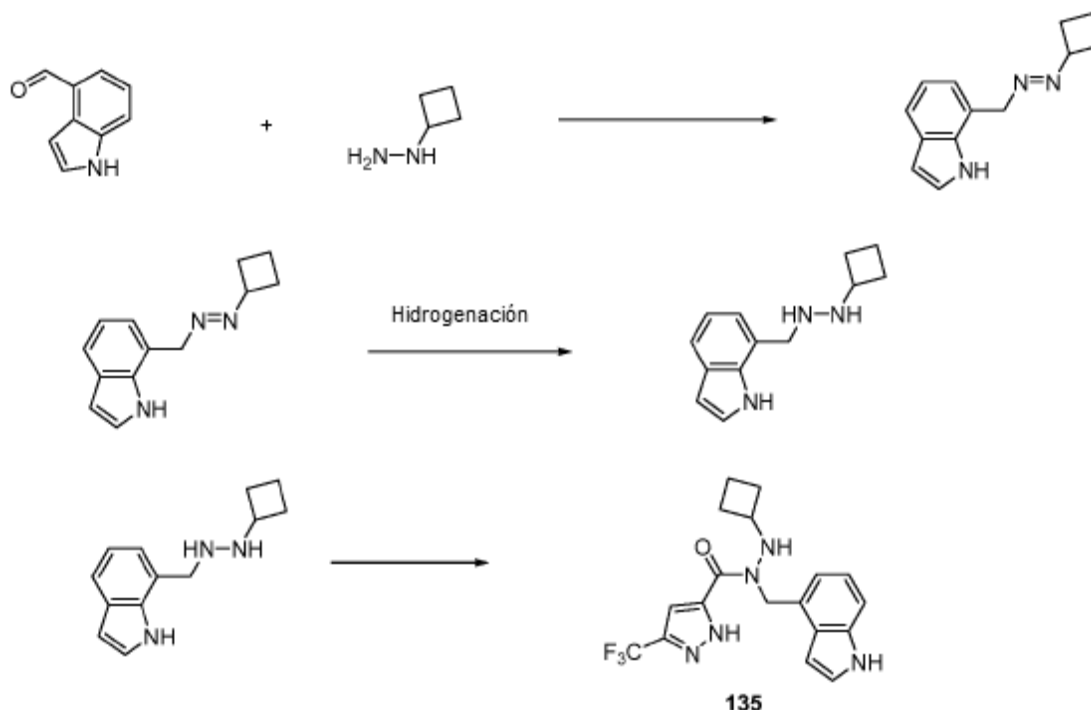
3-cloro-N-(ciclobutilmetil)-N-((3-((dimetilamino)metil)-1H-indol-4-il)metil)-1H-pirazol-5-carboxamida.



- A una solución de dimetilamina (109 μ l de 2 molar, 0,218 mmol) en AcOH (1 ml) se añadió formaldehído (7,91 μ l de solución acuosa al 38%, 0,109 mmol). Después de agitar durante 15 min se añadió una solución de N-((1H-indol-4-il)metil)-3-cloro-N-(ciclobutilmetil)-1H-pirazol-5-carboxamida (34 mg, 0,099 mmol) en ácido acético (1 ml). La reacción se agitó durante la noche a 75°C, luego se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc (3 ml) y se lavó con solución saturada de carbonato de potasio (3 ml) dos veces y agua (2 ml) una vez. La capa orgánica se separó a continuación en vacío y el producto se purificó por cromatografía de fase normal (DCM/MeOH, 0 → 20%). Después del aislamiento del producto, la pureza no fue lo suficientemente alta, de modo que se volvió a purificar por HPLC de semipreparación (ACN/agua + 0,05% de TFA) para dar el producto deseado con una pureza del 97%.

Ejemplo 135

N-((1H-indol-4-il)metil)-N'-ciclobutil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carbohidrazida.

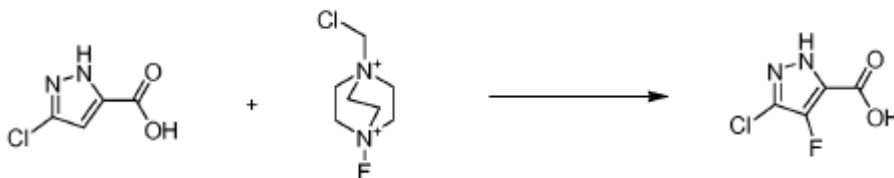


- Se agitó durante la noche una mezcla de 1H-indol-4-carbaldehído (296 mg, 2,039 mmol), ciclobutilhidrazina, HCl (250 mg, 2,039 mmol), carbonato de sodio y MgSO_4 (491 mg, 4,08 mmol) en metanol. Los sólidos se eliminaron a continuación por filtración y la solución resultante se diluyó con IPA. La hidrazona resultante se redujo luego por hidrogenación usando un hidrogenador de flujo continuo H-Cube (75 bar, 55°C con cartucho de catalizador de Pd/C, 0,8 ml/min). Después de la reducción, la hidrazina resultante se acopló con el trifluorometilpirazol de la manera habitual para dar como producto secundario del ejemplo 135 que se aisló por cromatografía de fase inversa.

Ejemplo 193

N-(2-clorobencil)-3-cloro-N-(2-(dietilamino)etil)-4-fluoro-1H-pirazol-5-carboxamida.

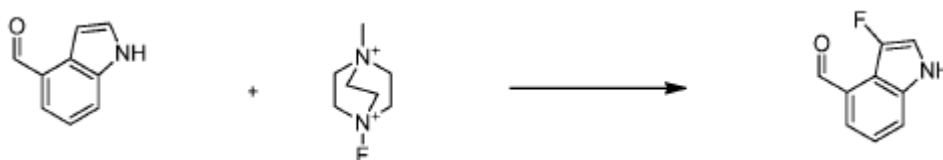
A continuación se muestra la preparación del ácido 3-cloro-4-fluoro-1H-pirazol-5-carboxílico para la síntesis del ejemplo 193 por acoplamiento de amida.



5

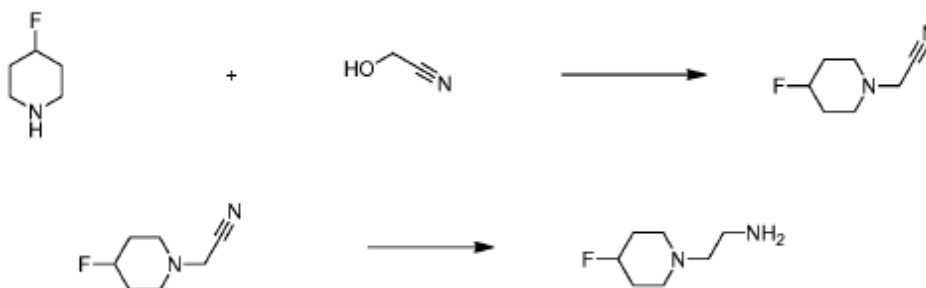
- Se puso en suspensión ácido 3-cloro-1H-pirazol-5-carboxílico (200 mg, 1,37 mmol) en acetonitrilo (3 ml) seguido de la adición de Selectfluor 11 (550 mg, 1,55 mmol) y ácido acético (500 g, 8,33 mmol). La mezcla se sometió a irradiación con microondas, manteniendo la temperatura a 100°C durante 2 h. Se añadieron 550 mg más de Selectfluor II y la reacción regresó al microondas donde la temperatura se mantuvo a 100°C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con 3 ml de EtOAc y luego se lavó con agua (5 ml) tres veces. El disolvente se separó a vacío y el ácido 3-cloro-4-fluoro-1H-pirazol-5-carboxílico se aisló por HPLC de semipreparación (ACN/agua + 0,05% de TFA).

Ejemplo 206



- Se añadió 1H-indol-4-carbaldehído (2,26 g, 15,5 mmol) a acetonitrilo (20 ml) seguido de ácido acético (2,25 ml, 39 mmol). La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se añadió Selectfluor (2,5 g, 17,1 mmol) en porciones durante 15 minutos. La reacción se envejeció durante 3 horas, después se diluyó con 15 ml de EtOAc y se lavó con agua (25 ml) 3 veces. Los compuestos orgánicos se separaron a continuación en vacío y el producto bruto se purificó por MPLC de fase normal (100% de DCM).

Ejemplo 238



- Se añadió gota a gota 4-fluoropiperidina HCl (801 mg, 5,74 mmol) a una solución acuosa agitada de glucolonitrilo (647 µl de una solución acuosa al 52%, 6,31 mmoles) a 5°C. Se añadió carbonato sódico (912 mg, 8,60 mmol) y la solución se agitó a 70°C durante 1,5 horas. La solución se enfrió, se diluyó con agua (2 ml), se lavó con Et₂O (3 x 4 ml). La fracción orgánica se secó y el disolvente se evaporó para dar 2-(4-fluoropiperidin-1-il)acetonitrilo como un aceite incoloro. El aceite se disolvió a continuación en una solución de amoníaco 7 N en MeOH (25 ml) y se sometió a hidrogenación en el H-Cube utilizando 75 bares de presión de hidrógeno a 55°C con un caudal de 0,8 ml/min y utilizando un cartucho de catalizador de níquel Raney. Una vez completada la reacción, el disolvente se separó a vacío para dar 2-(4-fluoropiperidin-1-il)etanamina como un aceite translúcido.

Ejemplos 219, 220, 225, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 241, 242, 243

La cadena lateral de aminoetilo se preparó usando un método análogo al procedimiento ejemplificado en el ejemplo 238. Las porciones restantes del compuesto se prepararon usando métodos análogos a los descritos anteriormente.

Ejemplos 213-218, 221-225, 233-239, 241-243,

El grupo nitro se redujo como se mostró en el ejemplo 96

35

Ejemplos 133, 155, 226, 227, 232,

El análogo protegido con boc se usó en cada ejemplo. La desprotección se llevó a cabo como se describe en el ejemplo 11

Ejemplos 183, 196, 200, 202, 240,

- 5 El análogo protegido con Boc se utilizó en cada ejemplo. La desprotección se llevó a cabo como se describe en el ejemplo 91

Ejemplo 245

Cristalografía y ensayos

- 10 La enzima PKM2 humana completa se consiguió en Promab (Richmond, CA). Todos los reactivos, a menos que se indique lo contrario, se consiguieron de Sigma (St. Louis, MO). Las estirpes celulares se consiguieron en ATCC (Manassas, VA). El medio se obtuvo de Invitrogen (Grand Island, NY).

Ensayo Bioquímico de PKM2

- 15 Se preincubaron compuestos con PKM2 2 nM en tampón de reacción (Tris-HCl 50 mM, pH 8,0, KCl 200 mM, MgCl₂ 30 mM, DTT 2 mM, 5% de DMSO) durante 30 min a temperatura ambiente. A continuación, se añadieron ADP y FEP a concentraciones finales de 75 µM y 15 µM, respectivamente. Después de 30 min, se midió la formación de ATP mediante la cinasa Glo (Promega, Madison, WI), y se determinaron valores de AC₅₀ usando Prism (GraphPad Software, Inc., La Jolla, CA).

- 20 La figura 1B muestra curvas de respuesta a la dosis de actividad de PKM2 representativas para FBP, ejemplo 244 y ejemplo 1. La actividad máxima de PKM2 para los tres compuestos fue de aproximadamente 600% con relación a la actividad en controles DMSO (normalizados a 100% ± D.T.).

La figura 1C representa curvas de respuesta a la dosis de actividad de PKM2 normalizadas (± D.T.) para FEP en presencia de ADP 1 mM más FBP 1 µM, ejemplo 244, ejemplo 1, o control de DMSO. Valores de CE₅₀ calculados para FEP: FBP (15 µM); ejemplo 244 (15 µM), ejemplo 1 (18 µM); DMSO (87 µM).

- 25 La figura 1D ilustra curvas de respuesta a la dosis de actividad de PKM2 normalizadas (± D.T.) para ADP en presencia de FEP 1 mM más FBP 1 µM, ejemplo 244, ejemplo 1 o control de DMSO. Valores de EC₅₀ para FEP: FBP (62 µM); ejemplo 244 (47 µM), ejemplo 1 (45 µM); DMSO (61 µM)

Los datos de potencia para compuestos representativos se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2. Perfiles de activación bioquímica de PKM2 para FBP y compuestos representativos.

	FBP	Ejemplo 244	Ejemplo 1
[†] AC ₅₀	23 ± 8 nM (n=10)	62 ± 23 nM (n=6)	11 ± 4 nM (n=6)
^{††} % FBP	100 ± 0 nM (n=10)	107 ± 10 nM (n=6)	104 ± 11 nM (n=6)
Peso molecular	340	338	382
clog P	-3,0	3,3	3,1
[†] AC ₅₀ indica la concentración de la activación de PKM2 media-máxima. ^{††} % FBP indica el grado de activación máxima, en relación con FBP (normalizado a 100%).			

- 30 Cristalografía de rayos X

- Se obtuvo un montaje de expresión PKM2 humana (PKM2h) disponible al público del Structural Genomics Consortium (SGC). His6-hPKM2 se purificó usando captura por afinidad NiNTA y cromatografía por exclusión de tamaño Hiload Superdex 16/60 S75. Se cristalizó PKM2h empleando difusión del vapor en gota colgante. Se mezcló la solución de proteínas (20 mg/ml, Tris/HCl 25 mM pH 7,5, KCl 0,1 M, MgCl₂ 5 mM, glicerol al 10% (v/v)) en una proporción 1:1 con solución de depósito que contenía KCl 0,1 M, tartrato de amonio 0,1 M, 25% (p/v) de PEG3350. Los cristales se remojaron durante la noche en una solución que contenía 2 mM del ejemplo 244, crioprotectados y congelados instantáneamente en N₂ líquido. Los datos de difracción de rayos X se recogieron de un solo cristal a 100K en Beamline-ID29 en el ESRF. Los datos de difracción se procesaron empleando XDS AutoPROC de Global Phasing y SCALA (CCP4) (32). La sustitución molecular se realizó utilizando el modelo 3H60 (SGC) en CSEARCH (33) y la optimización de máxima probabilidad realizado utilizando una mezcla de protocolos de optimización automatizados (34) y manuales empleando Refmac (CCP4). El ajuste del ligando se realizó utilizando Autosolve (33) y reconstrucción manual. Cada uno de los cuatro monómeros PKM2 y cuatro ligandos activadores, que comprenden el tetrámero en la unidad asimétrica, se refinaron como entidades independientes.

Ensayo de actividad de piruvato cinasa en células

- 45 Se sembraron en placas células de cáncer pulmonar A549 o NCI-H1299 a razón de 20.000 células por pocillo (placa

- de 96 pocillos) en medio MEM más FBS al 10%, sin glutamina o piruvato. Después de la incubación durante la noche, las células se lavaron con PBS seguido de 4 horas de incubación en medio MEM. Se añadieron los compuestos a las células en una concentración final de 1% de DMSO. Después de 30 minutos, se lisaron las células y se determinó la actividad de piruvato cinasa en los lisados mediante el ensayo de actividad de piruvato cinasa (BioVision, Milpitas, CA). Los valores de velocidad máxima se calcularon a partir de los datos cinéticos, y los valores de AC50 se determinaron usando Prism GraphPad Software (La Jolla, CA). Los experimentos de lavado de compuestos fueron como se describió anteriormente, excepto después de una incubación de 30 minutos con el ejemplo 244 (469 nM), las células se lavaron con PBS seguido de adición de medio MEM durante el periodo de tiempo indicado, se lisaron y se determinó la actividad de piruvato cinasa. Los resultados se tabulan en la Tabla 3 y se presentan gráficamente en las figuras 6A y 6B.

Tabla 3. Perfiles de activación de PKM2 celular para compuestos representativos.

Estirpe celular	EC50 (nM) del ejemplo 244	EC50 (nM) del ejemplo 1
A549	450 ± 180 nM (n=4)	260 ± 120 nM (n=4)
NCI-H1299	300 ± 70 nM (n=4)	220 ± 50 nM (n=4)

Ensayo de formación de tetrámero en células

- Se transfectaron de forma estable células HEK-293 con FLAG-PKM2 (Origene, Rockville, MD) y se cultivaron en medio RPMI 1640. Cuando las células eran confluentes al 80% en una placa de 6 pocillos, las células se lavaron con PBS seguido de una incubación de 3 horas en medio esencial mínimo (MEM) sin piruvato. Se añadieron los compuestos en una concentración final al 1% de DMSO. Después de 3 horas de incubación con los compuestos, las células se lavaron, se lisaron en tampón Triton X-100 al 1% y se inmunoprecipitaron con perlas FLAG-M2-agarosa (Sigma, St. Louis, MO). Las proteínas eluidas de la inmunoprecipitación se separaron por electroforesis en gel de SDS seguido de transferencia Western utilizando anticuerpo anti-FLAG M2 (Sigma, St. Louis, MO). El aumento de PKM2 endógena que inmunoprecipitó junto con FLAG-PKM2 indica formación de tetrámero. Véanse las figuras 3B y 7.

