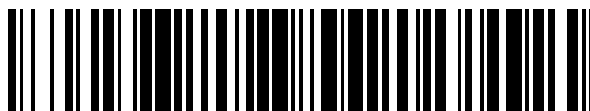


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 660 822**

51 Int. Cl.:

A61K 31/341 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
C07D 409/04 (2006.01)
C07D 417/04 (2006.01)
C07D 307/32 (2006.01)
C07D 307/66 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.09.2013 PCT/US2013/061050**
 87 Fecha y número de publicación internacional: **27.03.2014 WO14047519**
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.09.2013 E 13838498 (7)**
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.11.2017 EP 2897607**

54 Título: **Inhibidores de beta-hidrolasa para tratamiento del cáncer**

30 Prioridad:

21.09.2012 US 201261704014 P

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

26.03.2018

73 Titular/es:

RHODE ISLAND HOSPITAL (50.0%)
593 Eddy Street
Providence, RI 02903, US y
MIDWESTERN UNIVERSITY (50.0%)

72 Inventor/es:

WANDS, JACK, R.;
DE LAMONTE, SUZANNE;
AIHARA, ARIHIRO;
OLSEN, MARK, JON y
THOMAS, JOHN-MICHAEL

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 660 822 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

Inhibidores de beta-hidrolasa para tratamiento del cáncer

Campo de la invención

La invención se refiere a trastornos de proliferación celular, tales como cáncer.

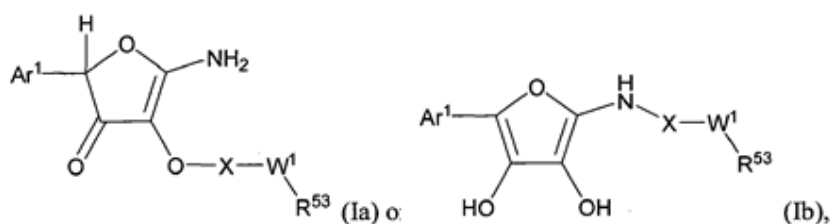
5 Antecedentes de la invención

El carcinoma hepatocelular (HCC) es el quinto tipo de cáncer más prevalente y el tercero más mortal actualmente diagnosticado en más de medio millón de personas, y que está en aumento a nivel mundial. Los tratamientos locales, que incluyen la resección quirúrgica, el trasplante de hígado y la ablación por radiofrecuencia, se consideran una primera opción para el tratamiento del HCC. Con la mejora de estas técnicas, se ha progresado en la terapia en etapa temprana del HCC. La ablación por radiofrecuencia tiene un beneficio demostrado para la enfermedad en estadio temprano, y puede realizarse en pacientes con insuficiencia hepática debida a cirrosis. Sin embargo, muchos tumores de HCC tienen fenotipos altamente malignos, que reaparecen agresivamente después de la ablación local, incluso si se descubrieron en una etapa temprana y tienen un pronóstico muy pobre. El Sorafenib es el único fármaco que tiene un beneficio clínico modesto comprobado y una aprobación como terapia sistémica para HC. Por lo tanto, se necesita con urgencia el desarrollo de un nuevo enfoque de tratamiento para HCC y otros tumores sólidos que expresan asparatilo (asparaginil) β -hidroxilasa (ASPH).

Resumen de la invención

Se describe en el presente documento una familia de compuestos que inhibe la actividad de β -hidroxilasa de ASPH, que está muy sobreexpresada en cánceres de hígado, páncreas, estómago, colon, mama, próstata, pulmón, cerebro, así como en muchos otros tipos de tumores. La ASPH es necesaria y suficiente para promover la migración, la invasión, la motilidad y la diseminación metastásica a distancia de células tumorales tanto *in vitro* como *in vivo*. La administración de estos inhibidores de moléculas pequeñas de la actividad enzimática de la β -hidroxilasa reduce el desarrollo y crecimiento de tumores, así como la diseminación metastásica a distancia al hígado y, por lo tanto, es útil como medicamento para tratar una variedad de tumores humanos mortales que sobreexpresan ASPH. La invención abarca composiciones que consisten de moléculas pequeñas, con y sin excipientes farmacéuticamente aceptables para la administración a sujetos humanos y animales, así como moléculas pequeñas para su uso en el tratamiento de tumores malignos humanos. Los compuestos y métodos previenen, así como ralentizan la velocidad de crecimiento de los tumores establecidos y tienen baja toxicidad para las células normales.

En un aspecto, esta divulgación proporciona un compuesto inhibidor de ASPH para usar en un método de reducción de la proliferación, migración, invasión o metástasis de una célula tumoral en el tratamiento del trastorno proliferativo celular, que comprende poner en contacto dicha célula tumoral con el compuesto inhibidor de ASPH, en el que el compuesto inhibidor de ASPH es de Fórmula Ia o Ib:



35 o una sal, éster o solvato del mismo, en donde

Ar¹ es arilo C₆-C₂₀ sustituido o no sustituido o heteroarilo de 5 a 20 miembros;

X es S(O)₂, C(O), o C(S);

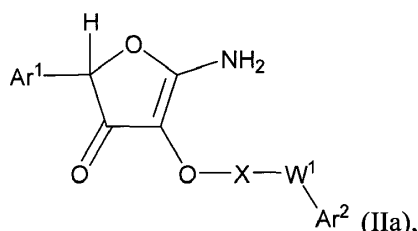
W¹ es CR⁵⁰R⁵¹, un enlace sencillo, o NR⁵² cuando X es SO₂, y W¹ es un enlace sencillo, CR⁵⁰R⁵¹, O o NR⁵² cuando X es CO; y

40 cada uno de R⁵⁰, R⁵¹, R⁵² y R⁵³ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, alqueno C₂-C₆ sustituido o no sustituido, alquinilo C₂-C₆ sustituido o no sustituido, arilo C₆-

C₂₀ sustituido o no sustituido, arilalquilo C₇-C₂₆ sustituido o no sustituido, heteroarilo de 5 a 20 miembros sustituido o no sustituido y heteroarilalquilo de 6-26 miembros sustituido o no sustituido.

En una realización, el compuesto para dicho uso es de Fórmula Ia, o una sal, éster o solvato del mismo. El compuesto de Fórmula Ia puede tener una o más de las siguientes características cuando sea aplicable.

- 5 Por ejemplo, el compuesto es de Fórmula IIa:



o una sal, éster o solvato del mismo, en donde

- 10 cada uno de Ar¹ y Ar² independientemente es arilo C₆-C₁₄ no sustituido, heteroarilo de 5 a 14 miembros no sustituido, o arilo C₆-C₁₄ o heteroarilo de 5 a 14 miembros, cada uno sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, CN, NO₂, NO, N₃, OR_a, NR_aR_b, C(O)R_a, C(O)OR_a, C(O)NR_aR_b, NR_bC(O)R_a, -S(O)_bR_a, -S(O)_bNR_aR_b o R_{S1}, en donde R_{S1} es alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5 o 6 miembros, o heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros, b es 0, 1 o 2, cada uno de R_a y R_b,
 15 independientemente es H o R_{S2}, y R_{S2} es alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, arilo C₆-C₁₀, de heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros, o heteroarilo de 5 o 6 miembros; y cada uno de R_{S1} y R_{S2}, está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, OH, oxo, C(O)OH, C(O)O-alquilo C₁-C₆, CN, alquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆, amino, mono-alquilamino C₁-C₆, di-alquilamino C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, arilo C₆-C₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros y heteroarilo de 5 o 6 miembros.

- 20 Por ejemplo, R⁵³ es alquilo C₁-C₆ no sustituido o alquilo C₁-C₆ sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, OH, CN y amino.

Por ejemplo, X es S(O)₂ y W¹ es CR⁵⁰R⁵¹.

Por ejemplo, X es S(O)₂ y W¹ es un enlace sencillo.