Ensayo de proliferación celular

- Se sembraron células a razón de 5.000 células por pocillo (en placa de 96 pocillos) en medio BME carente de aminoácidos no esenciales + 5% de suero dializado. Después de 18 horas, se añadió DMSO o compuesto en una concentración final de DMSO del 0,1%. Después de 72 horas, se determinó la viabilidad celular por el ensayo ATPlite y se determinaron los valores de EC₅₀ usando Prism GraphPad Software (La Jolla, CA) (figura 4A).

- Se realizaron experimentos de rescate de serina como anteriormente, con la excepción de que se añadió simultáneamente serina 30 µM con el compuesto. El análisis estadístico se realizó mediante el análisis paramétrico ANOVA. *p <0,002 (ejemplo 244 o ejemplo 244 + serina frente a DMSO). **p <0,0005 (ejemplo 1 o ejemplo 1 + serina frente a DMSO) (figura 4B).

- El efecto de viabilidad del ejemplo 1 frente a un subconjunto de estirpes celulares de carcinoma pulmonar se determinó de la manera siguiente. Se sembraron células a razón de 1.500 células por pocillo en placas de 384 pocillos en medio BME, y el compuesto se añadió en DMSO al 0,1% 18 horas más tarde. La viabilidad se determinó mediante el ensayo ATPlite después de 72 horas. (Véase la figura 4C).

El ejemplo 1 se probó frente a un grupo expandido de estirpes celulares según el procedimiento anterior. Los resultados (IC₅₀) se presentan en la Tabla 4.

Tabla 4. Sensibilidad de la estirpe celular al ejemplo 1

Indicación	Estirpe celular	Sensibilidad a serina	Sensibilidad al ejemplo 1
Vejiga	UMUC-3	Sensible	>30 µM
Cerebro	A172	Insensible	2,3 µM
Mama	MDA-MB453	Sensible	>30 µM
	MDA-MB468	Insensible	>30 µM
	MCF7	Sensible	>30 µM
Colon	HCT15	Insensible	>30 µM
	HCT116	Sensible	100 nM
	HT29	Sensible	100 nM
	Ls174T	Insensible	>30 µM
	RKO	Sensible	>30 µM

Indicación	Estirpe celular	Sensibilidad a serina	Sensibilidad al ejemplo 1
	SW48	Sensible	>30 μ M
	SW480	Insensible	100 nM
	SW620	Sensible	200 nM
	SW948	Insensible	>30 μ M
GIST	Gist882	Insensible	800 nM
Cabeza/Cuello	Detroit562	Sensible	3 μ M
	FaDu	Sensible	>30 μ M
Riñón	786-O	Sensible	>30 μ M
	A498	Insensible	>30 μ M
	Caki-1	Insensible	80 nM
	ACHN	Insensible	100 nM
Hígado	HepG2	Insensible	>30 μ M
Pulmón	A549	Sensible	100 nM
	H1299	Insensible	600 nM
	NCI-H460	Sensible	5 μ M
	NCI-H647	Sensible	>30 μ M
	NCI-H23	Insensible	N/A
	NCI-H522	Insensible	>30 μ M
	NCI-H1975	Sensible	90 nM
	NCI-H441	Sensible	N/A
Melanoma	Malme3M	Insensible	>30 μ M
Ovario	OVCAR-3	Sensible	20 nM
	Skov3	Sensible	8 μ M
Pancréatico	AsPC1	Sensible	>30 μ M
	Capan1	Insensible	>30 μ M
	Capan2	Sensible	>30 μ M
	Panc-1	Insensible	14 nM
	Hs766T	Insensible	300 nM
	PSN-1	Sensible	>30 μ M
	MiaPaCa2	Sensible	200 nM
	PL45	Sensible	>30 μ M
Próstata	22RV1	Insensible	>30 μ M
	Du145	Insensible	>30 μ M
	LNCaP	Sensible	>30 μ M
	PC3	Sensible	100 nM
Sarcoma	HT1080	Sensible	50 nM

El porcentaje de viabilidad (CE_{50}) de las células A549 y PC3 se ensayó frente a determinados compuestos ilustrativos según los procedimientos generales anteriores. Los resultados se presentan en la Tabla 5 y la figura 8.

5

Tabla 5. Viabilidad de las células A549 y PC3 en presencia de compuestos ilustrativos

	A549	PC3
--	------	-----

	Promedio (nM)	STD	Promedio (nM)	STD
Ej. 236	8,1	0,7	33,0	4,7
Ej. 91	20,3	0,7	47,3	22,0
Ej. 223	33,5	4,4	54,0	1,0
Ej. 234	45,8	17,3	92,4	26,8
Ej. 1	70,0	2,6	155,5	17,5
Ej. 239	73,1	4,3	128,7	6,4
Ej. 54	101,7	34,3	192,7	44,1
Ej. 62	107,6	15,3	166,1	24,5
Ej. 75	147,9	7,8	222,9	23,2
Ej. 47	188,4	56,1	383,0	130,4
Ej. 227	928,5	353,1	1.311,5	74,2

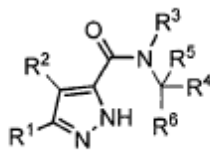
Experimentos en xenotrasplantes

5 Ratones Nu/Nu atímicos hembra se implantaron con 10^7 células A549-luc-C8 en 1:1 volumen con Matrigel en la ijada trasera derecha el 1^{er} día, seguido de medición bioluminiscente y aleatorización en cada grupo (n = 15 para el estudio de xenotrasplante en la figura 5A, n = 18 para el estudio de xenotrasplante en la figura 5B). A los ratones se les administró por vía intraperitoneal a partir del 1^{er} día, vehículo (5% de etanol/7,5% de DMSO/25% de PEG400/12,5% de Cremophor EL/50% D5 agua) o vehículo más compuesto a una dosis de 50 mg/kg, una vez al día, 5 días con tratamiento, 2 días sin tratamiento, durante 5 semanas. Los volúmenes de los tumores se determinaron mediante la medición del calibre a partir del día 7 tras la implantación. La significación estadística al día 31 se determinó mediante la prueba t de Student. Los datos del peso corporal para el experimento anterior se presentan en la figura 9.

10 A partir de lo anterior, se apreciará que, aunque se han descrito en la presente memoria realizaciones específicas de la invención con fines de ilustración, pueden realizarse diversas modificaciones sin desviarse del espíritu y alcance de la invención. Por consiguiente, la invención no está limitada excepto por las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la siguiente estructura (I):



(I)

o un estereoisómero, sal o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo,
5 en donde:

R^1 es haloalquilo, cicloalquilo, halo, nitrilo o amino;

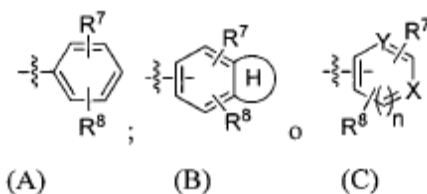
R^2 es H o halo;

10 R^3 es heterociclilalquilo, alquilo, alcoxilalquilo, cicloalcoxilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heteroarilo, heteroarilalquilo o aralquilo

R^4 es arilo o heteroarilo

15 R^5 y R^6 son cada uno independientemente H o alquilo.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R^4 tiene una de las siguientes estructuras (A), (B) o (C):



en donde:

20 H representa un anillo heterocíclico de 5 ó 6 eslabones;

X es O, N, N^+-O^- o S;

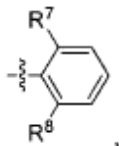
Y es CH o N;

25 R^7 y R^8 son cada uno independientemente H, alquilo, alcoxi, halo, hidroxilo, hidroxialquilo, amino, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, nitrilo, nitro, $-O(CH_2)_mP(=O)(OH)_2$, éster de aminoácido; y

m y n son cada uno independientemente 0 o 1,

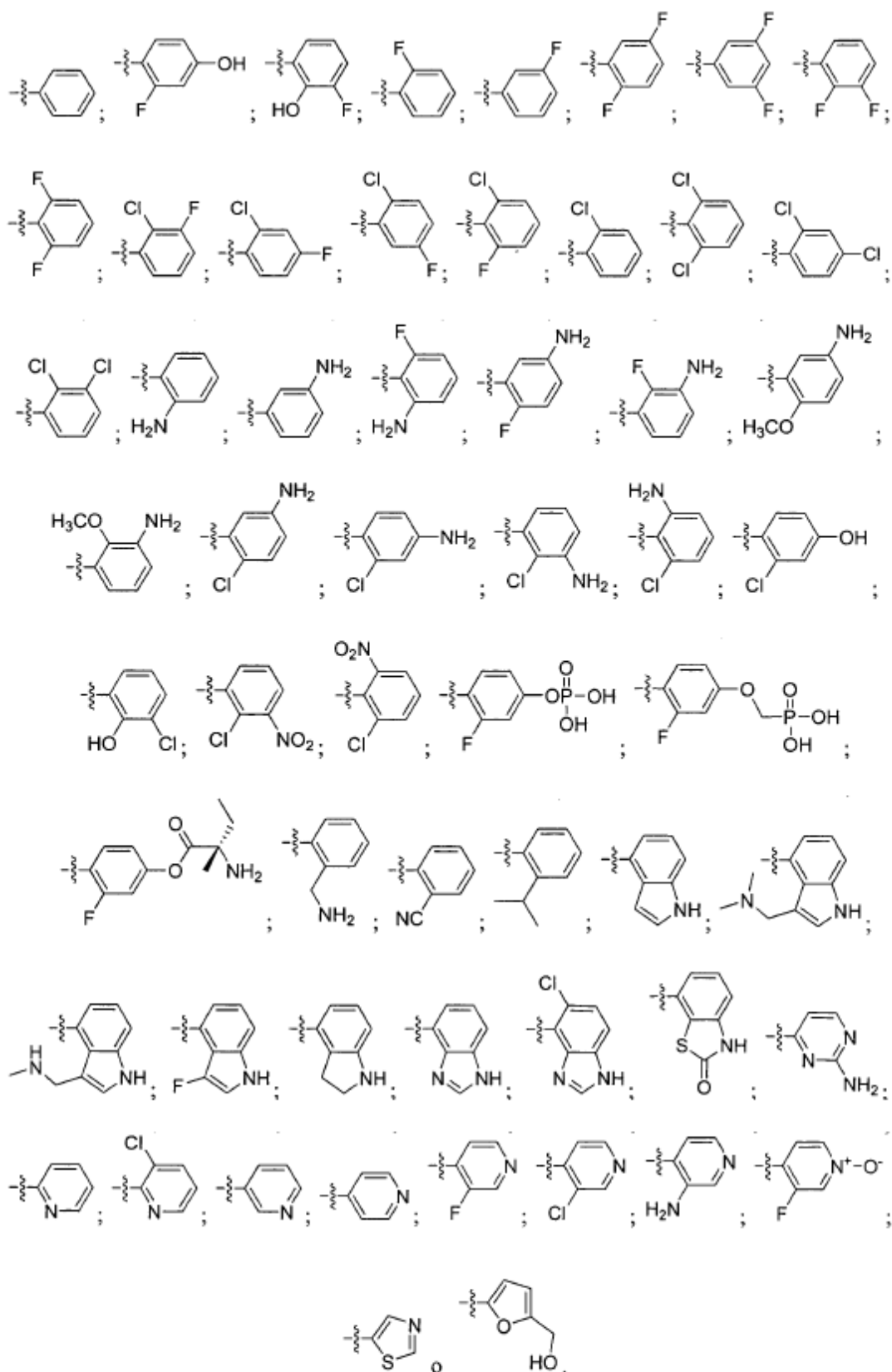
30 en donde todas las valencias están satisfechas.

3. El compuesto de la reivindicación 2, en donde R^4 tiene la estructura (A) y en la que R^7 y R^8 son cada uno independientemente H, halo o amino.



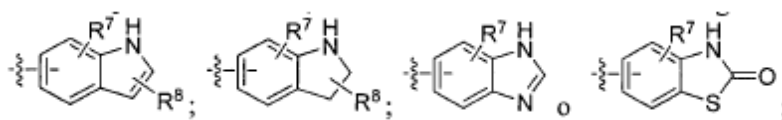
35 4. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde R^4 tiene la estructura siguiente:

5. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R^4 tiene una de las siguientes estructuras:



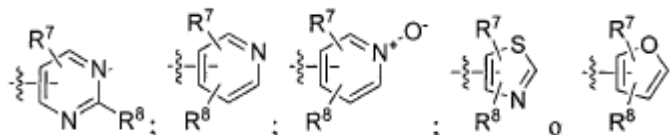
6. El compuesto de la reivindicación 2, en donde R^4 tiene una de las siguientes estructuras:

5 a)

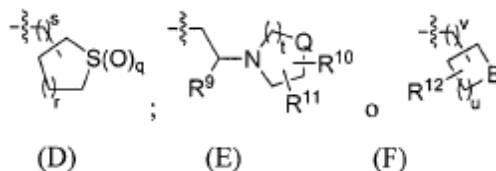


o

b)



- 5 7. El compuesto de la reivindicación 6(a), en donde R^7 y R^8 son cada uno H o en donde R^7 o R^8 es halo o alquilaminoalquilo.
8. El compuesto de la reivindicación 6(b), en donde R^7 y R^8 son cada uno H o en donde R^7 o R^8 es halo, amino o hidroxialquilo.
9. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde R^3 tiene una de las siguientes estructuras
- 10 (D), (E) o (F):



en donde:

Q es CH_2 , O, NR^{13} , CF_2 , o $S(O)_w$;

- 15 B es CH_2 , O, NR^{14} , $C(=O)$ o



R^9 , R^{11} y R^{13} son cada uno independientemente H o alquilo;

- 20 R^{10} es H, hidroxilo, halo, alcoxi o alquilo;

R^{12} es H, amino o alcoxi;

R^{14} es H, alquilo o alquilsulfona;

- 25

q, v y w son cada uno independientemente 0, 1 o 2;

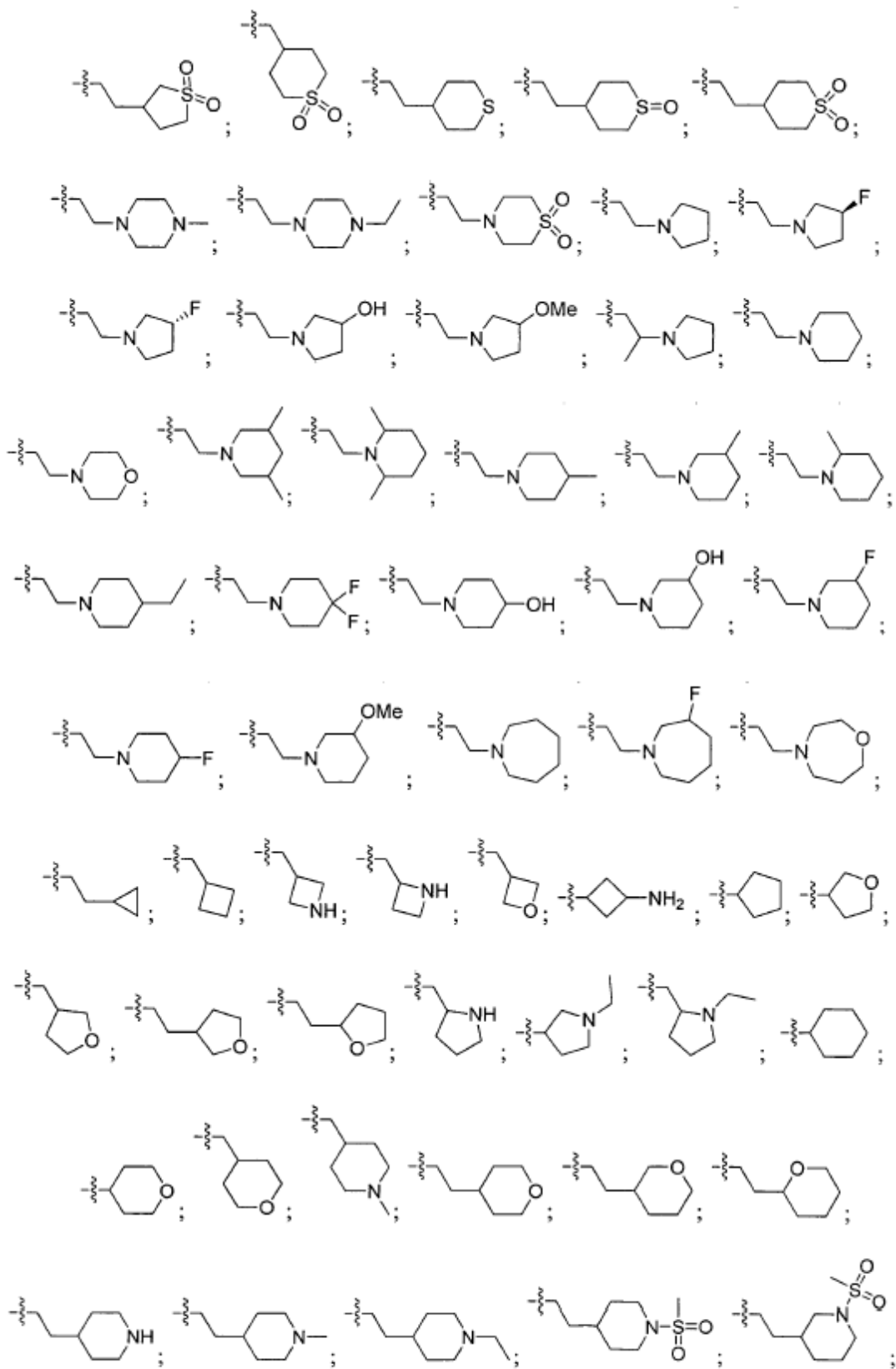
r y s son cada uno independientemente 1 o 2;

- 30 t es 1, 2 o 3; y

u es 0, 1, 2 o 3.