Por ejemplo, X es C(O) y W¹ es O, o X es C(S) y W¹ es NR⁵².

- 25 Por ejemplo, cada uno de R⁵⁰, R⁵¹ y R⁵² independientemente es H, alquilo C₁-C₆ no sustituido o alquilo C₁-C₆ sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, OH, CN y amino.

- Por ejemplo, cada uno de Ar¹ y Ar² es independientemente fenilo, naftilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, CN, NO₂, NO, N₃, OR_a, NR_aR_b, C(O)R_a, C(O)OR_a, C(O)NR_aR_b, NR_bC(O)R_a, -S(O)_bR_a, -S(O)_bNR_aR_b o R_{S1}, en donde R_{S1} es alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5 o 6 miembros, o heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros, b es 0, 1 o 2, cada uno de R_a y R_b, independientemente es H o R_{S2}, y R_{S2} es alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, arilo C₆-C₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros, o 5- o 6 miembros heteroarilo-; y cada uno de R_{S1} y R_{S2}, está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, OH, oxo, C(O)OH, C(O)O-alquilo C₁-C₆, CN, alquilo C₁-C₆,
 30 alcoxilo C₁-C₆, amino, mono-alquilamino C₁-C₆, di-alquilamino C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, arilo C₆-C₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros y heteroarilo de 5 o 6 miembros.

- Por ejemplo, cada uno de Ar¹ y Ar² es independientemente fenilo, naftilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, CN, NO₂, NO, N₃, OR_a, NR_aR_b, C(O)R_a, C(O)OR_a o R_{S1}, en donde R_{S1} es alquilo C₁-C₆, cada uno de R_a y R_b,
 40 independientemente es H o R_{S2}, y R_{S2} es alquilo C₁-C₆; y cada uno de R_{S1} y R_{S2}, está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, OH, alcoxilo C₁-C₆, amino, mono-alquilamino C₁-C₆, y di-alquilamino C₁-C₆.

5 Por ejemplo, cada uno de Ar¹ y Ar² se selecciona independientemente de fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 2-furanilo, 2-tiazolilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-quinolinilo, 3-quinolinilo, 4-quinolinilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2-trifluorometilfenilo, 3-trifluorometilfenilo, 4-trifluorometilfenilo, 2-cianofenilo, 3-cianofenilo, 4-cianofenilo, 3-carboximetilfenilo, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 2,3-diclorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 2,5-diclorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 3,5-diclorofenilo, 2,3-difluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 2,5-difluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 3,5-difluorofenilo, 2,3-dimetoxifenilo, 2,4-dimetoxifenilo, 2,5-dimetoxifenilo, 3,4-dimetoxifenilo, 3,5-dimetoxifenilo, 2-cloro-6-fluorofenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo, 2-cloro-4-fluorofenilo, 4-cloro-3-fluorofenilo, 3-cloro-2-fluorofenilo, 2-cloro-5-fluorofenilo, 4-cloro-2-fluorofenilo y 5-cloro-2-fluorofenilo.

10 En otra realización, el compuesto para dicho uso es de Fórmula Ib, o una sal, éster o solvato del mismo. El compuesto de Fórmula Ib puede tener una o más de las siguientes características cuando sea aplicable.

Por ejemplo, R⁵³ es alquilo C₁-C₆ no sustituido o alquilo C₁-C₆ sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, OH, CN y amino.

Por ejemplo, R⁵³ es metilo o etilo no sustituido.

Por ejemplo, X es S(O)₂ y W¹ es CR⁵⁰R⁵¹.

15 Por ejemplo, X es S(O)₂ y W¹ es un enlace sencillo.

Por ejemplo, X es C(O) y W¹ es O, o X es C(S) y W¹ es NR⁵².

Por ejemplo, cada uno de R⁵⁰, R⁵¹ y R⁵² es independientemente H, alquilo C₁-C₆ no sustituido o alquilo C₁-C₆ sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, OH, CN y amino.

20 Por ejemplo, Ar¹ es fenilo, naftilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, CN, NO₂, NO, N₃, OR_a, NR_aR_b, C(O)R_a, C(O)OR_a, C(O)NR_aR_b, NR_bC(O)R_a, -S(O)_bR_a, -S(O)_bNR_aR_b o R_{S1}, en donde R_{S1} es alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5 o 6 miembros o heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros, b es 0, 1 o 2, cada uno de R_a y R_b, independientemente es H o R_{S2}, y R_{S2} es alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, arilo C₆-C₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros, o heteroarilo de 5 o 6 miembros; y cada uno de R_{S1} y R_{S2}, está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, OH, oxo, C(O)OH, C(O)O-alquilo C₁-C₆, CN, alquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆, amino, monoalquilamino C₁-C₆, di-alquilamino C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, arilo C₆-C₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros y heteroarilo de 5 o 6 miembros.

30 Por ejemplo, Ar¹ es fenilo, naftilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, CN, NO₂, NO, N₃, OR_a, NR_aR_b, C(O)R_a, C(O)OR_a, o R_{S1}, en donde R_{S1} es alquilo C₁-C₆, cada uno de R_a y R_b, independientemente es H o R_{S2}, y R_{S2} es alquilo C₁-C₆; y cada uno de R_{S1} y R_{S2}, está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, OH, alcoxilo C₁-C₆, amino, monoalquilamino C₁-C₆, y di-alquilamino C₁-C₆.

35 Por ejemplo, Ar¹ se selecciona de fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 2-furanilo, 2-tiazolilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-quinolinilo, 3-quinolinilo, 4-quinolinilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2-trifluorometilfenilo, 3-trifluorometilfenilo, 4-trifluorometilfenilo, 2-cianofenilo, 3-cianofenilo, 4-cianofenilo, 3-carboximetilfenilo, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 2,3-diclorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 2,5-diclorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 3,5-diclorofenilo, 2,3-difluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 2,5-difluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 3,5-difluorofenilo, 2,3-dimetoxifenilo, 2,4-dimetoxifenilo, 2,5-dimetoxifenilo, 3,4-dimetoxifenilo, 3,5-dimetoxifenil, 2-cloro-6-fluorofenil, 3-cloro-4-fluorofenil, 2-cloro-4-fluorofenil, 4-cloro-3-fluorofenil, 3-cloro-2-fluorofenil, 2-cloro-5-fluorofenil, 4-cloro-2-fluorofenilo y 5-cloro-2-fluorofenilo.

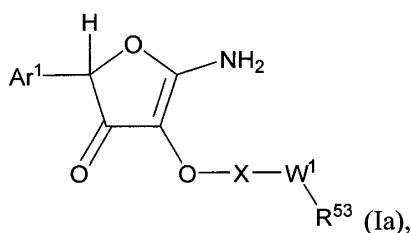
En una realización, dicha célula tumoral expresa ASPH.

En ciertas realizaciones, dicho trastorno proliferativo celular comprende cáncer de páncreas, cáncer hepatocelular, colangiocarcinoma, cáncer de pulmón, cáncer de colon, cáncer de mama, cáncer de próstata y glioblastoma.

45 En una realización, dicho compuesto se administra por vía intravenosa, oral o subcutánea.

En una realización, dicho compuesto se administra a una dosis de 0.01 a 50 miligramos/kilogramo de peso corporal.

En otro aspecto, esta divulgación presenta un compuesto de Fórmula Ia:



o una sal, éster o solvato del mismo, en donde

Ar¹ es arilo C₆-C₂₀ sustituido o no sustituido o heteroarilo de 5 a 20 miembros;

5 X es S(O)₂, C(O), C(S);

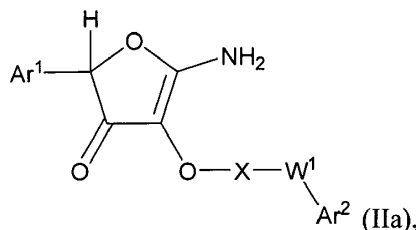
W¹ es CR⁵⁰R⁵¹, un enlace sencillo, o NR⁵² cuando X es SO₂, y W¹ es un enlace sencillo, CR⁵⁰R⁵¹, O u NR⁵² cuando X es CO; y

10 cada uno de R⁵⁰, R⁵¹, R⁵² y R⁵³ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, alqueno C₂-C₆ sustituido o no sustituido, alquino C₂-C₆ sustituido o no sustituido, arilo C₆-C₂₀ sustituido o no sustituido, arilalquilo C₇-C₂₆ sustituido o no sustituido, heteroarilo de 5 a 20 miembros sustituido o no sustituido, y heteroarilalquilo de 6-26 miembros sustituido o no sustituido, con la condición de que cuando Ar¹ es 4-clorofenilo, X es C(O) y W¹ es un enlace sencillo, luego R⁵³ no es metilo no sustituido o fenilo no sustituido.

El compuesto de Fórmula Ia puede tener una o más de las siguientes características cuando sea aplicable.

Por ejemplo, el compuesto es de Fórmula IIa:

15



o una sal, éster o solvato del mismo, en donde

20 cada uno de Ar¹ y Ar² independientemente es arilo C₆-C₁₄ no sustituido, heteroarilo de 5 a 14 miembros no sustituido, o arilo C₆-C₁₄ o heteroarilo de 5 a 14 miembros, cada uno sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, CN, NO₂, NO, N₃, OR_a, NR_aR_b, C(O)R_a, C(O)OR_a, C(O)NR_aR_b, NR_bC(O)R_a, -S(O)_bR_a, -S(O)_bNR_aR_b o R_{S1}, en donde R_{S1} es alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5 o 6 miembros, o heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros, b es 0, 1 o 2, cada uno de R_a y R_b, independientemente es H o R_{S2}, y R_{S2} es alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, arilo C₆-C₁₀, de heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros, o heteroarilo de 5 o 6 miembros; y cada uno de R_{S1} y R_{S2}, está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, OH, oxo, C(O)OH, C(O)O-alquilo C₁-C₆, CN, alquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆, amino, mono-alquilamino C₁-C₆, di-alquilamino C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, arilo C₆-C₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros y heteroarilo de 5 o 6 miembros.

30 Por ejemplo, R⁵³ es alquilo C₁-C₆ no sustituido o alquilo C₁-C₆ sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, OH, CN y amino.

Por ejemplo, X es S(O)₂ y W¹ es CR⁵⁰R⁵¹.

Por ejemplo, X es S(O)₂ y W¹ es un enlace sencillo.

Por ejemplo, X es C(O) y W¹ es O, o X es C(S) y W¹ es NR⁵².

Por ejemplo, cada uno de R^{50} , R^{51} y R^{52} es independientemente H, alquilo C_1-C_6 no sustituido o alquilo C_1-C_6 sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, OH, CN y amino.

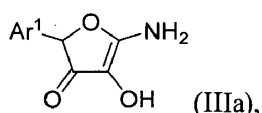
5 Por ejemplo, cada uno de Ar^1 y Ar^2 es independientemente fenilo, naftilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, CN, NO_2 , NO, N_3 , OR_a , NR_aR_b , $C(O)R_a$, $C(O)OR_a$, $C(O)NR_aR_b$, $NR_bC(O)R_a$, $-S(O)_bR_a$, $-S(O)_bNR_aR_b$ o R_{S1} , en los que R_{S1} es alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , arilo C_6-C_{10} , heteroarilo de 5 o 6 miembros, o heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros, b es 0, 1 o 2, cada uno de R_a y R_b , independientemente es H o R_{S2} , y R_{S2} es alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , arilo C_6-C_{10} , heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros, o 5- o 6 miembros de heteroarilo; y cada uno de R_{S1} y R_{S2} , está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, OH, oxo, $C(O)OH$, $C(O)O$ -alquilo C_1-C_6 , CN, alquilo C_1-C_6 , alcoxilo C_1-C_6 , amino, mono-alquilamino C_1-C_6 , di-alquilamino C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , arilo C_6-C_{10} , heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros y heteroarilo de 5 o 6 miembros.

15 Por ejemplo, cada uno de Ar^1 y Ar^2 es independientemente fenilo, naftilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, CN, NO_2 , NO, N_3 , OR_a , NR_aR_b , $C(O)R_a$, $C(O)OR_a$, o R_{S1} , en donde R_{S1} es alquilo C_1-C_6 , cada uno de R_a y R_b , independientemente es H o R_{S2} , y R_{S2} es alquilo C_1-C_6 ; y cada uno de R_{S1} y R_{S2} , está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, OH, alcoxilo C_1-C_6 , amino, mono-alquilamino C_1-C_6 , y di-alquilamino C_1-C_6 .

20 Por ejemplo, cada uno de Ar^1 y Ar^2 se selecciona independientemente de fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 2-furanilo, 2-tiazolilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-quinolinilo, 3-quinolinilo, 4-quinolinilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2-trifluorometilfenilo, 3-trifluorometilfenilo, 4-trifluorometilfenilo, 2-cianofenilo, 3-cianofenilo, 4-cianofenilo, 3-carboximetilfenilo, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 2,3-diclorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 2,5-diclorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 3,5-diclorofenilo, 2,3-difluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 2,5-difluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 3,5-difluorofenilo, 2,3-dimetoxifenilo, 2,4-dimetoxifenilo, 2,5-dimetoxifenilo, 3,4-dimetoxifenilo, 3,5-dimetoxifenilo, 2-cloro-6-fluorofenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo, 2-cloro-4-fluorofenilo, 4-cloro-3-fluorofenilo, 3-cloro-2-fluorofenilo, 2-cloro-5-fluorofenilo, 4-cloro-2-fluorofenilo y 5-cloro-2-fluorofenilo.

Esta divulgación también proporciona una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto de Fórmula Ia o IIa, o una sal, éster o solvato del mismo.

30 En aun otro aspecto, la invención presenta un método para producir un compuesto de Fórmula IIa, en donde X es $S(O)_2$ y W^1 es $CR^{50}R^{51}$. El método incluye: poner en contacto un compuesto de amina de fórmula (IIIa)



35 con un cloruro de sulfonilo de la fórmula $ClSO_2(CR^{50}R^{51})Ar^2$ en una condición adecuada para producir un compuesto de Fórmula IIa.

40 Se proporciona en la presente divulgación un compuesto de Fórmula Ia o Ib para uso en un método para tratar o prevenir un trastorno proliferativo celular, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula Ia o Ib, o una sal, éster o solvato del mismo descrito en este documento. En una realización, el compuesto es de Fórmula IIa o una sal, éster o solvato del mismo descrito en este documento, en donde R^{53} es alquilo C_1-C_6 no sustituido o alquilo C_1-C_6 sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, OH, CN y aminado.

45 En realizaciones, los métodos conducen a una reducción de al menos un 10%, 20%, 50%, 2 veces, 5 veces, 10 veces o más en la masa tumoral, el volumen o el peso en comparación con tumores no tratados o pacientes no tratados. En algunos casos, el tumor es erradicado completamente. De manera similar, los compuestos inhiben la metástasis, por ejemplo, inhibiendo la migración o invasión de células tumorales, por ejemplo, en al menos 10%, 20%, 50%, 2 veces, 5 veces, 10 veces en comparación con tumores no tratados o metástasis de células tumorales en pacientes no tratados.