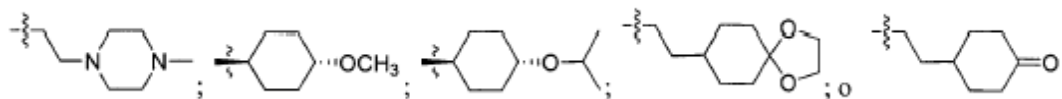
10. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R^3 tiene una de las siguientes estructuras:

- 35



11. El compuesto de la reivindicación 9, en donde

(a) B es CH_2 ;



(b) R¹² es H, alcoxi, metoxi, etoxi o isopropoxi; o

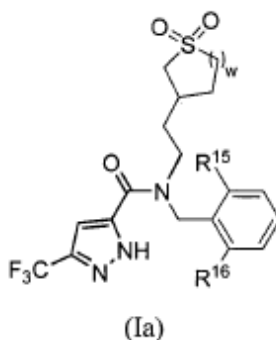
5 (c) B es CH₂ y R¹² es H, alcoxi, metoxi, etoxi o isopropoxi.

12. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R³ es alcoxialquilo, heteroarilo, cicloalcoxialquilo, aralquilo o alquilo; o en donde el alquilo está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre hidroxilo, halo, amino, alquilamino, alcoxi y alquilsulfona.

10 13. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde R⁵ y R⁶ son cada uno H; R² es H o F; o R¹ es CF₃, Cl, Br, ciclopilo, nitrilo o amino.

14. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto tiene la siguiente estructura:

(Ia)



15 o un estereoisómero, sal o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

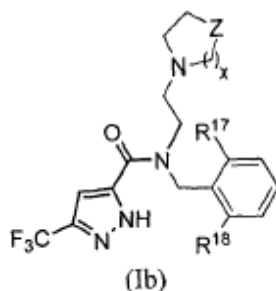
R¹⁵ es halo;

R¹⁶ es H o NH₂; y

20

w es 1 o 2;

(Ib)



25 o un estereoisómero, sal o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R¹⁷ es halo;

30

R¹⁸ es H o NH₂;

Z es CH₂, O, NH, NR¹⁹, CHR²⁰ o CF₂;

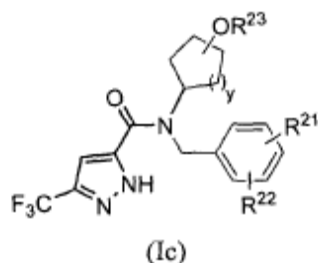
35

R¹⁹ es alquilo;

R^{20} es alcoxi, hidroxilo o halo; y

x es 0, 1, 2 o 3; o

(Ic)



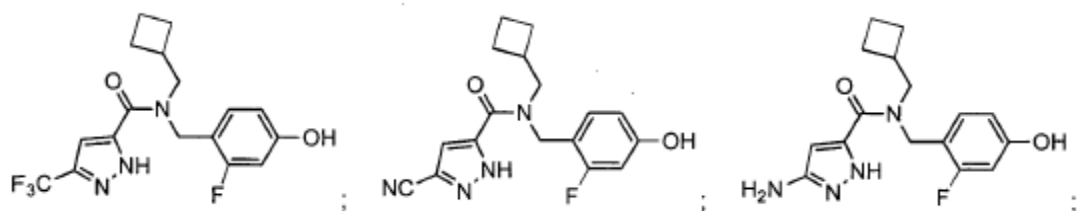
o un estereoisómero, sal o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo,

en donde:

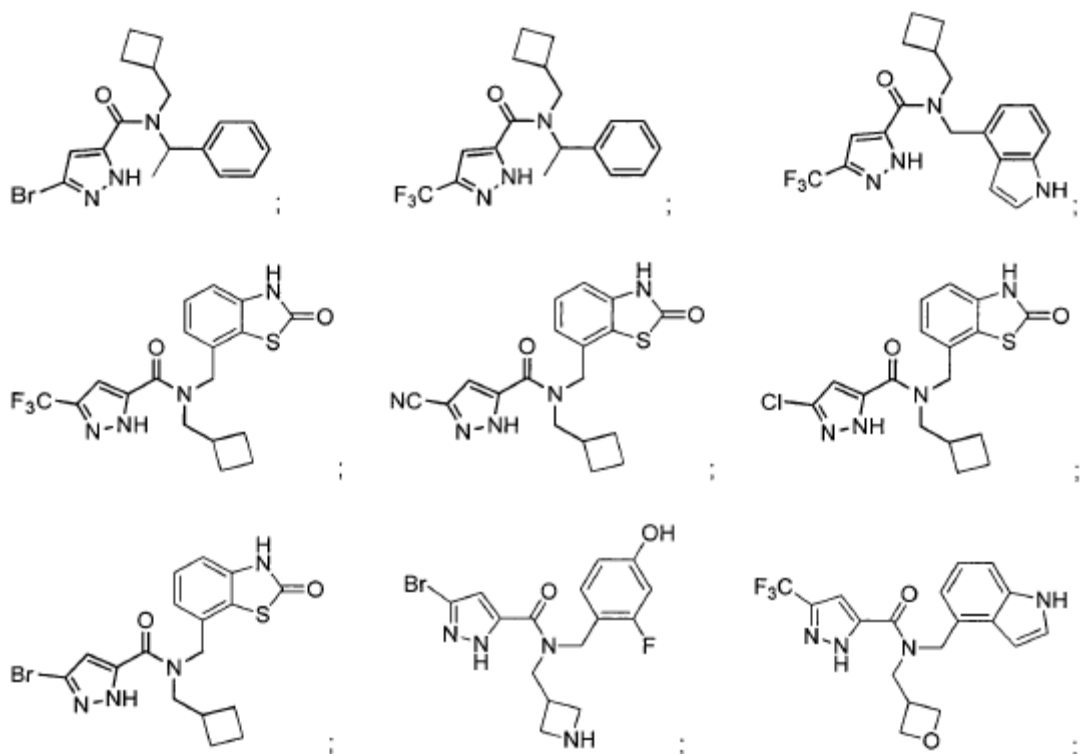
R^{21} y R^{22} son cada uno independientemente H o halo;

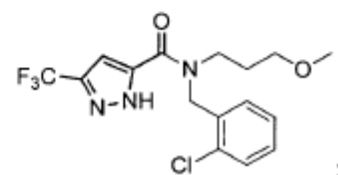
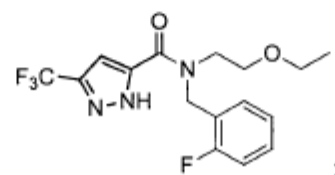
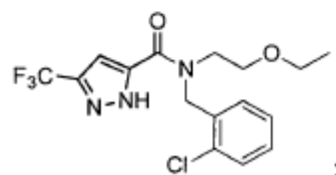
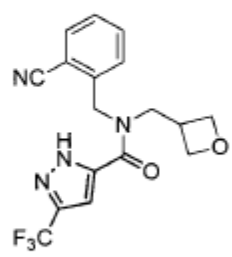
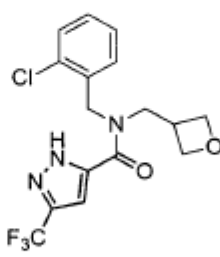
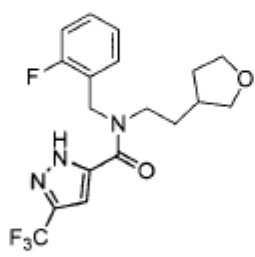
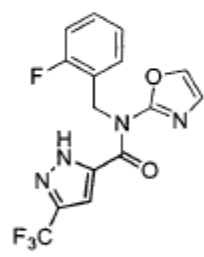
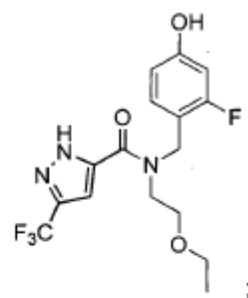
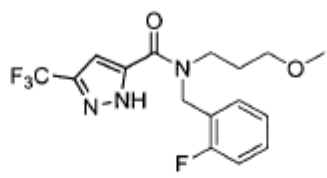
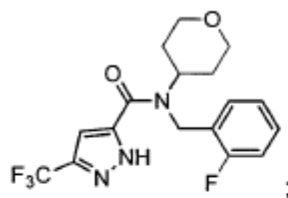
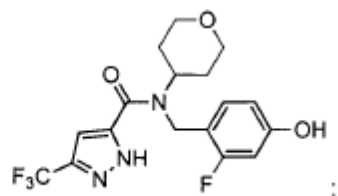
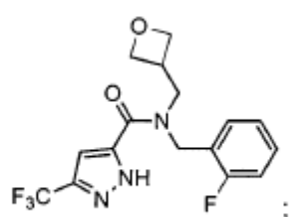
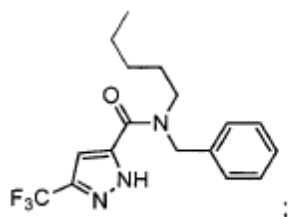
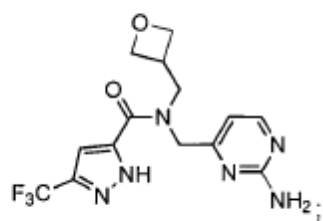
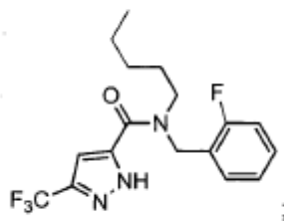
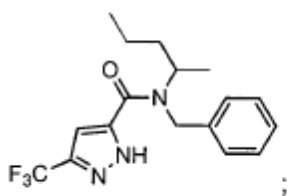
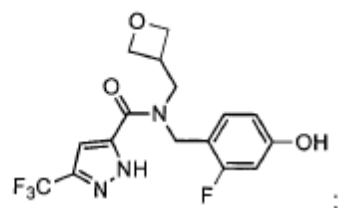
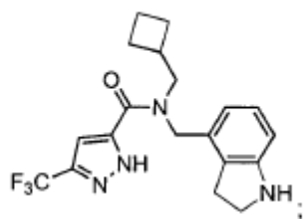
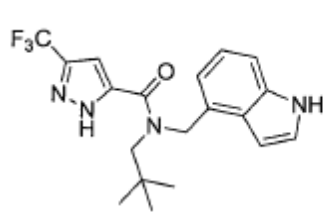
R^{23} es H o alquilo; e

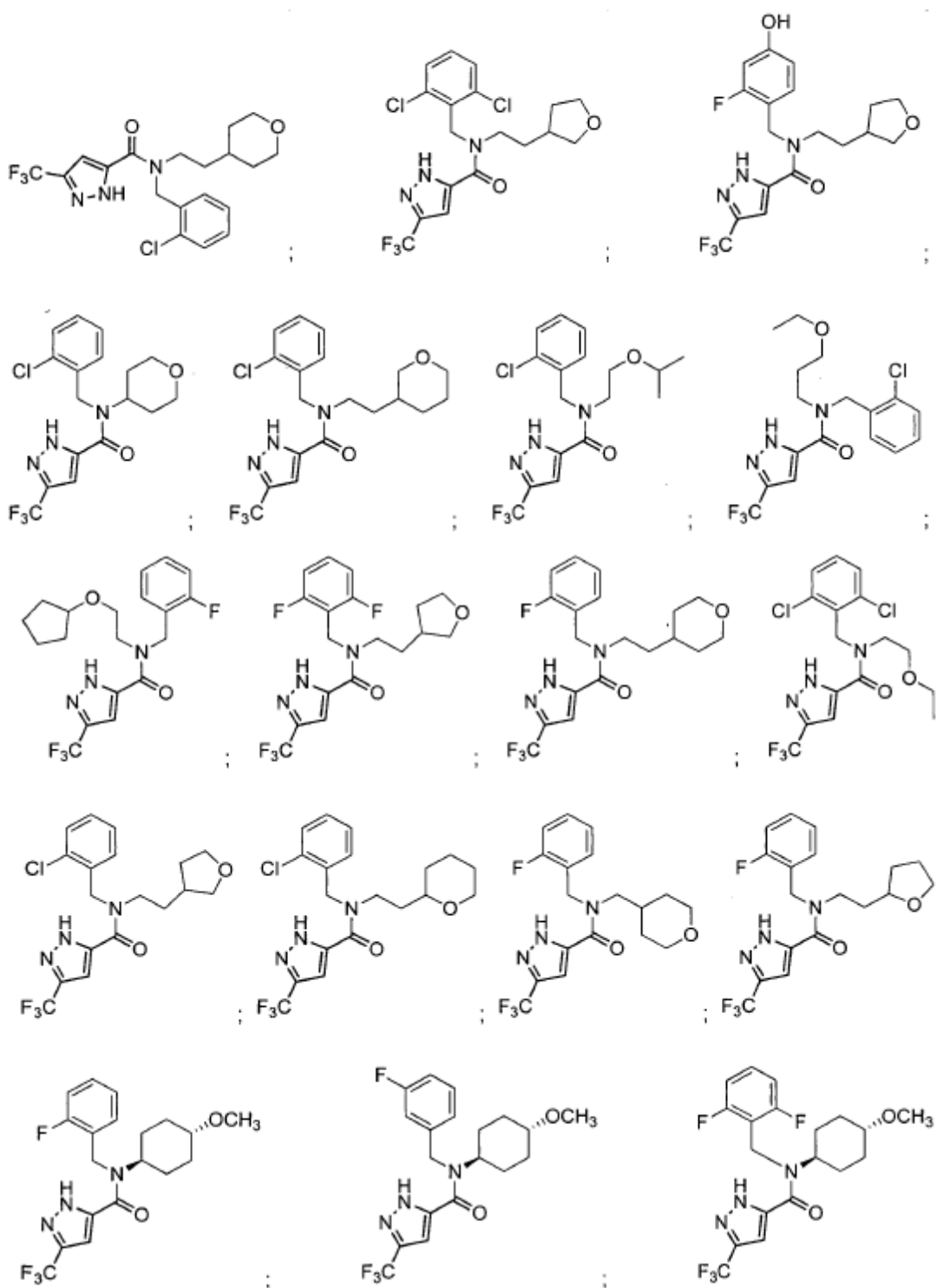
y es 1 o 2.

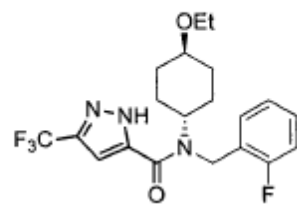
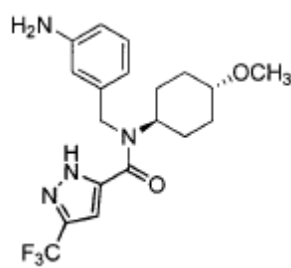
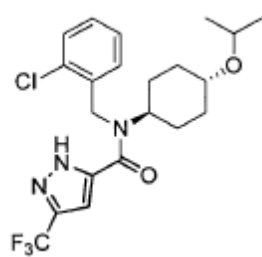
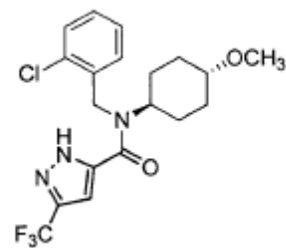
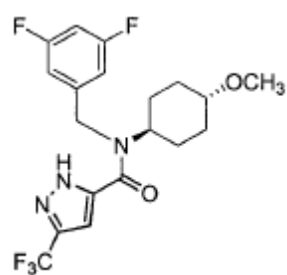
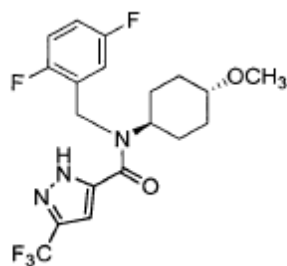
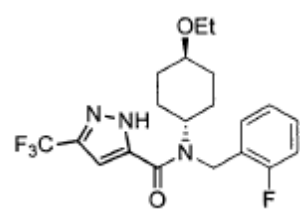
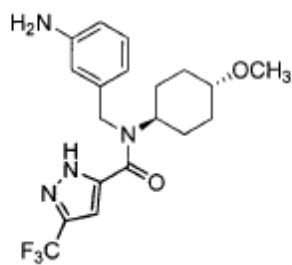
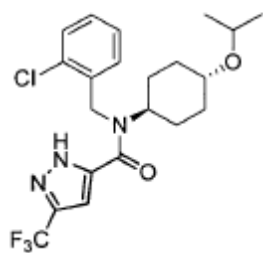
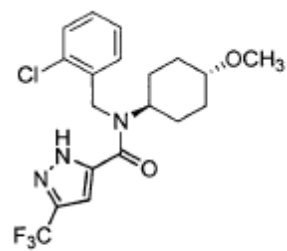
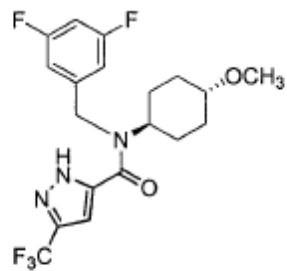
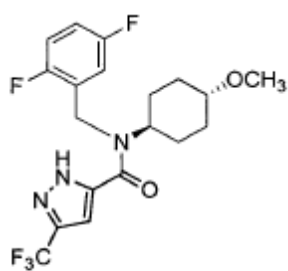


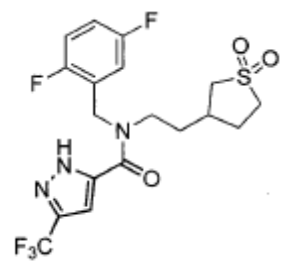
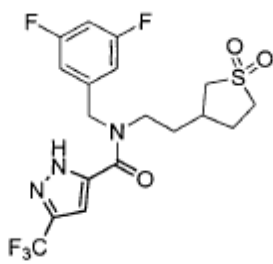
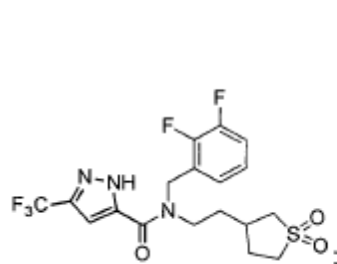
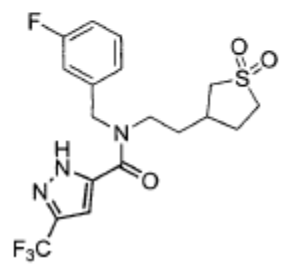
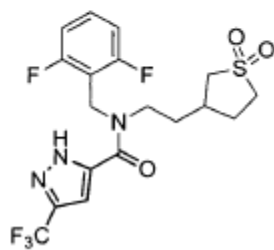
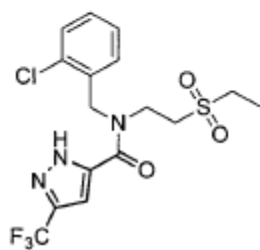
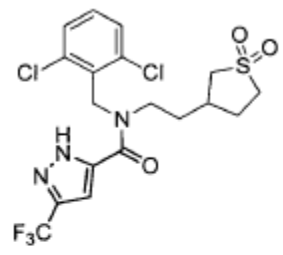
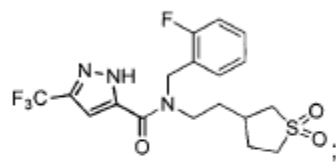
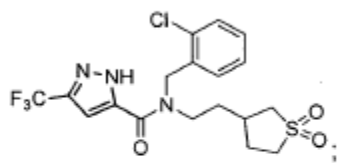
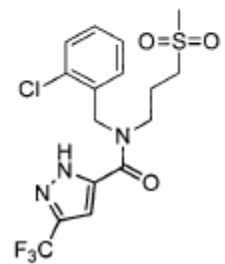
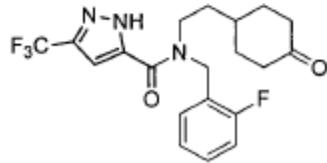
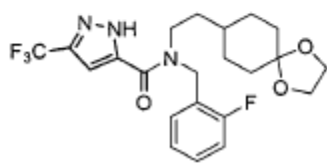
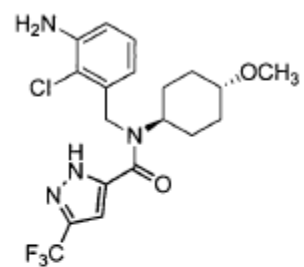
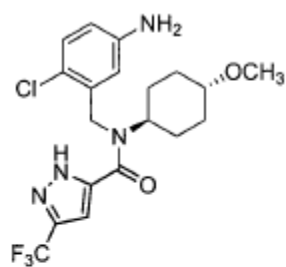
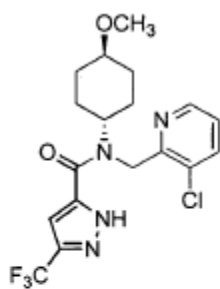
15. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

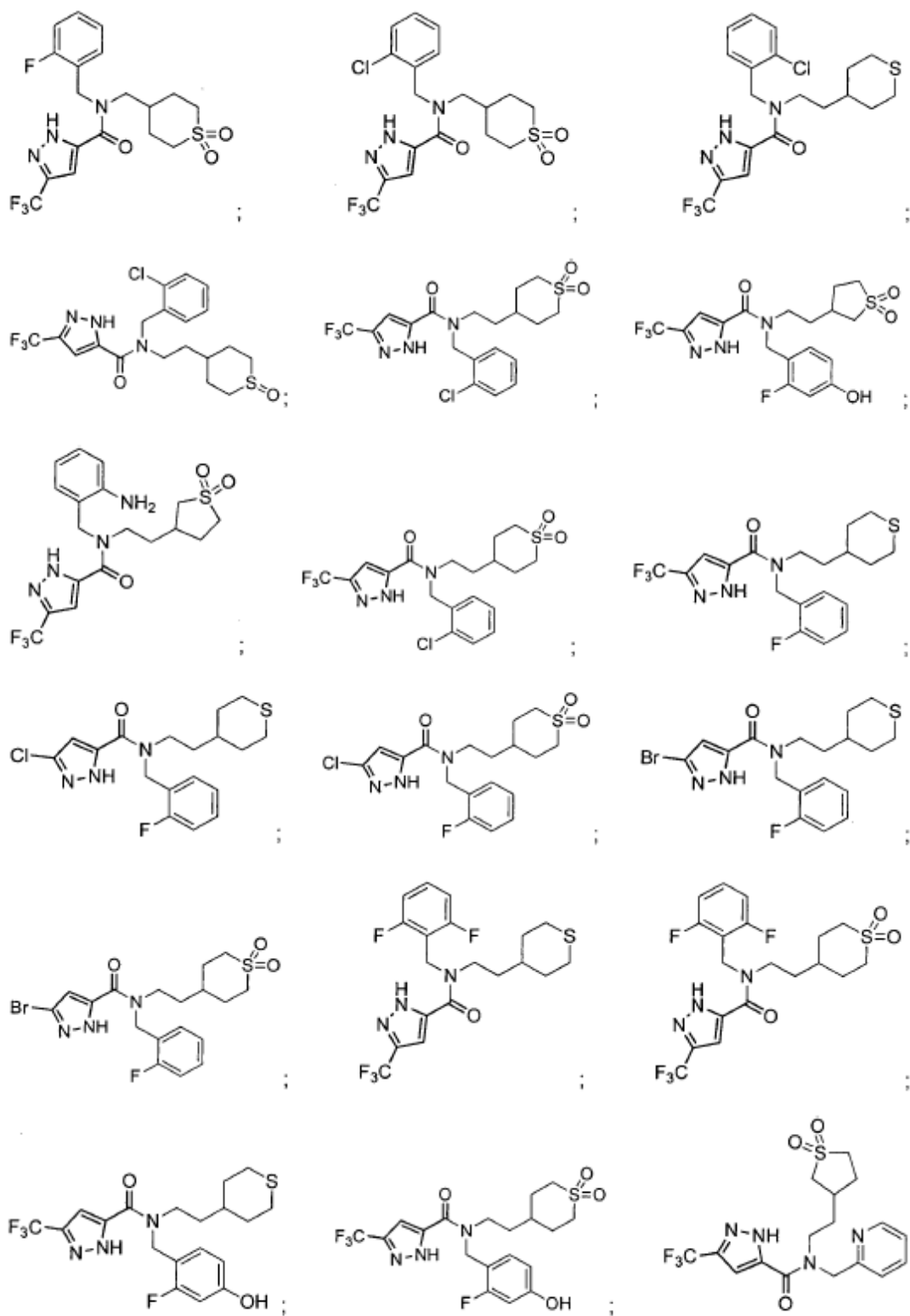


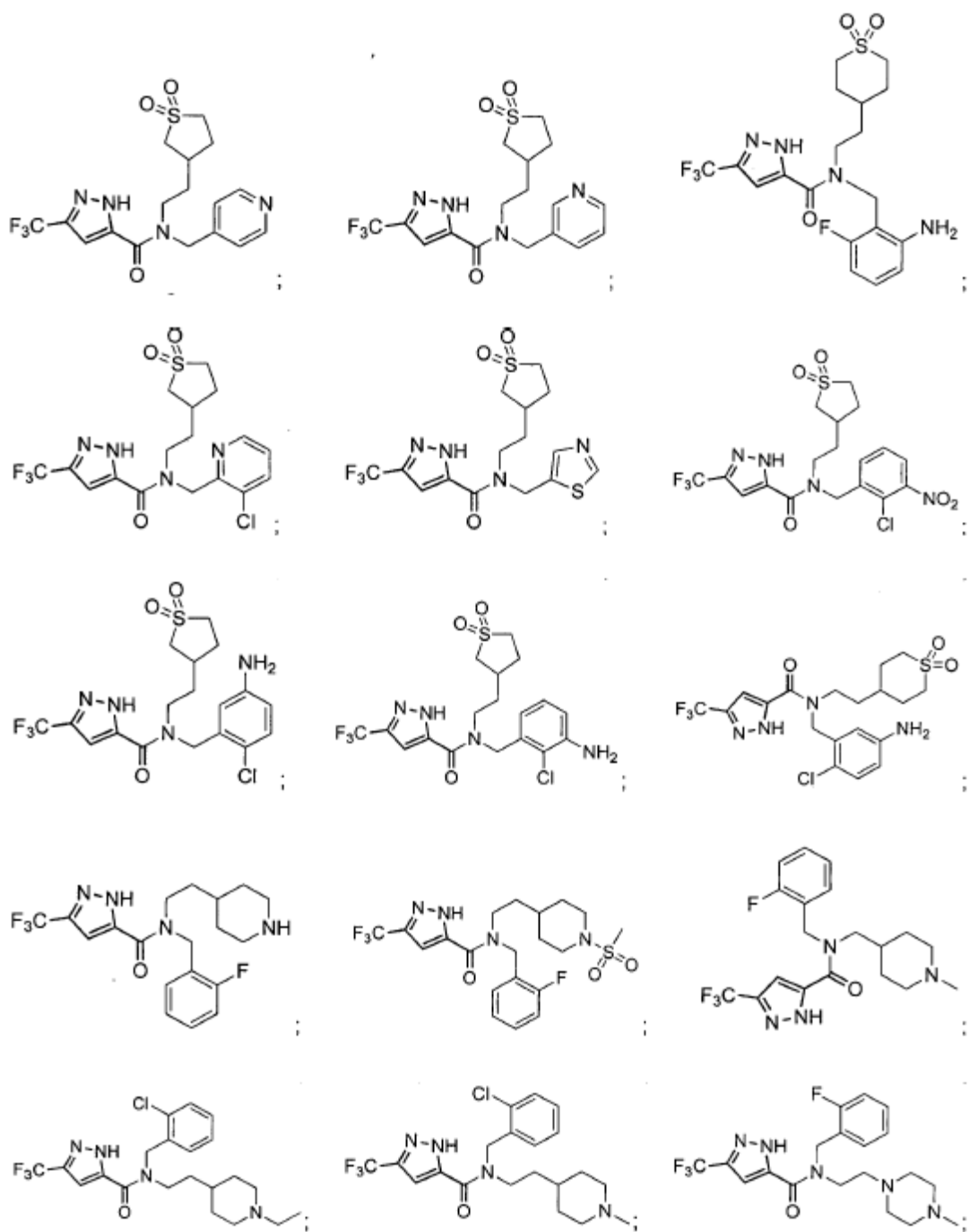


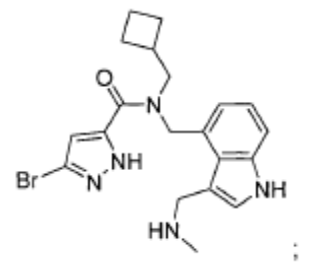
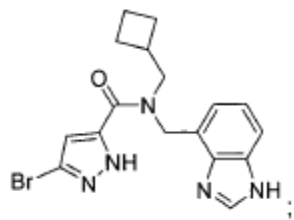
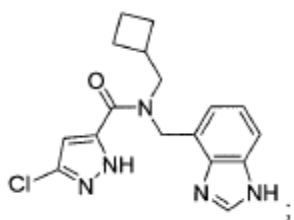
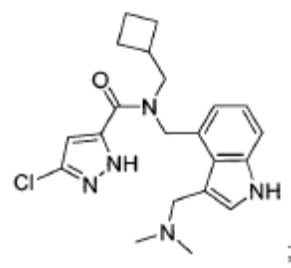
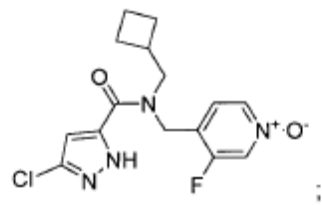
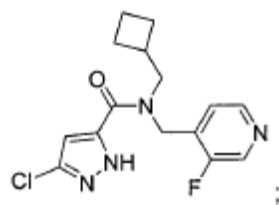
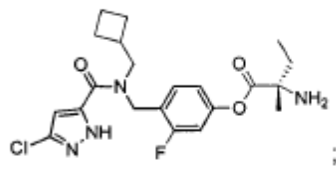
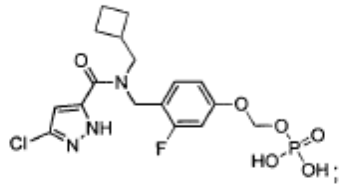
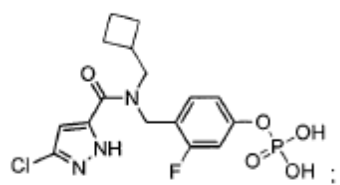
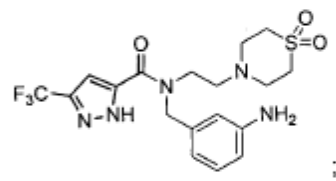
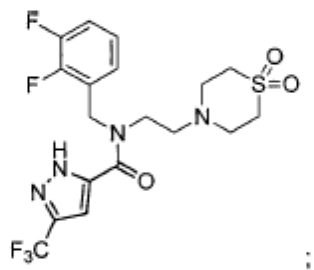
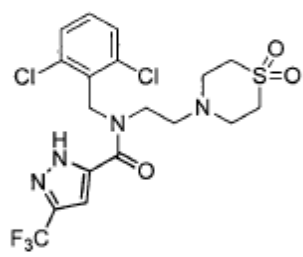
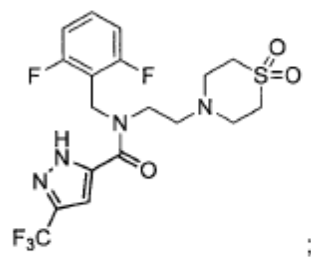
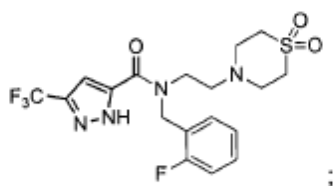
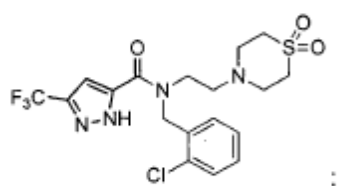
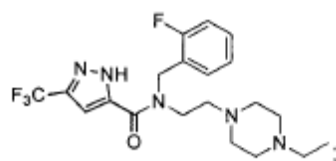
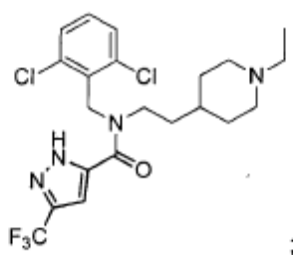
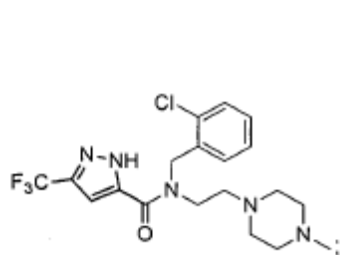