Los inhibidores de molécula pequeña se administran a sujetos que necesitan tratamiento para una enfermedad proliferativa celular tal como cáncer en cantidades suficientes de los compuestos para alcanzar concentraciones en sangre que varían entre 0.1 y 100 micromolar. El compuesto se administra usando regímenes estándar, por ejemplo, diariamente, cada dos días, cada tres días, cada cinco días o cada siete días. El compuesto se administra por vía intravenosa, oral o subcutánea. La cantidad administrada para alcanzar los niveles sanguíneos descritos anteriormente varía de 0.01 a 50 miligramos/kilogramo de peso corporal. Las composiciones y métodos son adecuados para el tratamiento de sujetos diagnosticados con cáncer, incluidos aquellos que se han sometido a otra forma de tratamiento para el cáncer, por ejemplo, otros agentes quimioterapéuticos, radiación y cirugía, y/o se les diagnostica enfermedad metastásica o están en riesgo de desarrollar metástasis. El mamífero puede ser cualquier mamífero, por ejemplo, un humano, un primate, un ratón, una rata, un perro, un gato, un caballo, así como ganado o animales criados para el consumo alimentario, por ejemplo, ganado, ovejas, cerdos, pollos y cabras. En una realización preferida, el mamífero es un humano.

También se describe el uso de un compuesto inhibidor de ASPH de esta invención para la fabricación de un medicamento para el uso en la reducción de la proliferación, migración, invasión o metástasis de una célula tumoral en el tratamiento del cáncer.

Se divulga un método para determinar la actividad de ASPH poniendo en contacto un péptido de dominio de tipo EGF con un α -cetoglutarato y enzima ASPH marcados de forma detectable y midiendo la actividad de β -hidroxilasa. Dicho α -cetoglutarato puede estar marcado con ^{14}C , y en el que la actividad de β -hidroxilasa puede medirse detectando $^{14}\text{CO}_2$ liberado. Dicho $^{14}\text{CO}_2$ liberado puede capturarse en un filtro y cuantificarse la radioactividad. El método incluye además poner en contacto dicha enzima ASPH con un compuesto candidato, en donde una disminución en la actividad de β -hidroxilasa en presencia de dicho compuesto en comparación con la ausencia de dicho compuesto indica que dicho compuesto inhibe la actividad de la enzima ASPH. Dicho dominio de tipo EGF puede comprender la secuencia de aminoácidos de

DGDQCETSPCQNQGKCKDGLGEYTCTCLEGFEGKNCSELF (SEQ ID NO: 1). Dicho péptido de dominio de tipo EGF puede comprender la secuencia consenso de CDXXXCXXXKXGNGXCDXXCNNAACXXDXDC (SEQ ID NO: 2).

Otras características y ventajas de la invención serán evidentes a partir de la siguiente descripción de las realizaciones preferidas de la misma y de las reivindicaciones.

Breve descripción de los dibujos

Las Figs. 1A-D son fotomicrografías, y la Fig. 1E es un gráfico de barras que muestra la expresión de ASPH en cáncer de páncreas, páncreas normal y tumores pancreáticos neuroendocrinos. (A) representa la expresión de ASPH en PC a 40x y (B) 400x con mAb RC-50. (C) muestra falta de expresión de ASPH en páncreas normal a 40x y (D) 400x. (E) muestra la inmunoreactividad de ASPH.

Las Figs. 2A-D son fotomicrografías que muestran la expresión de ASPH en tumores de HCC humanos mediante tinción inmunohistoquímica (HIS) usando mAb RC-50. Téngase en cuenta que la mayoría, si no todas las células tumorales expresan altamente la proteína ASPH. (A) hígado normal (B, C y D) tumores HCC humanos

La Fig. 3A es un diagrama de la reacción bioquímica catalizada por ASPH derivada de lisados celulares de PC. La Fig. 3B es una caricatura que ilustra la lectura para cuantificar la actividad de ASPH en células de PC y tumores. La Fig. 3C es una imagen de la membrana que se obtuvo mediante un generador de imágenes de fósforo después de una exposición de 16 horas del filtro de captura a un filtro de fosfografía. La Fig. 3D es un gráfico de barras que muestra las intensidades calculadas por el software Image J y se compara con un control DMSO. Las barras verticales representan la desviación estándar. Estas figuras muestran métodos de medición y datos relacionados con la actividad catalítica ASPH.

La Fig. 4A es un gráfico de líneas que muestra el volumen del tumor, y la Fig. 4B es un gráfico de barras que muestra el peso del paciente. Los datos muestran un efecto antitumoral del crecimiento tumoral de MO-1-1100 y PC iniciado con la línea celular pancreática HPAFII humana. Había 15 ratones desnudos en cada grupo. inyección i.p. (20 mg/kg/ratón). Barras verticales, error estándar.

Las Figs. 5A-B son gráficos de líneas que muestran el efecto de MO1-1100 sobre la actividad metabólica (A) y la proliferación (B). La Fig. 5C es un gráfico de barras que muestra el efecto del inhibidor sobre la viabilidad (C). Téngase en cuenta que las células NIH 3T3 que carecen de expresión ASPH eran resistentes a la actividad antitumoral de MO-1-1100.

La Fig. 6A es una fotografía, y la Fig. 6B es una gráfica de barras que muestra que la formación de colonias (una prueba de potencial maligno) producida por células HCC FOCUS se vio notablemente inhibida por el tratamiento con 5 μM de MO-1-1100.

La Fig. 7A es una imagen de membrana obtenida mediante un generador de fósforo, y la figura 7B es un gráfico de barras que muestra que tanto MO-1-500 como MO-1-1100 inhiben la actividad enzimática de ASPH (β -hidroxilasa) usando el ensayo de alta transferencia descrito en las Figs. 3A-D.

5 Las Figs. 8A-B son gráficos de barras, la Fig. 8C es una fotografía, y la Fig. 8D es un gráfico de barras que muestra el efecto de MO-1-500 sobre el metabolismo celular (A), la proliferación (B) y la formación de colonias (C, D) Obsérvese que ambas células FOCUS HCC (expresan ASPH) y NIH-3T3 (no expresan ASPH) se inhibieron en crecimiento, lo que indica que MO-1-500 no es específico para ASPH aunque inhibe notablemente la formación de colonias de células FOCUS a 1.25 μ M.

10 La Fig. 9A es una fotografía, y las Figs. 9B-C son gráficos de barras que muestran que el tratamiento MO-1-1100 de las células FOCUS HCC reduce el número (A, B) y el tamaño (A, C) de la formación de colonias en agar blando, reduciendo así el crecimiento celular independiente del anclaje como una prueba rígida de transformación maligna.

La Fig. 10A es una fotografía, y las Figs. 10B-C son gráficos de barras que muestran los efectos *in vitro* de MO-1-500 para el crecimiento celular independiente del anclaje. Téngase en cuenta la sorprendente reducción en el número y el tamaño de las colonias de células FOCUS después del tratamiento con 0.5, 1 y 5 μ M de MO-1-500.

15 Las Figs. 11A-D son gráficos de barras que muestran el efecto de MO-1-1100 sobre la migración celular y la invasión de células FOCUS HCC. Obsérvese que este compuesto inhibió significativamente las propiedades migratorias (A) e invasivas (D) de esta línea celular de cáncer de hígado humano.

Las Figs. 12A-B son gráficos de barras que muestran los efectos *in vitro* de los inhibidores ASPH MO-1-500 y MO-1-1100 sobre la motilidad e invasividad celular en una línea celular de HCC humano (FOCUS).

20 La Fig. 13A es una fotografía, y la Fig. 13B es un gráfico de líneas que muestra que el tratamiento MO-1-1100 reduce notablemente el tamaño y el crecimiento del cáncer de hígado humano *in vivo* usando un modelo de xenoinjerto subcutáneo murino inmunodeficiente.