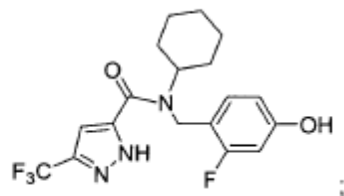
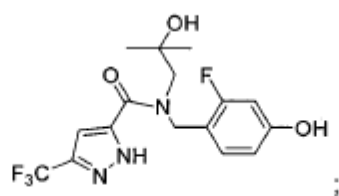
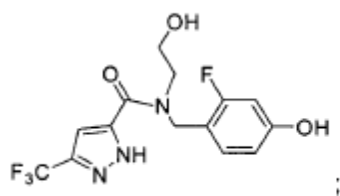
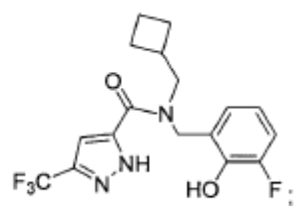
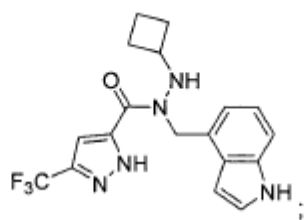
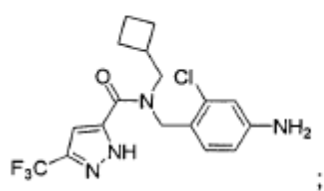
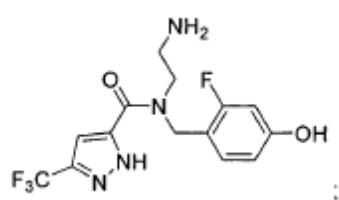
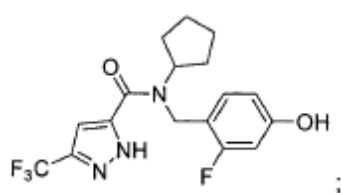
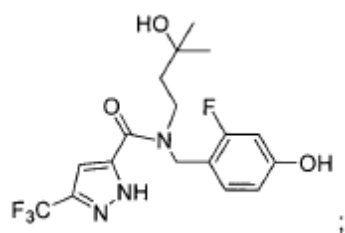
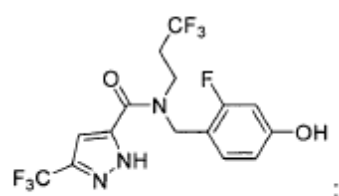
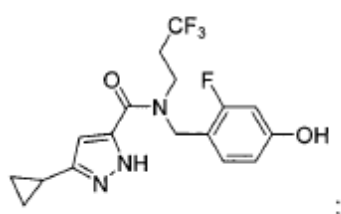
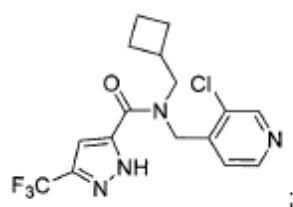
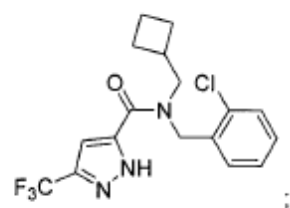
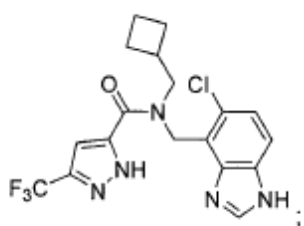
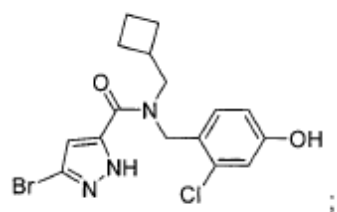
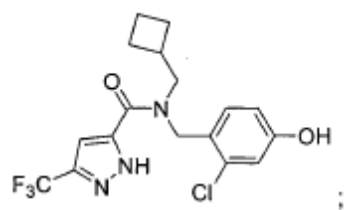
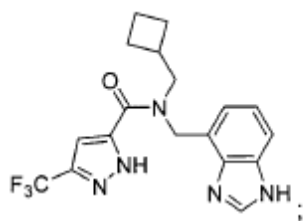
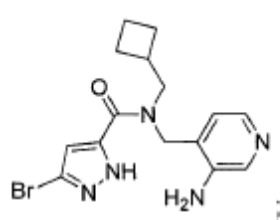


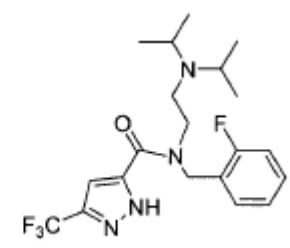
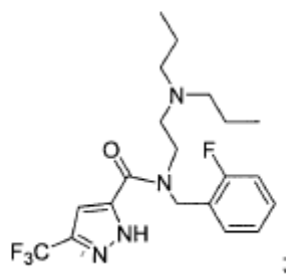
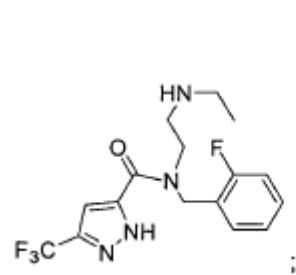
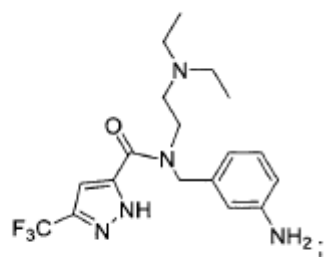
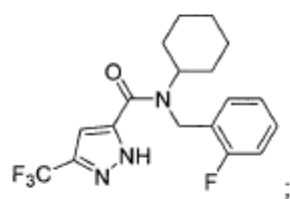
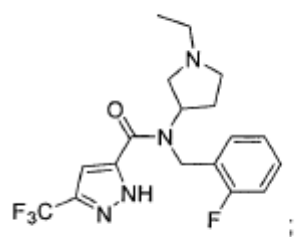
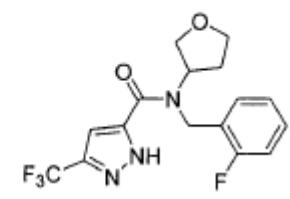
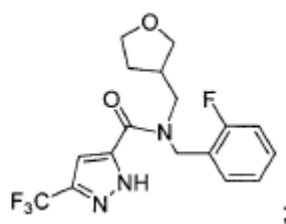
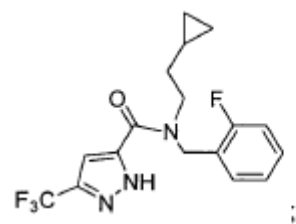
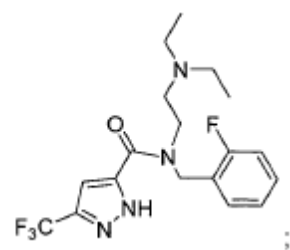
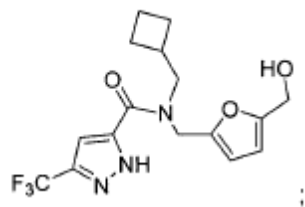
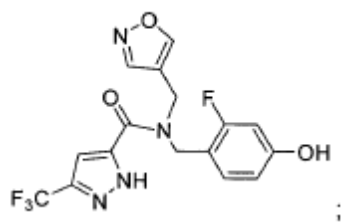
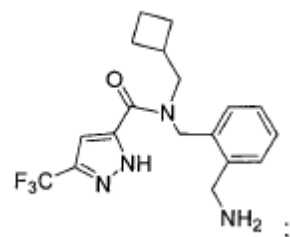
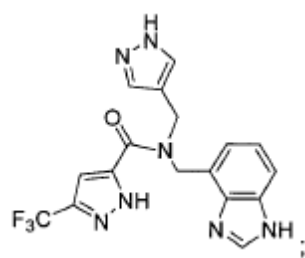
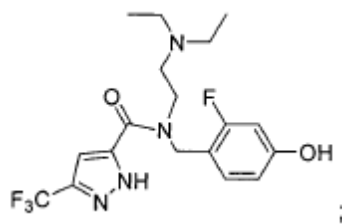
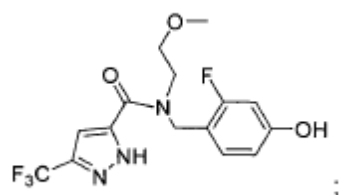
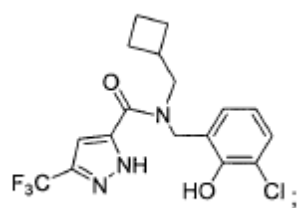
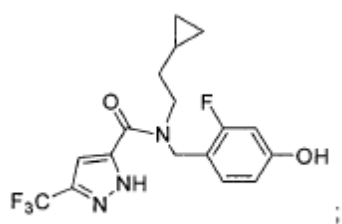


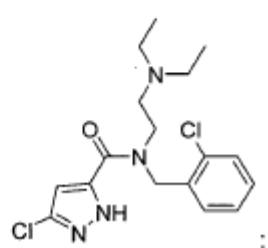
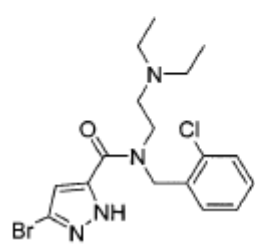
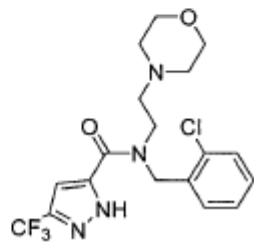
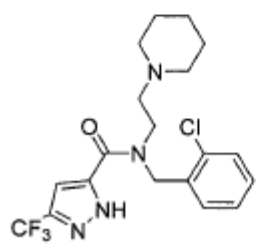
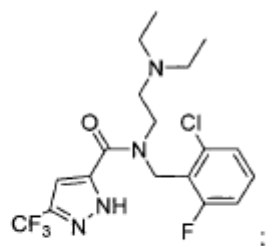
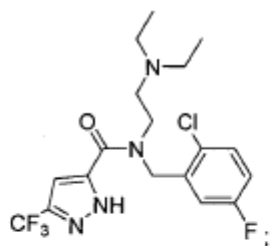
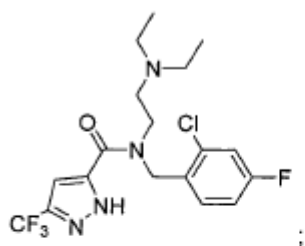
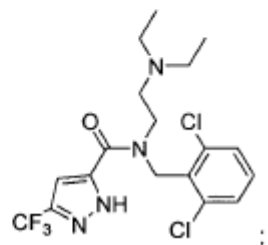
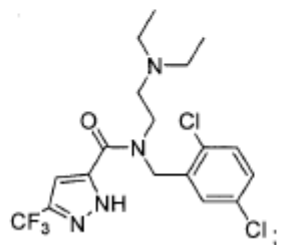
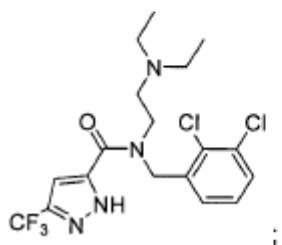
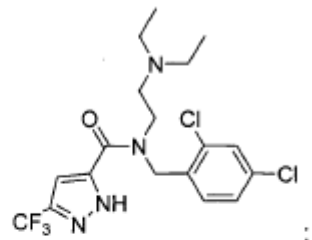
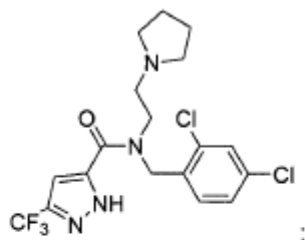
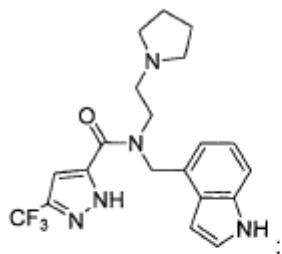
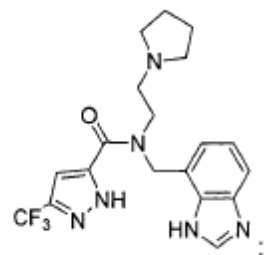
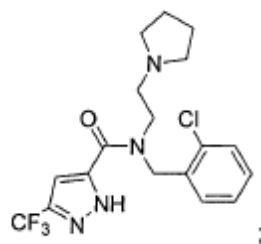
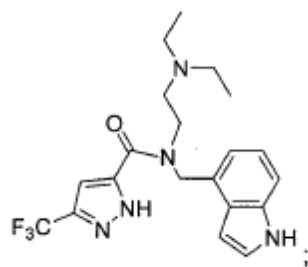
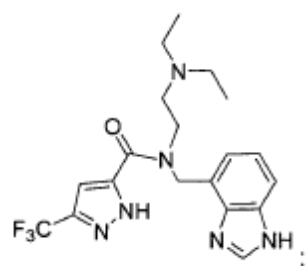
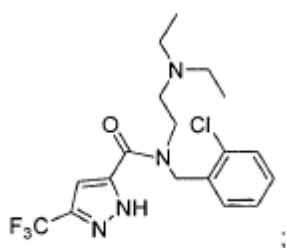
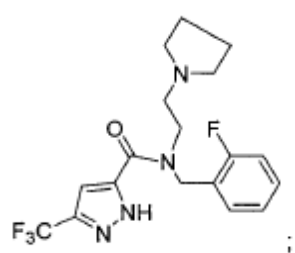


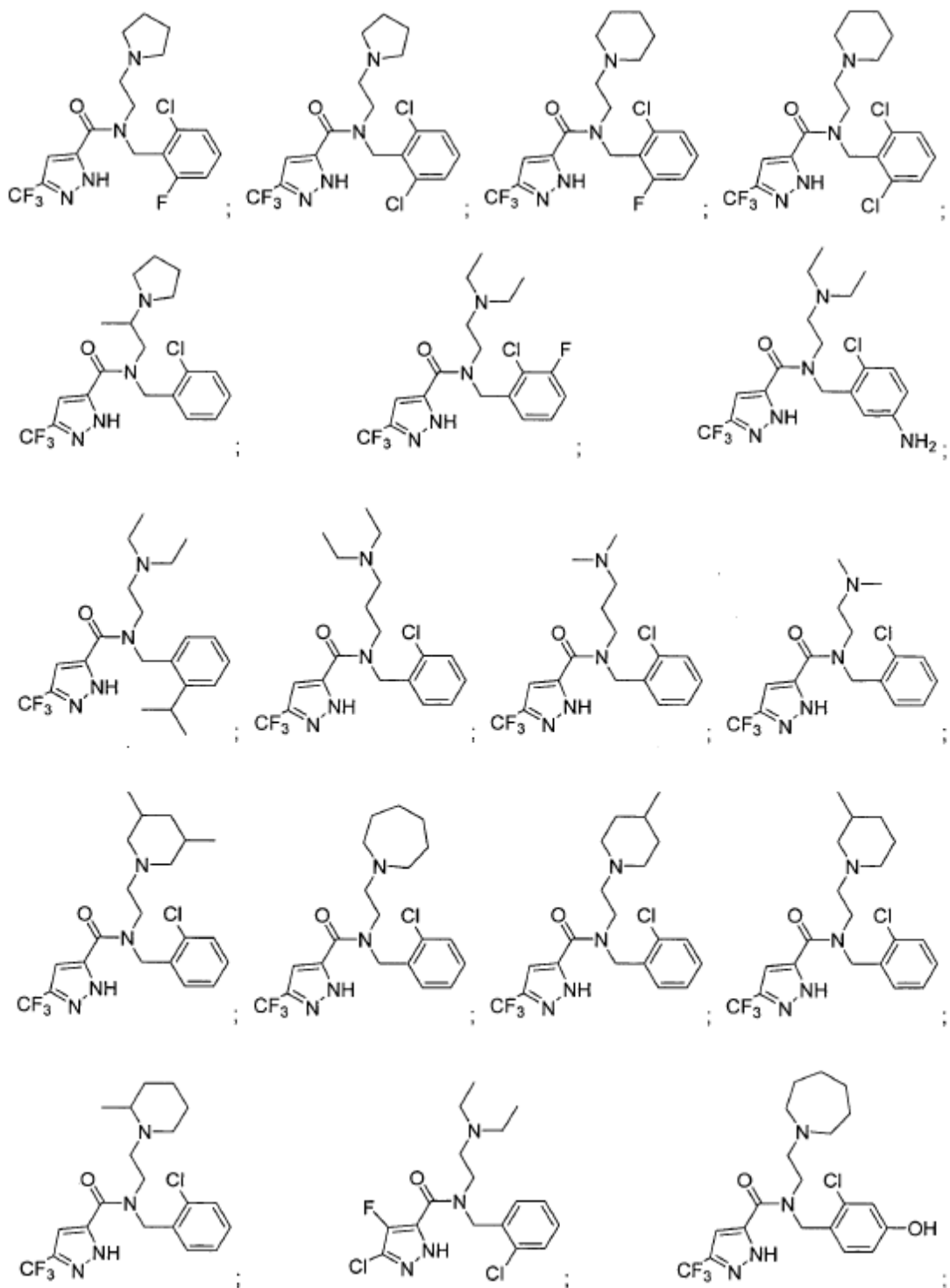


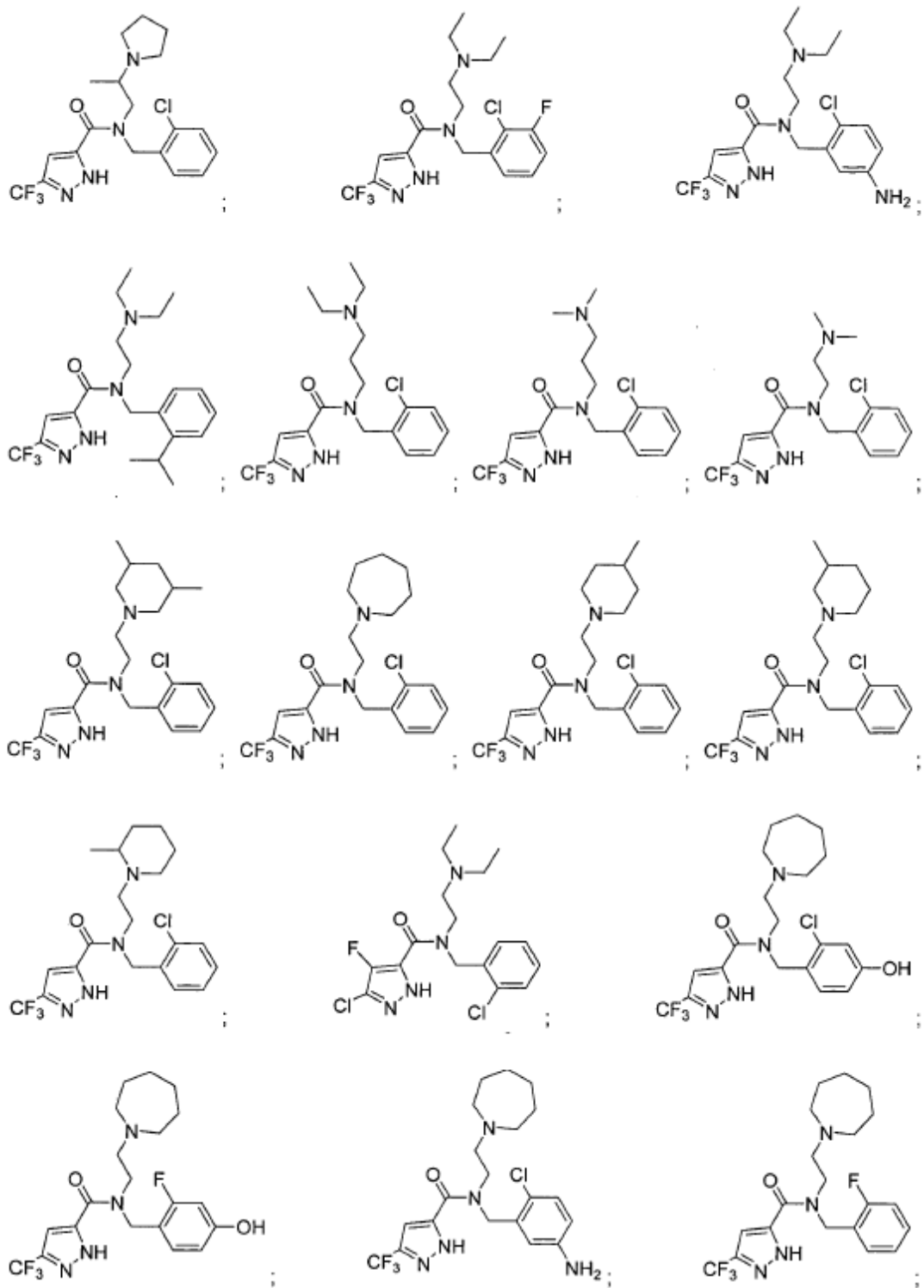


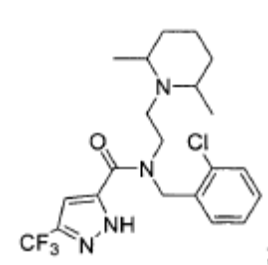
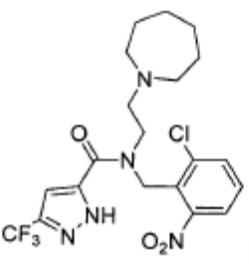
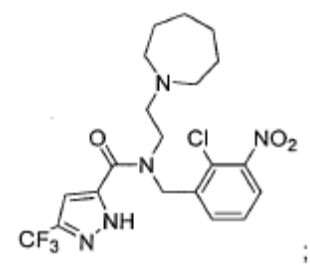
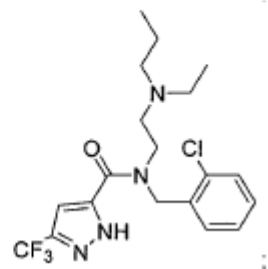
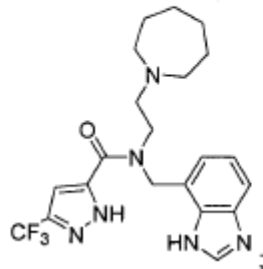
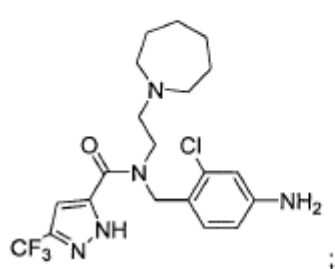
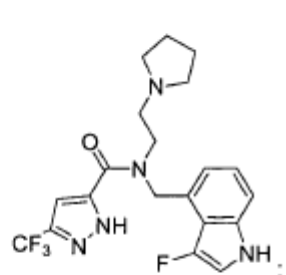
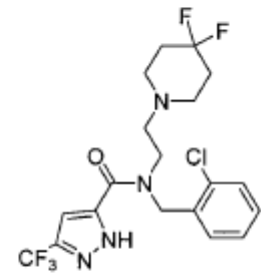
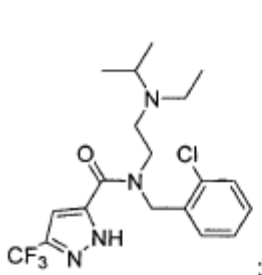
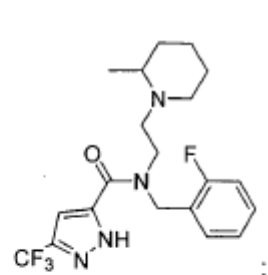
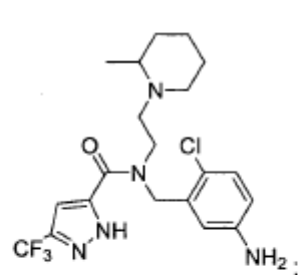
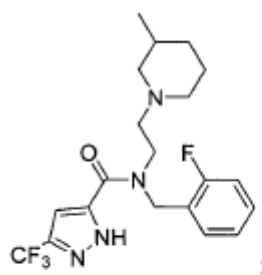
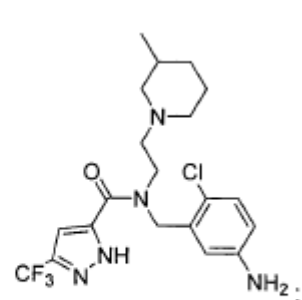
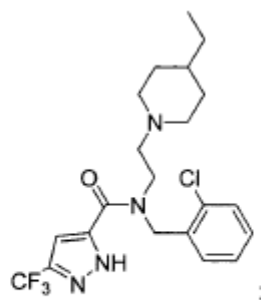
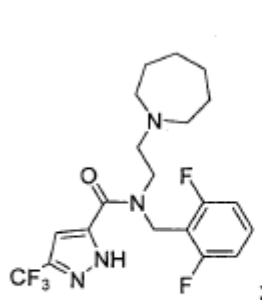


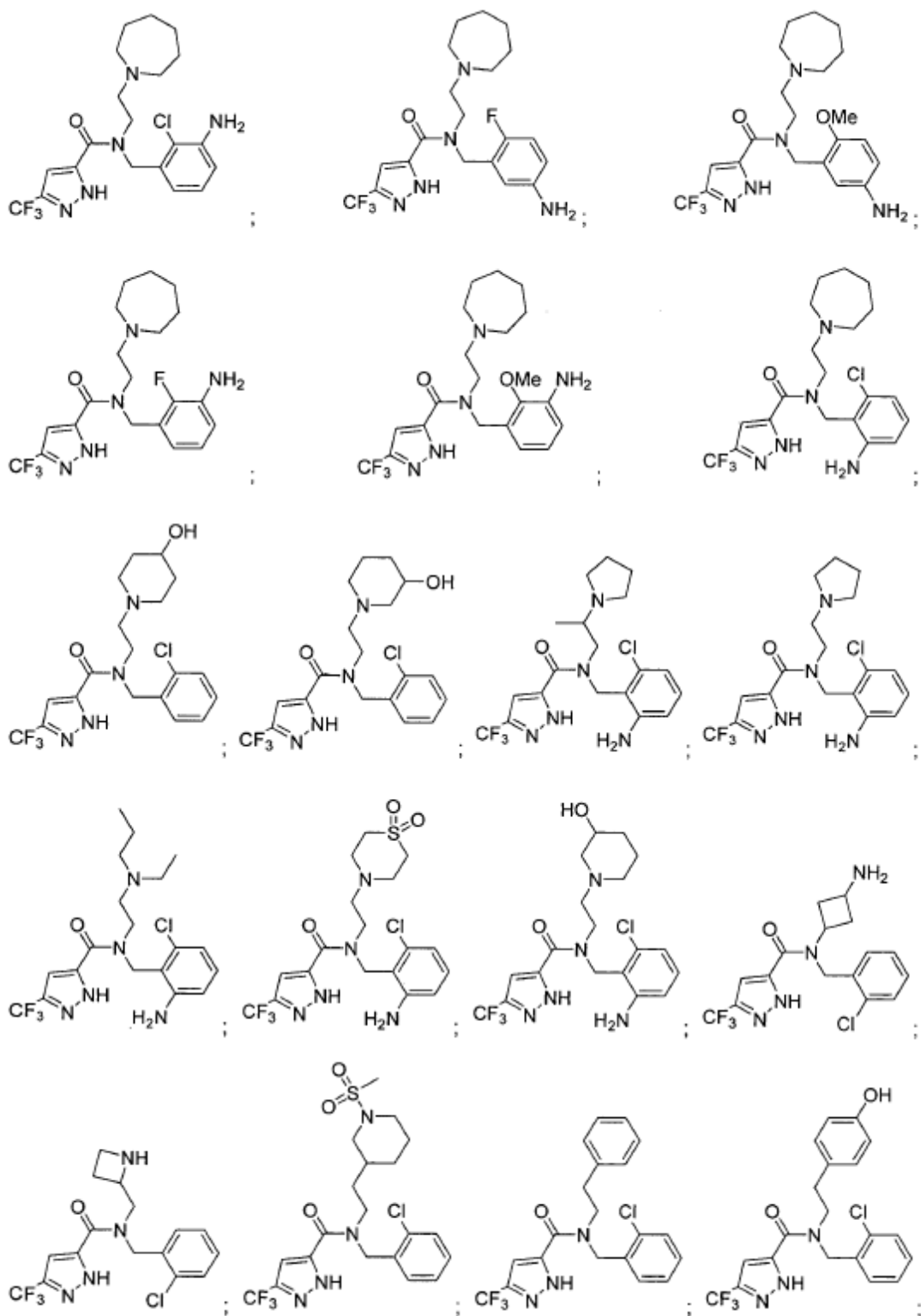


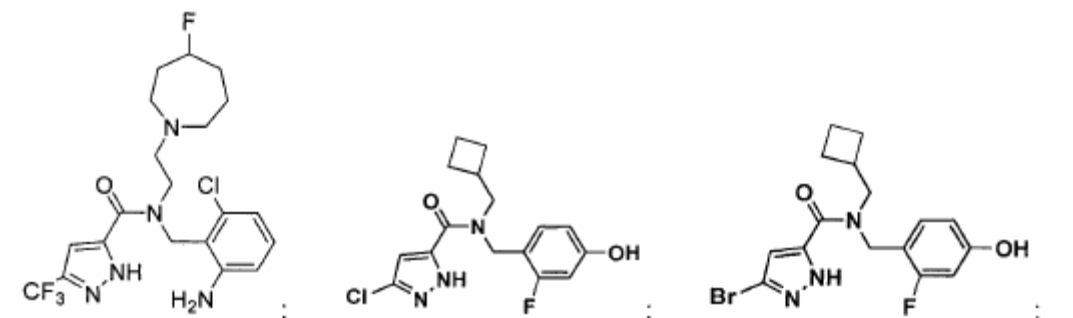
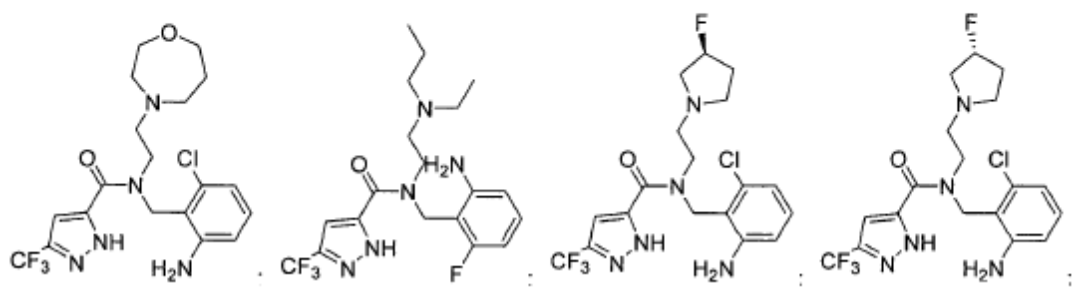
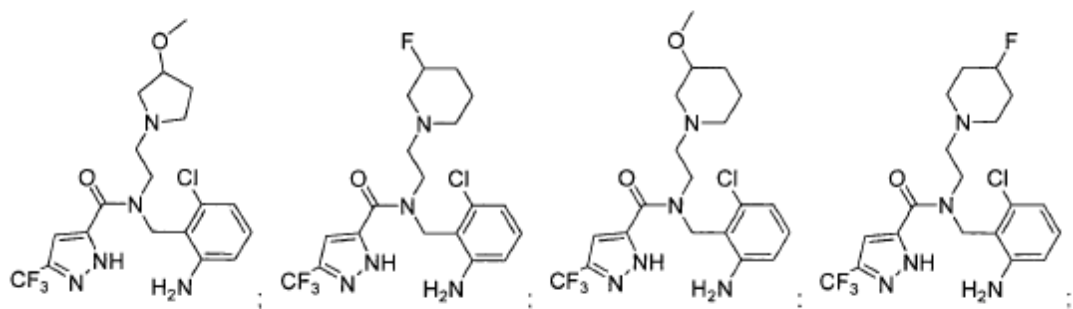
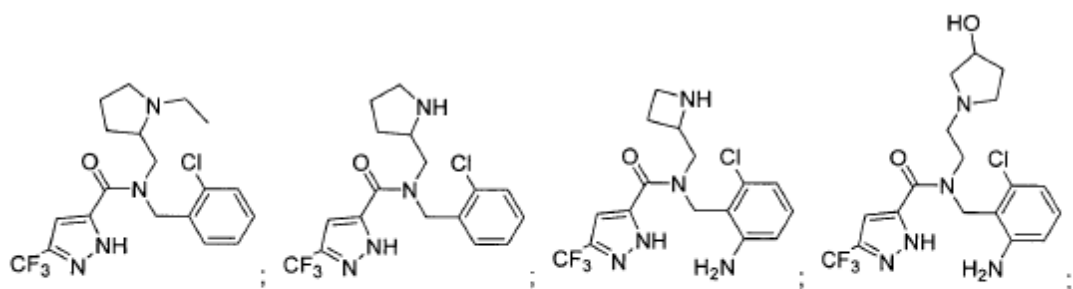




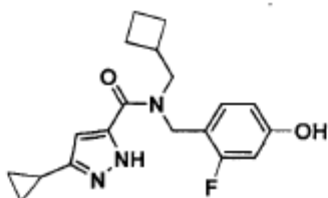








y



16. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-15, o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

17. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-15 o la composición de la reivindicación 16 para uso en un método de tratamiento de cáncer en un mamífero que lo necesite, preferiblemente en donde el cáncer es cáncer pulmonar.