Términos y definiciones

25 La siguiente es una lista de abreviaturas, más términos y sus definiciones, usados a lo largo de la memoria descriptiva y las reivindicaciones:

30 Las abreviaturas generales y sus significados correspondientes incluyen: aa o AA = aminoácido; mg = miligramo(s); ml o mL = mililitro(s); mm = milímetro(s); mM = milimolar; nmol = nanomol(es); pmol = picomol(es); ppm = partes por millón; RT = temperatura ambiente; U = unidades; ug, μ g = microgramo(s); ul, μ l = microlitro(s); uM, μ M = micromolar, TEA = trietilamina, LDA = litio diisopropilamina, THF = tetrahidrofurano, DMAP = 4-dimetilaminopiridina, DMF = N,N'-dimetilformamida.

Los términos "célula" y "células", que se pretende que sean inclusivos, se refieren a una o más células que pueden estar en un estado aislado o cultivado, como en una línea celular que comprende una población de células homogénea o heterogénea, o en una muestra de tejido, o como parte de un organismo, tal como una larva de insecto o un mamífero transgénico.

35 El término "aminoácido" abarca tanto aminoácidos naturales como no naturales a menos que se indique lo contrario.

40 El término "una cantidad efectiva" significa una cantidad de la sustancia en cuestión que produce un efecto estadísticamente significativo. Por ejemplo, una "cantidad efectiva" para usos terapéuticos es la cantidad de la composición que comprende un compuesto activo requerido en la presente para proporcionar una alteración clínicamente significativa en un rasgo medible. Tales cantidades efectivas se determinarán usando técnicas de optimización rutinarias y dependen de la afección particular por tratar, el estado del paciente, la vía de administración, manifestada la dosificación requerida para los compuestos de la invención como aquella que induce una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos de tratamiento y control.

45 Una "cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a una cantidad efectiva, a dosificaciones y durante períodos de tiempo necesarios, para lograr el resultado terapéutico deseado. Una cantidad terapéuticamente efectiva de modulador puede variar de acuerdo con factores tales como el estado de la enfermedad, la edad, el sexo y el peso del individuo, y la capacidad del modulador para provocar una respuesta deseada en el individuo. Los regímenes de dosificación pueden ajustarse para proporcionar la respuesta terapéutica óptima. Una cantidad terapéuticamente efectiva también es aquella en la que los efectos terapéuticamente beneficiosos contrarrestan cualquier efecto tóxico o perjudicial del modulador.

Una "cantidad profilácticamente efectiva" se refiere a una cantidad efectiva, a dosificaciones y durante períodos de tiempo necesarios, para lograr el resultado profiláctico deseado. Se puede determinar una cantidad profilácticamente efectiva como se describió anteriormente para la cantidad terapéuticamente efectiva. Típicamente, dado que se usa una dosis profiláctica en sujetos antes o en una etapa más temprana de la enfermedad, la cantidad profilácticamente efectiva será menor que la cantidad terapéuticamente efectiva.

Como se usa en el presente documento, el término "trastorno proliferativo celular" se refiere a afecciones en las que el crecimiento no regulado o anormal, o ambos, de células puede conducir al desarrollo de una enfermedad o afección no deseada, que puede ser o no cancerosa. Trastornos proliferativos celulares de ejemplo que pueden tratarse con los compuestos de la invención abarcan una variedad de afecciones en las que la división celular está desregulada. Un ejemplo de trastorno proliferativo celular incluye, pero no se limita a, neoplasmas, tumores benignos, tumores malignos, afecciones precancerosas, tumores *in situ*, tumores encapsulados, tumores metastásicos, tumores líquidos, tumores sólidos, tumores inmunológicos, tumores hematológicos, cánceres, carcinomas, leucemias, linfomas, sarcomas y células que se dividen rápidamente. El término "célula de división rápida" como se usa en el presente documento se define como cualquier célula que se divide a una velocidad que excede o es mayor de lo que se espera u observa entre células vecinas o yuxtapuestas dentro del mismo tejido. Un trastorno proliferativo celular incluye un precáncer o una afección precancerosa. Un trastorno proliferativo celular incluye cáncer. Los métodos y usos proporcionados en este documento pueden usarse o pueden usarse para tratar o aliviar un síntoma de cáncer o para identificar candidatos adecuados para tales fines. El término "cáncer" incluye tumores sólidos, así como tumores hematológicos y/o tumores malignos. Una "célula precáncer" o "célula precancerosa" es una célula que manifiesta un trastorno proliferativo celular que es un precáncer o una afección precancerosa. Una "célula de cáncer" o "célula cancerosa" es una célula que manifiesta un trastorno proliferativo celular que es un cáncer. Se puede usar cualquier medio de medición reproducible para identificar células cancerosas o células precancerosas. Las células cancerosas o las células precancerosas se pueden identificar mediante tipificación histológica o clasificación de una muestra de tejido (por ejemplo, una muestra de biopsia). Las células cancerosas o las células precancerosas se pueden identificar mediante el uso de marcadores moleculares apropiados.

Como se usa en el presente documento, "que trata" o "tratar" describe el tratamiento y cuidado de un paciente con el fin de combatir una enfermedad, afección o trastorno e incluye la administración de un compuesto de la presente invención, o un producto farmacéuticamente aceptable sal, éster, polimorfo o solvato de los mismos, para aliviar los síntomas o complicaciones de una enfermedad, afección o trastorno, o para eliminar la enfermedad, afección o trastorno. El término "tratar" también puede incluir el tratamiento de una célula *in vitro* o un modelo animal.

Un compuesto de la presente invención, o una sal, éster, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, puede o puede usarse también para prevenir una enfermedad, afección o trastorno relevante, o usarse para identificar candidatos adecuados para tales fines. Tal como se usa en el presente documento, "que previene," "prevenir" o "proteger contra" describe la reducción o eliminación de la aparición de los síntomas o complicaciones de dicha enfermedad, afección o trastorno.

Como se usa en este documento, el término "aliviar" pretende describir un proceso mediante el cual se reduce la gravedad de un signo o síntoma de un trastorno. Es importante destacar que un signo o síntoma puede ser aliviado sin ser eliminado. La administración de composiciones farmacéuticas de la invención puede o puede conducir a la eliminación de un signo o síntoma, sin embargo, no se requiere la eliminación. Se debe esperar que las dosis efectivas disminuyan la severidad de un signo o síntoma. Por ejemplo, un signo o síntoma de un trastorno como el cáncer, que puede ocurrir en múltiples ubicaciones, se alivia si la gravedad del cáncer disminuye en al menos uno de los múltiples lugares.

Como se usa en este documento, un "sujeto" es intercambiable con un "sujeto que lo necesita", refiriéndose ambos a un sujeto que tiene un trastorno de proliferación celular, o un sujeto que tiene un mayor riesgo de desarrollar dicho trastorno en relación con la población en general. Un "sujeto" incluye un mamífero. El mamífero puede ser, por ejemplo, un mamífero humano o no humano apropiado, tal como un primate, ratón, rata, perro, gato, vaca, caballo, cabra, camello, oveja o un cerdo. El sujeto también puede ser un ave o ave doméstica. En una realización, el mamífero es un humano. Un sujeto que lo necesita puede ser alguien que ha sido previamente diagnosticado o identificado como que tiene cáncer o una afección precancerosa. Un sujeto que lo necesita también puede ser alguien que tiene (por ejemplo, sufre de) cáncer o una afección precancerosa. Alternativamente, un sujeto que lo necesita puede ser uno que tenga un mayor riesgo de desarrollar dicho trastorno en relación con la población en general (es decir, un sujeto que esté predispuesto a desarrollar dicho trastorno en relación con la población en general). Un sujeto que lo necesita puede tener una afección precancerosa. El término "animal" incluye seres humanos.