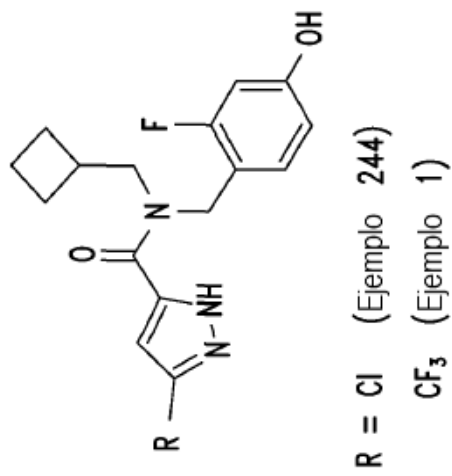


FIG. 1A

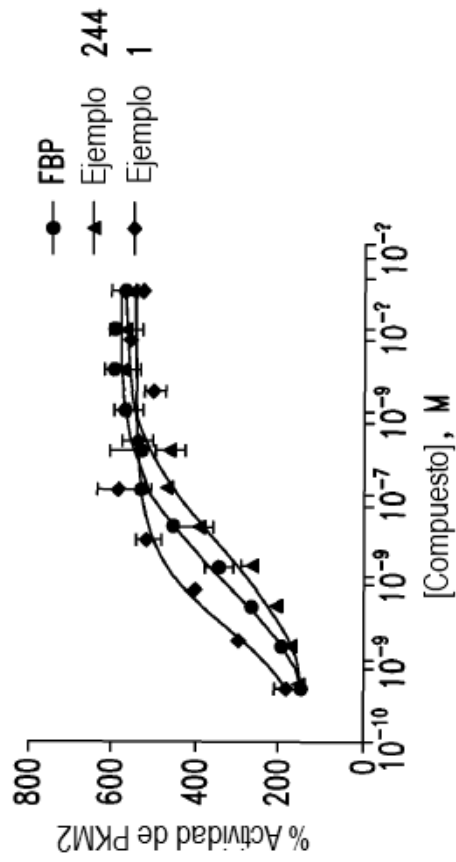


FIG. 1B

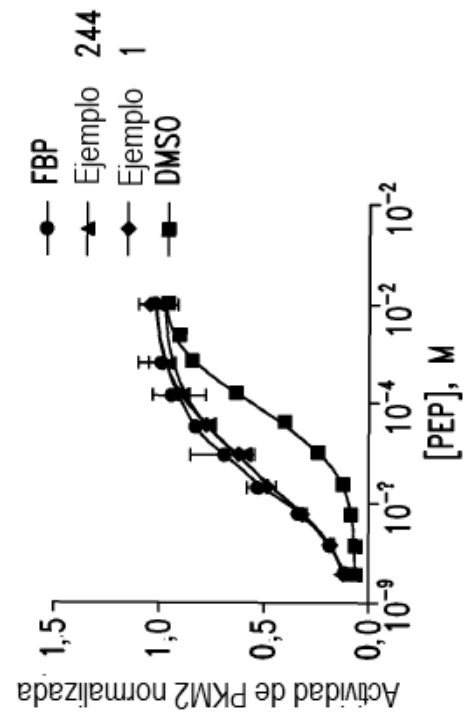


FIG. 1C

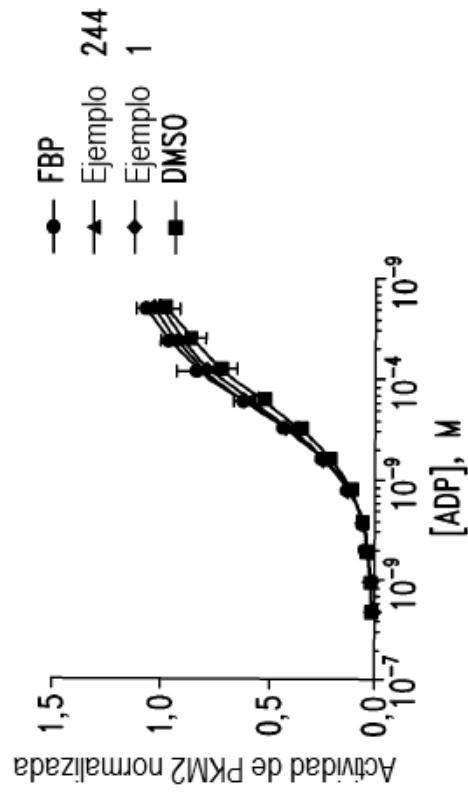


FIG. 1D

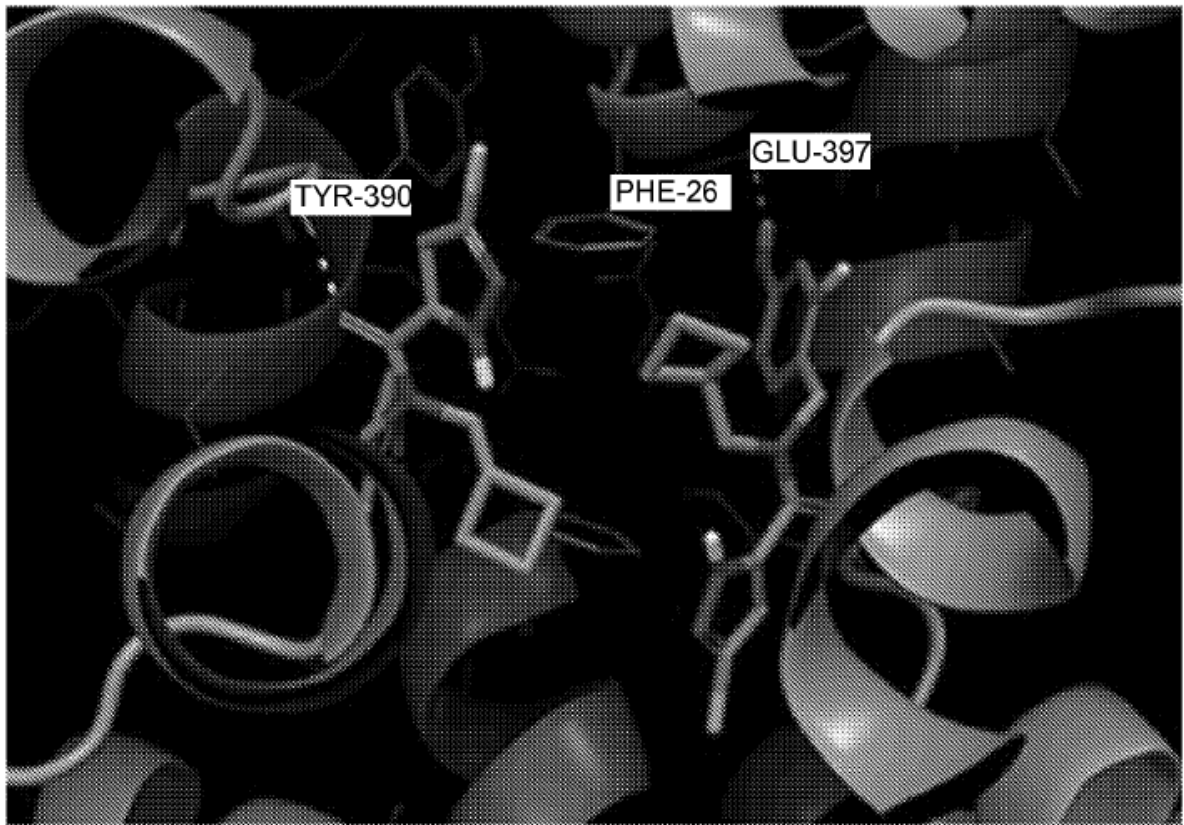


FIG. 2

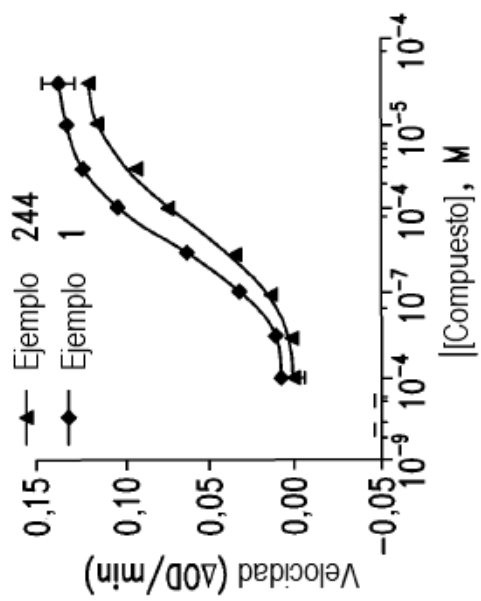


FIG. 3A

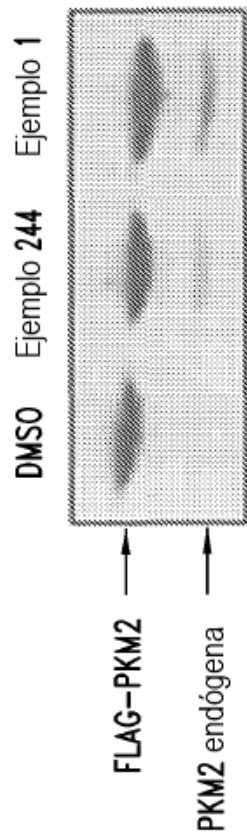


FIG. 3B

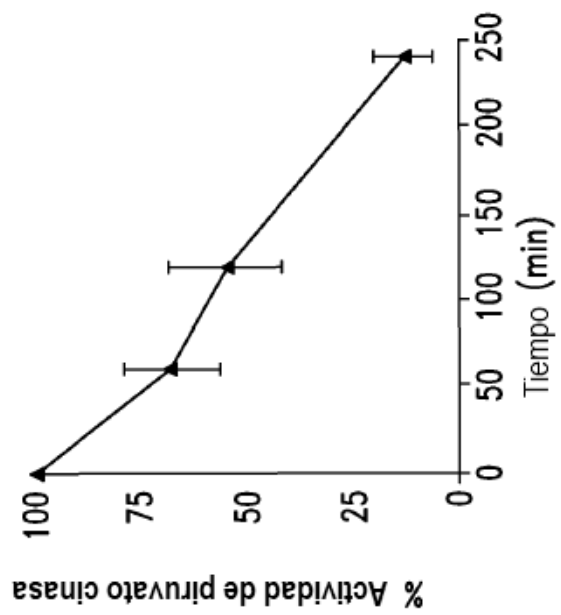


FIG. 3C

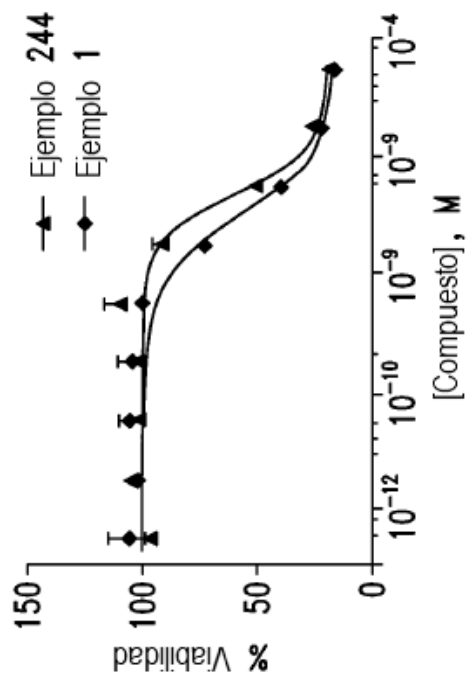


FIG. 4A

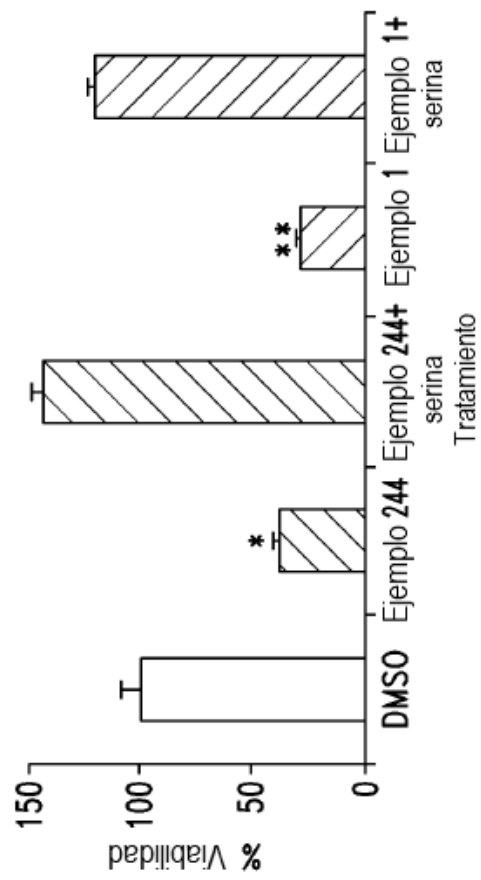