El término unidad estructural "opcionalmente sustituida" se refiere a unidad estructural química no sustituida (por ejemplo, alquilo, arilo, heteroarilo, etc.) o una unidad estructural química que tiene sustituyentes designados que reemplazan uno o más átomos de hidrógeno en uno o más carbonos del esqueleto de hidrocarburo. Dichos sustituyentes pueden incluir, por ejemplo, alquilo, alqueno, alqueno, alqueno, alqueno, hidroxilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo, carboxilato, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcoxycarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, alcoxilo, fosfato, fosfonato, fosfinato,

amino (incluidos alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino y alquilarilamino), acilamino (incluidos alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoilo y ureido), amidino, imino, sulfhidrilo, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfino, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, azido, heterociclilo, alquilarilo o Una unidad estructural aromático o heteroaromático.

- 5 El término "arilo o heteroarilo sustituido" se refiere a anillos aromáticos o heteroaromáticos que pueden contener uno o más sustituyentes tales como -OH, SH, -CN, -F, -Cl, -Br, -R, -NO₂, -NO, -NH₂, -NHR, -NRR, -C(O)R, -C(O)OH, -C(O)OR, -C(O)NH₂, -C(O)NHR, -C(O)NRR, y el cuándo cada R es independientemente alquilo (C₁-C₅), alquilo (C₁-C₆) sustituido, alquenilo (C₂-C₆), alquenilo (C₂-C₆) sustituido, alquinilo (C₂-C₆), alquinilo (C₂-C₆) sustituido, arilo (C₅-C₂₀), arilo (C₅-C₂₀) sustituido, arilalquilo (C₆-C₂₆), arilalquilo (C₆-C₂₆) sustituido, heteroarilo de 5-20 miembros, heteroarilo de 5-20 miembros sustituido, heteroarilalquilo de 6-26 miembros o heteroarilalquilo de 6-26 miembros sustituido.

Una unidad estructural "arilalquilo" o "aralquilo" es un alquilo sustituido con un arilo (por ejemplo, fenilmetilo (bencilo)). Una unidad estructural "alquilarilo" es un arilo sustituido con un alquilo (por ejemplo, metilfenilo).

- 15 Un "derivado" de un compuesto X (por ejemplo, un péptido o aminoácido) se refiere a una forma de X en la que uno o más grupos reactivos en el compuesto se han derivado con un grupo sustituyente. Los derivados peptídicos incluyen péptidos en los que una cadena lateral de aminoácido, la cadena principal del péptido o el extremo amino o carboxi terminal se han derivado (por ejemplo, compuestos peptídicos con 5 enlaces amida metilados).

Un "análogo" de un compuesto X se refiere a un compuesto que retiene las estructuras químicas de X necesarias para la actividad funcional de X pero que también contiene ciertas estructuras químicas que difieren de X. Un análogo de un péptido de origen natural es un péptido que incluye uno o más aminoácidos no naturales.

- 20 El término "mimético" se refiere a un compuesto que tiene propiedades funcionales y/o estructurales similares a otro compuesto conocido o a un fragmento particular de ese compuesto conocido. Un "mimético" de un compuesto X se refiere a un compuesto en el que las estructuras químicas de X necesarios para la actividad funcional de X han sido reemplazados por otras estructuras químicas que imitan la conformación de X. El término mimético, y en particular, peptidomimético, pretende incluir isómeros.

- 25 El término "grupo cíclico", como se usa en este documento, pretende incluir un grupo cíclico saturado o insaturado (es decir, aromático) que tiene de aproximadamente 3 a 10, preferiblemente de aproximadamente 4 a 8, y más preferiblemente de aproximadamente 5 a 7, átomos de carbono. Los ejemplos de grupos cíclicos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y ciclooctilo. Los grupos cíclicos pueden estar no sustituidos o sustituidos en una 35 o más posiciones de anillo. Por lo tanto, un grupo cíclico puede estar sustituido con halógenos, alquilos, cicloalquilos, alquilenilos, alquinilos, arilos, heterociclos, hidroxilos, aminos, nitros, tioles aminas, iminas, amidas, fosfonatos, fosfinas, carbonilos, carboxilos, sililos, éteres, tioéteres, sulfonilos, sulfonatos, selenioéteres, cetonas, aldehídos, ésteres, ¹CF₃, ¹CN, o similares.

- 35 El término "grupo heterocíclico" pretende incluir un grupo cíclico saturado o insaturado (es decir, aromático) que tiene de aproximadamente 3 a 10, preferiblemente de aproximadamente 4 a 8, y más preferiblemente de aproximadamente 5 a 7, átomos de carbono, en donde la estructura del anillo incluye aproximadamente de uno a cuatro heteroátomos. Los grupos heterocíclicos incluyen pirrolidina, oxolano, tiolano, imidazol, oxazol, piperidina, piperazina, morfolina y piridina. El anillo heterocíclico puede estar sustituido en una o más posiciones con sustituyentes tales como, por ejemplo, halógenos, alquilos, cicloalquilos, alquilenilos, alquinilos, arilos, otros heterociclos, hidroxilo, amino, nitro tiol, aminas, iminas, amidas, fosfonatos, fosfinas, carbonilos, carboxilos, eililos, éteres, tioéteres, sulfonilos, selenioles, cetonas, aldehídos, ésteres, CF₃, CN o similares. Los heterociclos también se pueden puentear o fusionar a otros 40 grupos cíclicos como se describe a continuación.

"Arilo" incluye grupos con aromaticidad, que incluyen sistemas "conjugados" o multicíclicos con al menos un anillo aromático y que no contienen ningún heteroátomo en la estructura del anillo. Los ejemplos incluyen fenilo, bencilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftalenilo, etc.

- 45 Los grupos "heteroarilo" son grupos arilo, como se definió anteriormente, excepto que tienen de uno a cuatro heteroátomos en la estructura del anillo, y también pueden denominarse "heterociclos de arilo" o "heteroaromáticos". Como se usa en el presente documento, el término "heteroarilo" pretende incluir un anillo heterocíclico aromático bicíclico de 5-, 6- o 7- miembros monocíclico o 7-, 8-, 9-, 10-, 11- o 12- miembros estable que consiste en átomos de carbono y uno o más heteroátomos, por ejemplo, 1 o 1-2 o 1-3 o 1-4 o 1-5 o 1-6 heteroátomos, o por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5 o 6 heteroátomos, seleccionados independientemente del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre. El átomo de nitrógeno puede estar sustituido o no sustituido (es decir, N o NR en donde R es H u otros sustituyentes, como se define). Los heteroátomos de nitrógeno y azufre se pueden oxidar opcionalmente (es decir, N→O y S(O)_p, en donde p = 1 o 2). Debe observarse que el número total de átomos de S y O en el heterociclo aromático no es más de 1.

Ejemplos de grupos heteroarilo incluyen pirrol, furano, tiofeno, tiazol, isotiazol, imidazol, triazol, tetrazol, pirazol, oxazol, isoxazol, piridina, pirazina, piridazina, pirimidina y similares.

Además, los términos "arilo" y "heteroarilo" incluyen grupos arilo y heteroarilo multicíclicos, por ejemplo, tricíclico, bicíclico, por ejemplo, naftaleno, benzoxazol, benzodioxazol, benzotiazol, benzoimidazol, benzotiofeno, metilendioxfenilo, quinolina, isoquinolina, naftidina, indol, benzofurano, purina, benzofurano, desazapurina, indolizina.

En el caso de anillos aromáticos multicíclicos, solo uno de los anillos necesita ser aromático (por ejemplo, 2,3-dihidroindol), aunque todos los anillos pueden ser aromáticos (por ejemplo, quinolina). El segundo anillo también se puede fusionar o puentear.

El anillo cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo puede estar sustituido en una o más posiciones del anillo (por ejemplo, el carbono formador de anillo o heteroátomo tal como N) con tales sustituyentes como se describió anteriormente, por ejemplo, alquilo, alquenilo, alquinilo, halógeno, hidroxilo, alcoxi, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcoxicarbonilo, ariloxicarbonilo, carboxilato, alquilcarbonilo, alquilaminocarbonilo, aralquilaminocarbonilo, alquenilaminocarbonilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, aralquilcarbonilo, alquenilcarbonilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, amino (incluidos alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino y alquilarilamino), acilamino (incluidos alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoilo y ureido), amidino, imino, sulfhidrilo, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfino, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, azido, heterociclilo, alquilarilo o Una unidad estructural aromático o heteroaromático. Los grupos arilo y heteroarilo también se pueden fusionar o puentear con anillos alicíclicos o heterocíclicos, que no son aromáticos para formar un sistema multicíclico (por ejemplo, tetralina, metilendioxfenilo).

El término "grupo policíclico" como se usa en este documento pretende referirse a dos o más anillos cíclicos saturados o insaturados (es decir, aromáticos) en los que dos o más átomos de carbono son comunes a dos anillos adyacentes, por ejemplo, los anillos son "anillos fusionados". Los anillos que se unen a través de átomos no adyacentes se denominan anillos "puenteados". Cada uno de los anillos del grupo policíclico puede sustituirse con tales sustituyentes como se describió anteriormente, como por ejemplo, halógenos, alquilos, cicloalquilos, alquenilos, alquinilos, hidroxilo, amino, nitro, tiol, aminas, iminas, amidas, fosfonatos, fosfinas, carbonilos, carboxilos, sililos, éteres, tioéteres, sulfonilos, selenioles, cetonas, aldehídos, ésteres, CF₃, CN o similares.

Como se usa en el presente documento, la expresión "grupo modulador" y "grupo modificador" se usan indistintamente para describir un grupo químico unido directa o indirectamente a una estructura peptídica. Por ejemplo, un grupo o grupos modificadores se pueden unir directamente mediante acoplamiento covalente a la estructura peptídica o un grupo o grupos modificadores se pueden unir indirectamente mediante una asociación no covalente estable.

Los compuestos descritos en la presente incluyen los propios compuestos, así como sus sales, sus ésteres o sus solvatos, si corresponde. Una sal, por ejemplo, se puede formar entre un anión y un grupo cargado positivamente (por ejemplo, amino) en un compuesto de benceno sustituido. Aniones adecuados incluyen cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, bisulfato, sulfamato, nitrato, fosfato, citrato, metanosulfonato, trifluoroacetato, glutamato, glucuronato, glutarato, malato, maleato, succinato, fumarato, tartrato, tosilato, salicilato, lactato, naftalenosulfonato y acetato (por ejemplo, trifluoroacetato). El término "anión farmacéuticamente aceptable" se refiere a un anión adecuado para formar una sal farmacéuticamente aceptable. Del mismo modo, también se puede formar una sal entre un catión y un grupo cargado negativamente (por ejemplo, carboxilato) en un compuesto de benceno sustituido. Los cationes adecuados incluyen ion sodio, ion potasio, ion magnesio, ion calcio y un catión amonio tal como ion tetrametilamonio. Los compuestos de benceno sustituidos también incluyen aquellas sales que contienen átomos de nitrógeno cuaternario.

Adicionalmente, los compuestos de la presente invención, por ejemplo, las sales de los compuestos, pueden existir en forma hidratada o no hidratada (anhidra) o como solvatos con otras moléculas de disolvente. Ejemplos no limitantes de hidratos incluyen monohidratos, dihidratos, etc. Los ejemplos no limitantes de solvatos incluyen solvatos de etanol, solvatos de acetona, etc.

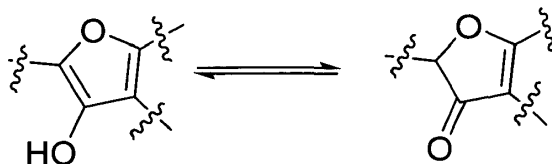
"Solvato" significa formas de adición de disolvente que contienen cantidades estequiométricas o no estequiométricas de disolvente. Algunos compuestos tienen una tendencia a atrapar una relación molar fija de moléculas de disolvente en el estado sólido cristalino, formando así un solvato. Si el disolvente es agua, el solvato formado es un hidrato; y si el disolvente es alcohol, el solvato formado es un alcoholato. Los hidratos se forman por la combinación de una o más moléculas de agua con una molécula de la sustancia en la que el agua retiene su estado molecular como H₂O.

En la presente especificación, la fórmula estructural del compuesto representa un cierto isómero por conveniencia en algunos casos, pero la presente invención incluye todos los isómeros geométricos, isómeros ópticos basados en un carbono asimétrico, estereoisómeros, tautómeros, entendiéndose que no todos los isómeros pueden tener el mismo nivel de actividad. Además, un polimorfismo cristalino puede estar presente para los compuestos representados por la fórmula. Se observa que cualquier forma cristalina, mezcla de forma cristalina, o anhídrido o hidrato de la misma se incluye en el alcance de la presente invención.

"Tautómero" es uno de dos o más isómeros estructurales que existen en equilibrio y se convierten fácilmente de una forma isomérica a otra. Esta conversión da como resultado la migración formal de un átomo de hidrógeno acompañado de un cambio de dobles enlaces conjugados adyacentes. Los tautómeros existen como una mezcla de un conjunto tautomérico en solución. En soluciones en donde es posible la tautomerización, se alcanzará un equilibrio químico de los tautómeros. La relación exacta de los tautómeros depende de varios factores, incluida la temperatura, el disolvente y el pH. El concepto de tautómeros que son interconvertibles mediante tautomerizaciones se llama tautomerismo.

De los diversos tipos de tautomerismo que son posibles, se observan dos comúnmente. En tautomerismo ceto-enol ocurre un desplazamiento simultáneo de electrones y un átomo de hidrógeno. El tautomerismo de la cadena de anillo surge como resultado del grupo aldehído (-CHO) en una molécula de la cadena de azúcar que reacciona con uno de los grupos hidroxilo (-OH) en la misma molécula para darle una forma cíclica (en forma de anillo) como la exhibida por la glucosa.

Los pares tautoméricos comunes son: cetona-enol, amida-nitrilo, lactama-lactima, tautomerismo de ácido imida-amida en anillos heterocíclicos (por ejemplo, en nucleobases tales como guanina, timina y citosina), imina-enamina y enamina-enamina. Un ejemplo de tautomerismo cetona-enol se muestra a continuación.



Una molécula pequeña es un compuesto que tiene menos de 2000 daltons en masa. La masa molecular de la molécula pequeña es preferiblemente inferior a 1000 daltons, más preferiblemente inferior a 600 daltons, por ejemplo, el compuesto es inferior a 500 daltons, 400 daltons, 300 daltons, 200 daltons, o 100 daltons.

El término de transición "que comprende", que es sinónimo de "que incluye", "que contiene" o "caracterizado por", es inclusivo o abierto y no excluye elementos o pasos de método adicionales no enumerados. Por el contrario, la expresión de transición "que consiste en" excluye cualquier elemento, paso o ingrediente no especificado en el reclamo. La expresión de transición "que consiste esencialmente en" limita el alcance de una reivindicación a los materiales o pasos especificados "y aquellos que no afectan materialmente a la(s) característica(s) básica(s) y novedosa(s)" de la invención reivindicada.

Los compuestos tales como inhibidores de molécula pequeña, polinucleótidos, polipéptidos u otros agentes se purifican y/o se aíslan. Los compuestos purificados son al menos 60% en peso (en peso seco) del compuesto de interés. Preferiblemente, la preparación es al menos el 75%, más preferiblemente al menos el 90%, y lo más preferiblemente al menos el 99%, en peso del compuesto de interés. Por ejemplo, un compuesto purificado es uno que es al menos 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 98%, 99% o 100% (p/p) del compuesto deseado en peso. La pureza se mide mediante cualquier método estándar apropiado, por ejemplo, mediante cromatografía en columna, cromatografía en capa fina o análisis de cromatografía líquida de alta resolución (HPLC). Un polinucleótido purificado o aislado (ácido ribonucleico (ARN) o ácido desoxirribonucleico (ADN)) está libre de los genes o secuencias que lo flanquean en su estado natural. Una molécula de ácido nucleico, polinucleótido, polipéptido o proteína, "aislada" o "purificada", está sustancialmente libre de otro material celular, o medio de cultivo cuando se produce por técnicas recombinantes, o precursores químicos u otros productos químicos cuando se sintetiza químicamente. Purificado también define un grado de esterilidad que es seguro para la administración a un sujeto humano, por ejemplo, que carece de agentes infecciosos o tóxicos.