FIG. 4B

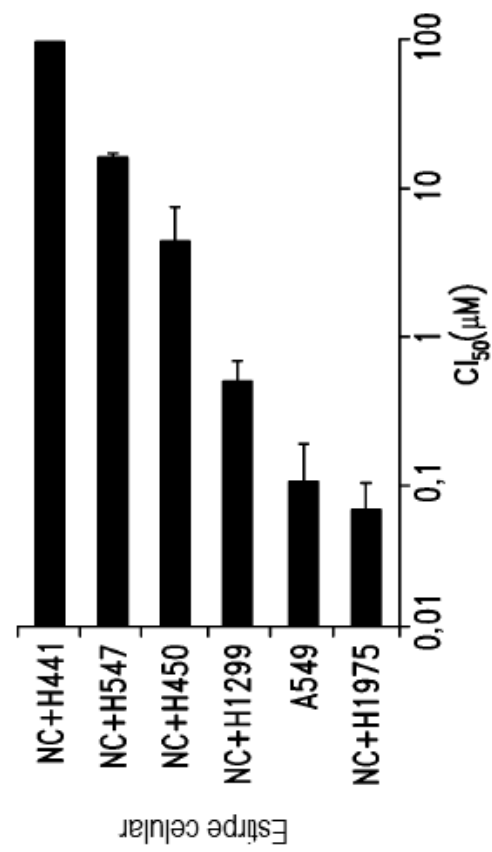


FIG. 4C

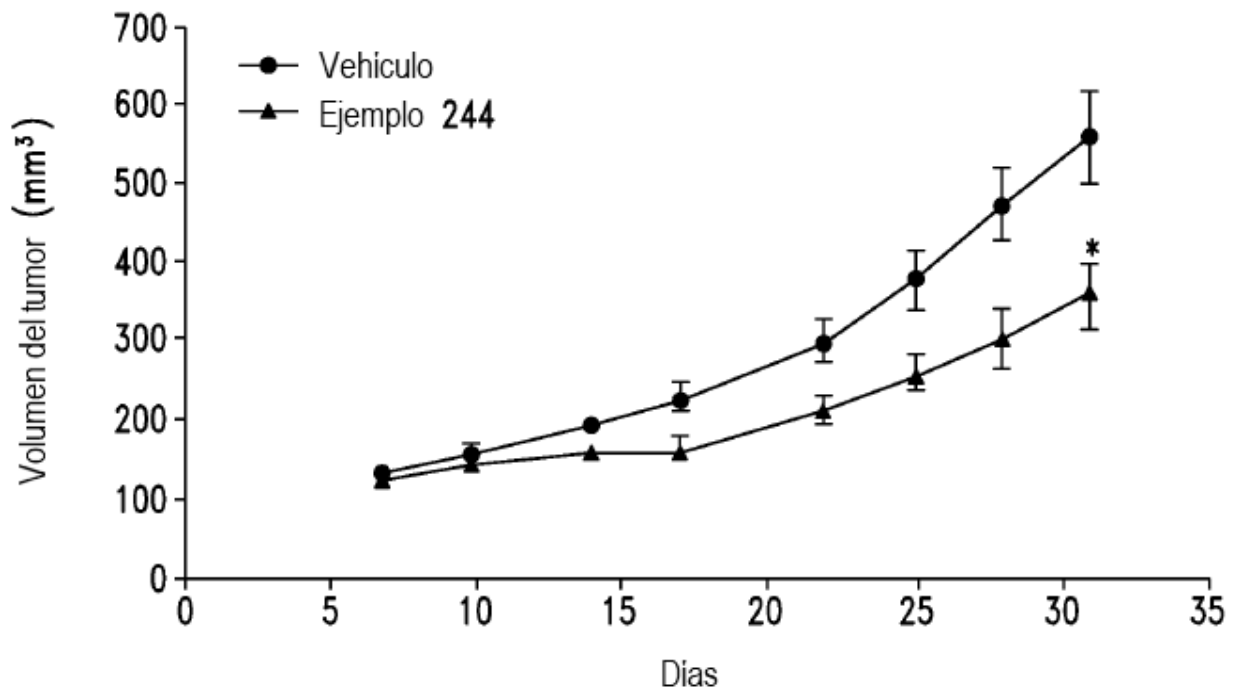


FIG. 5A

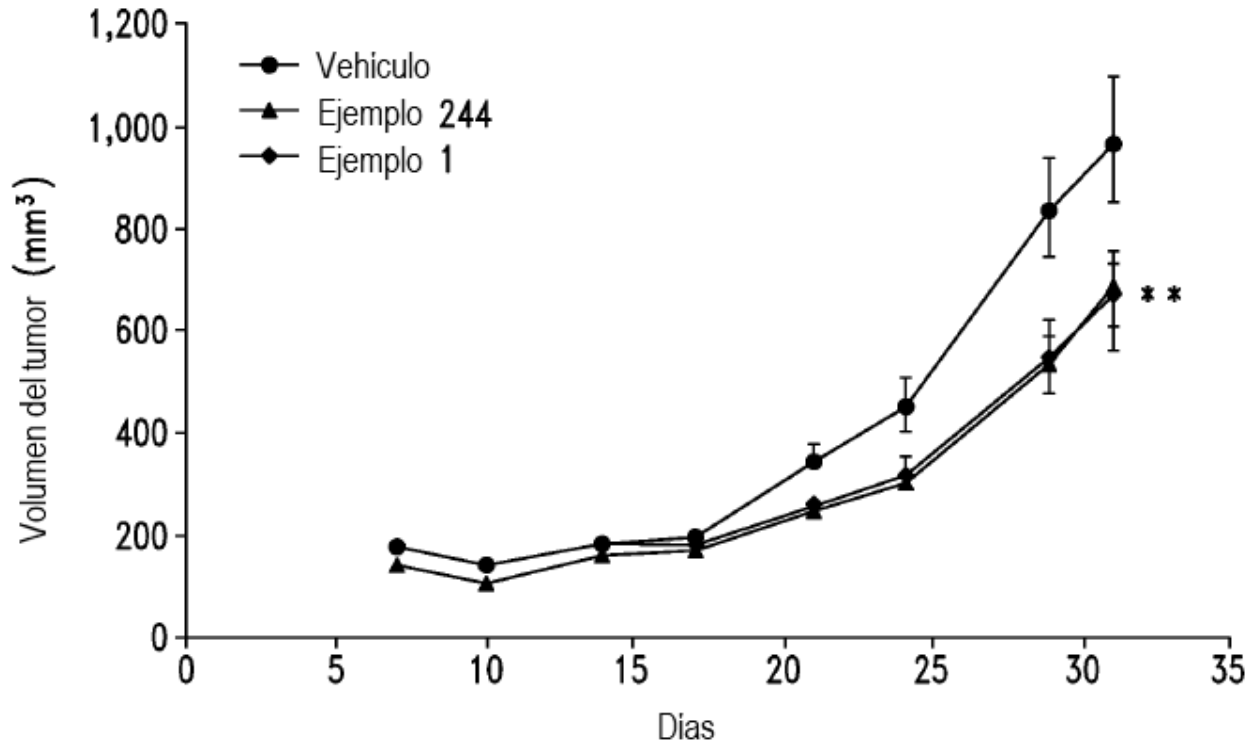


FIG. 5B

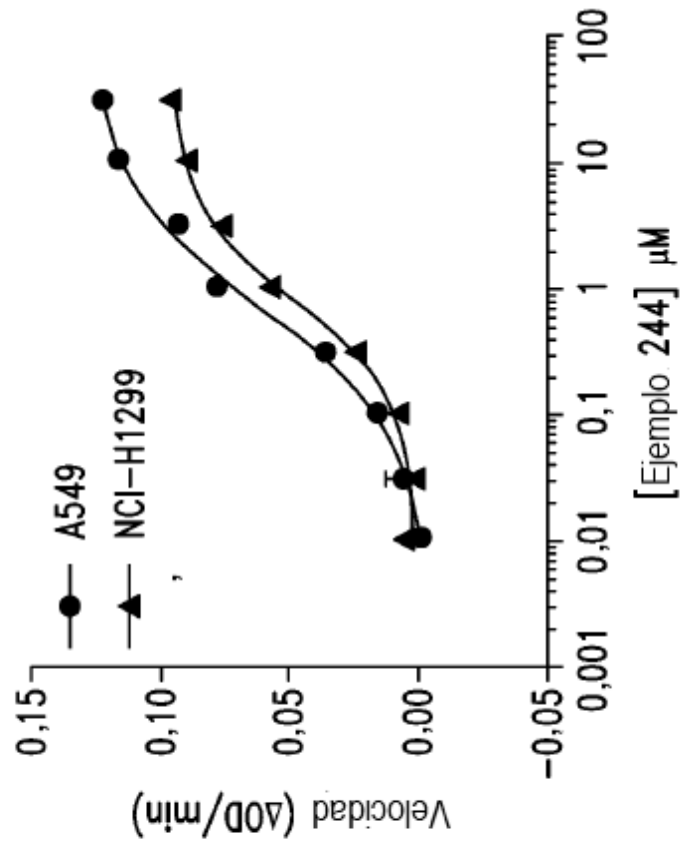


FIG. 6A

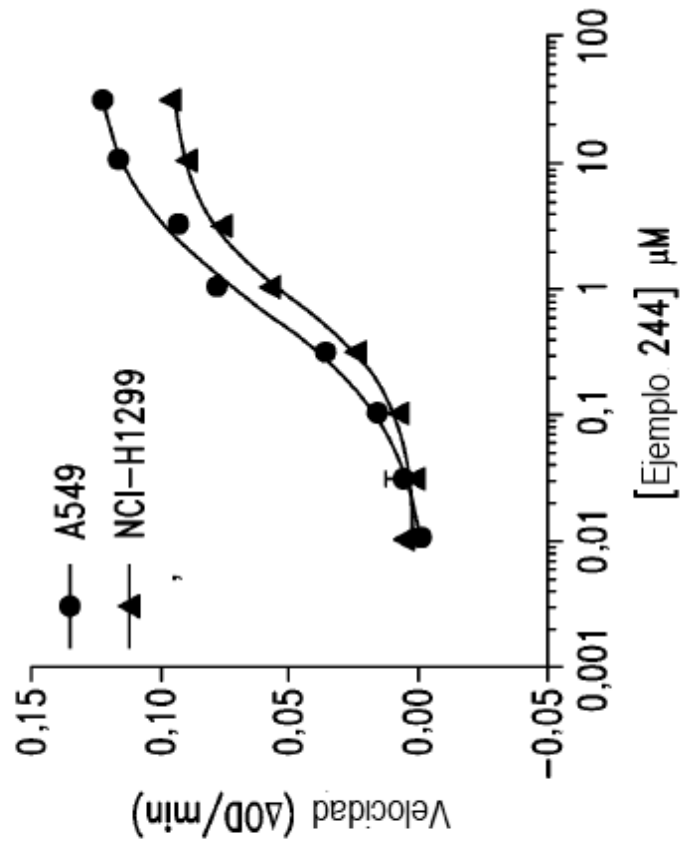


FIG. 6B

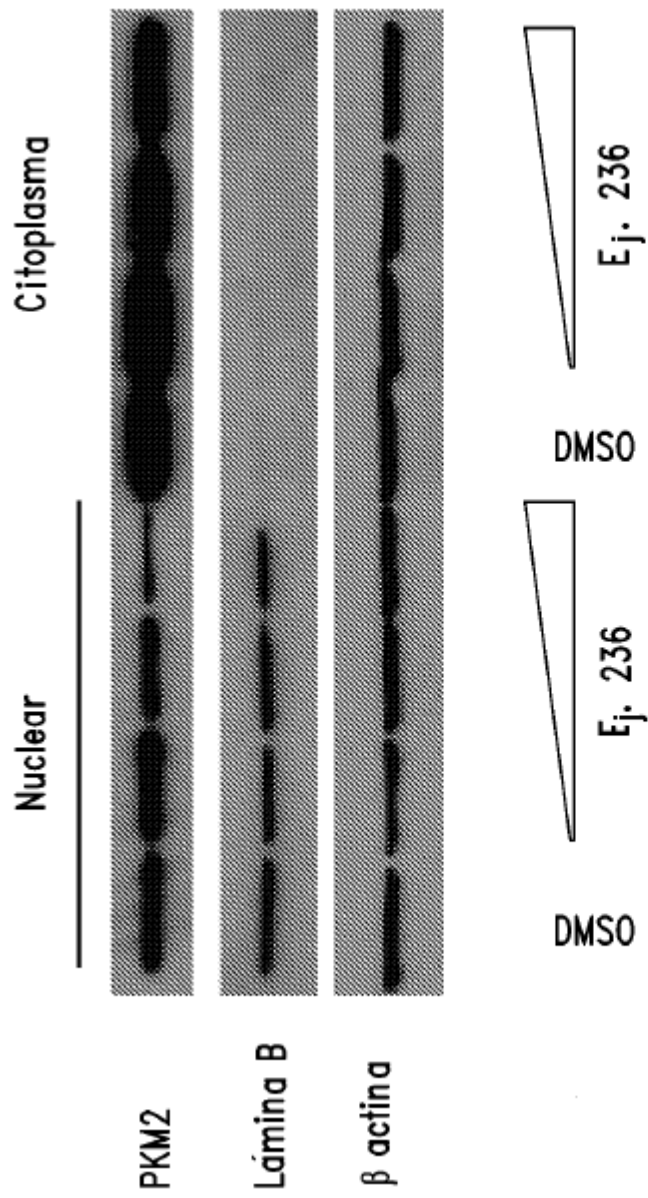


FIG. 7

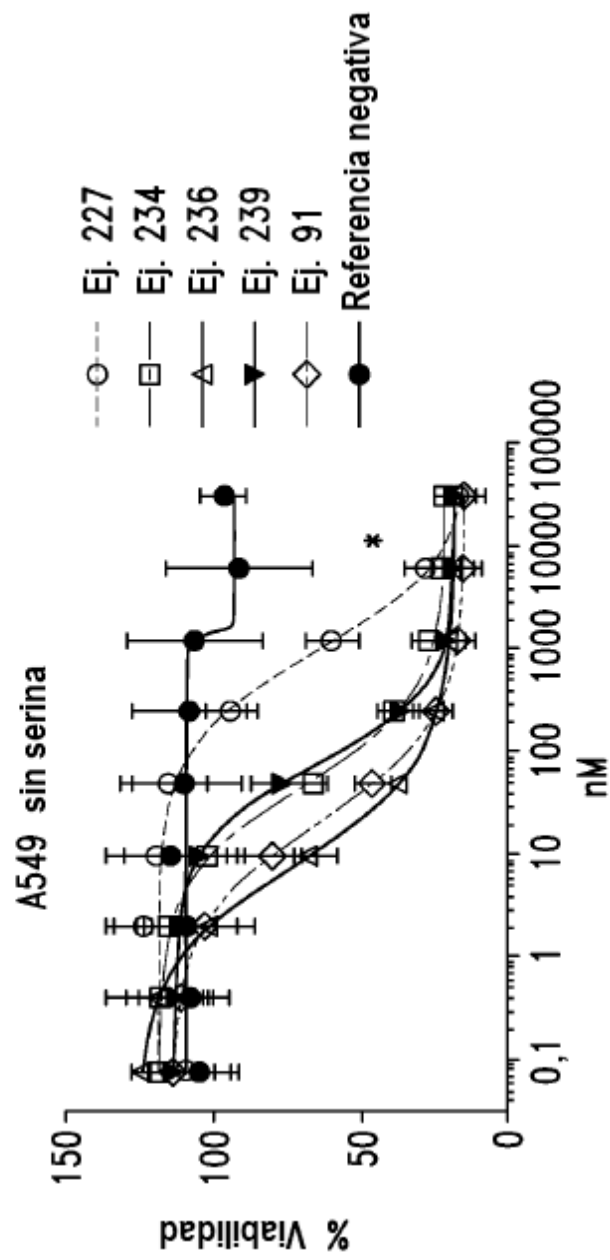
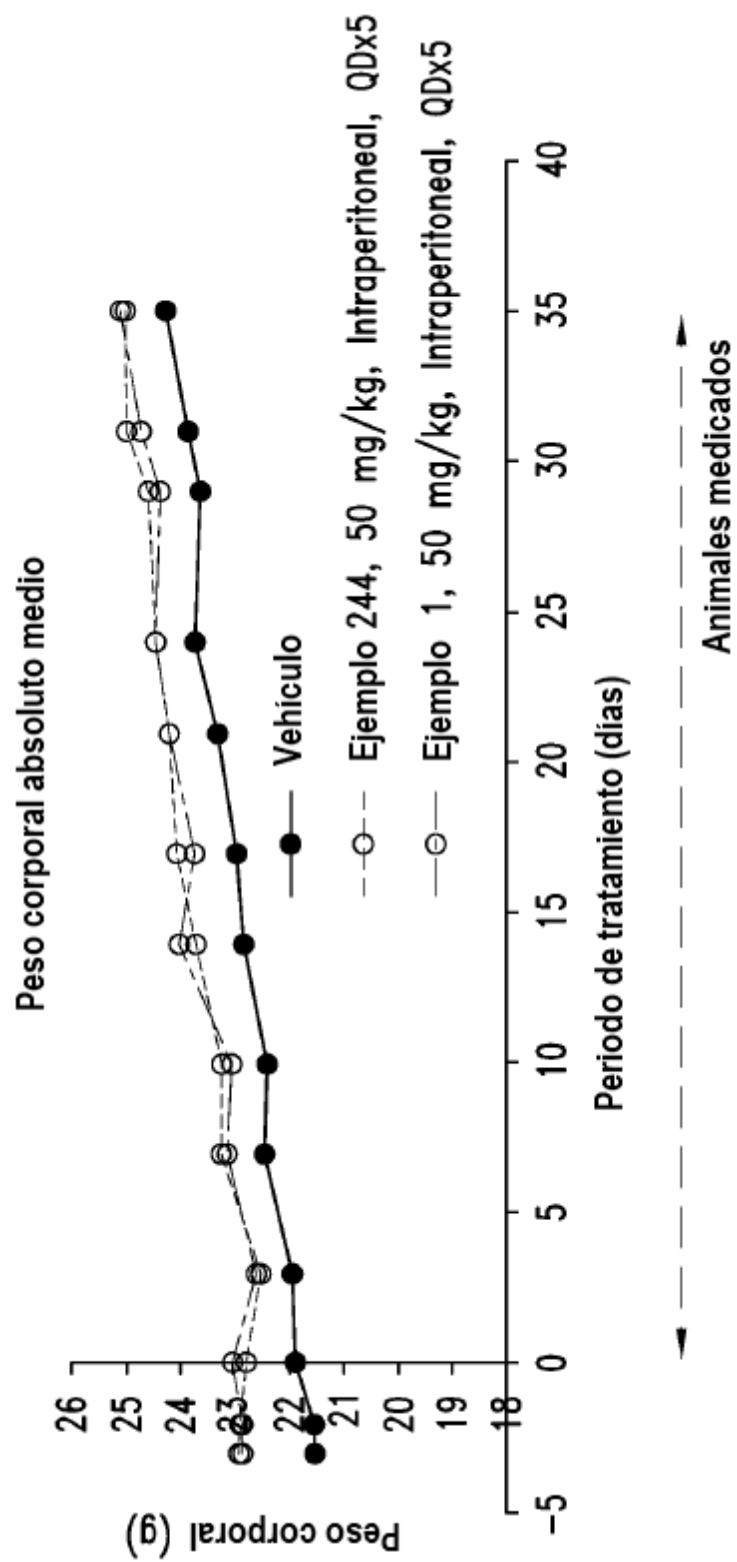


FIG. 8



Ninguna pérdida de peso corporal observada en el estudio de xenotrasplante A549

FIG. 9