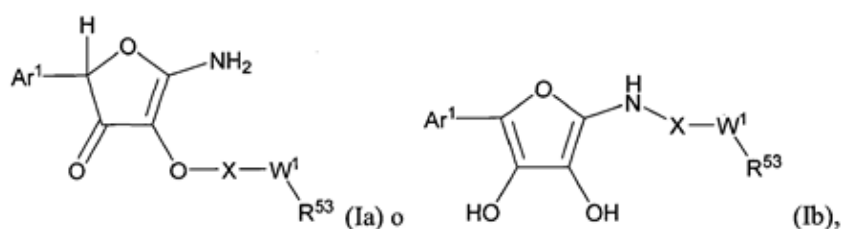
Descripción detallada

El ASPH (a.k.a., AAH) es un miembro de la enzima de la familia de la dioxigenasa dependiente de α -cetoglutarato. Tiene una masa molecular predicha de -86kD y cataliza la hidroxilación de residuos específicos Asp (Asparato) y Asn (asparagina) en dominios de tipo EGF de ciertas proteínas receptoras tales como Notch. Se ha observado una sobreexpresión de ASPH en una amplia gama de neoplasmas malignos, incluidos carcinoma hepatocelular, carcinoma colangiocelular, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, cáncer de mama, glioblastoma, cáncer de pulmón y de colon.

Sin embargo, ASPH tiene una expresión baja o insignificante en tejidos adultos normales, excepto por la proliferación de células trofoblásticas de la placenta. En líneas celulares de HCC humanas, ASPH promueve la movilidad y la capacidad de invasión de las células tumorales a través de la regulación positiva y la activación de la cascada de señalización de Notch. De hecho, se ha informado que la sobreexpresión de ASPH es un factor de pronóstico precario para los pacientes con HCC y predice una recurrencia temprana de la enfermedad y una supervivencia reducida.

Especialmente en el cáncer de colon, existe una asociación significativa entre el resultado quirúrgico deficiente y la expresión de ASPH, que se considera un factor de riesgo independiente que indica un mal pronóstico con esta enfermedad. Otro tumor con alta expresión de ASPH es el cáncer de páncreas (PC), que es la cuarta causa de mortalidad por cáncer en los Estados Unidos con una tasa de supervivencia de cinco años del 5-6%. El PC es un tumor extremadamente agresivo y refractario a la mayoría de las terapias. Es necesario definir la patogénesis molecular de los PC y desarrollar estrategias de tratamiento más efectivas. Las vías de señalización mediadas por ASPH participan en el crecimiento y la metástasis de PC durante la oncogénesis. Este sorprendente descubrimiento sobre el papel de la sobreexpresión de ASPH en la patogénesis de PC indica que ASPH es un objetivo molecular para la terapia y que la inhibición de ASPH en este tipo de cáncer conduce a un beneficio clínico.

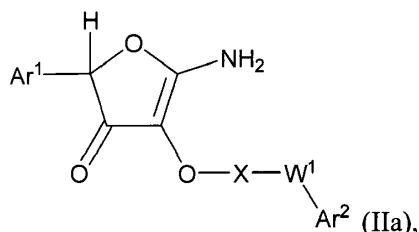
- 5 De acuerdo con esto, en un aspecto, la invención presenta un compuesto inhibidor de asparatilo (asparaginil) beta-hidroxilasa (ASPH) para usar en un método para reducir la proliferación, migración, invasión o metástasis de una célula tumoral en el tratamiento de la proliferación celular, trastorno que comprende poner en contacto dicha célula tumoral con el compuesto inhibidor de ASPH, en donde el compuesto inhibidor de ASPH es de Fórmula Ia o Ib:



- 15 o una sal, éster o solvato del mismo, en donde
- Ar¹ es arilo C₆-C₂₀ sustituido o no sustituido o heteroarilo de 5 a 20 miembros;
- X es S(O)₂, C(O), o C(S);
- 20 W¹ es CR⁵⁰R⁵¹, un enlace sencillo, o NR⁵² cuando X es SO₂, y W¹ es un enlace sencillo, CR⁵⁰R⁵¹, O o NR⁵² cuando X es CO; y
- cada uno de R⁵⁰, R⁵¹, R⁵² y R⁵³ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, alqueno C₂-C₆ sustituido o no sustituido, alquino C₂-C₆ sustituido o no sustituido, arilo C₆-C₂₀ sustituido o no sustituido, arilalquilo C₇-C₂₆ sustituido o no sustituido, heteroarilo de 5 a 20 miembros sustituido o no sustituido y heteroarilalquilo de 6-26 miembros sustituido o no sustituido.

- 25 En una realización, el compuesto para dicho uso es de Fórmula Ia, o una sal, éster o solvato del mismo. El compuesto de Fórmula Ia puede tener una o más de las siguientes características cuando sea aplicable.

Por ejemplo, el compuesto es de Fórmula IIa:



- 30 o una sal, éster o solvato del mismo, en donde
- cada uno de Ar¹ y Ar² independientemente es arilo C₆-C₁₄ no sustituido, heteroarilo de 5 a 14 miembros no sustituido, o arilo C₆-C₁₄ o heteroarilo de 5 a 14 miembros, cada uno sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, CN, NO₂, NO, N₃, OR_a, NR_aR_b, C(O)R_a, C(O)OR_a, C(O)NR_aR_b, NR_bC(O)R_a, -S(O)_bR_a, -S(O)_bNR_aR_b o R_{S1}, en donde R_{S1} es alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5 o 6 miembros, o heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros, b es 0, 1 o 2, cada uno de R_a y R_b, independientemente es H o R_{S2}, y R_{S2} es alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, arilo C₆-

C₁₀, de heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros, o heteroarilo de 5 o 6 miembros; y cada uno de R_{S1} y R_{S2}, está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, OH, oxo, C(O)OH, C(O)O-alquilo C₁-C₆, CN, alquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆, amino, mono-alquilamino C₁-C₆, di-alquilamino C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, arilo C₆-C₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros y heteroarilo de 5 o 6 miembros.

- 5 Por ejemplo, R⁵³ es alquilo C₁-C₆ no sustituido o alquilo C₁-C₆ sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, OH, CN y amino.

Por ejemplo, X es S(O)₂ y W¹ es CR⁵⁰R⁵¹.

Por ejemplo, X es S(O)₂ y W¹ es un enlace sencillo.

Por ejemplo, X es C(O) y W¹ es O, o X es C(S) y W¹ es NR⁵².

- 10 Por ejemplo, cada uno de R⁵⁰, R⁵¹ y R⁵² es independientemente H, alquilo C₁-C₆ no sustituido o alquilo C₁-C₆ sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, OH, CN y amino.

Por ejemplo, cada uno de Ar¹ y Ar² es independientemente fenilo, naftilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, CN, NO₂, NO, N₃, OR_a, NR_aR_b, C(O)R_a, C(O)OR_a, C(O)NR_aR_b, NR_bC(O)R_a, -S(O)_bR_a, -S(O)_bNR_aR_b o R_{S1}, en donde R_{S1} es alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, C₆-C₁₀ arilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, o heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros, b es 0, 1 o 2, cada uno de R_a y R_b, independientemente es H o R_{S2}, y R_{S2} es alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, arilo C₆-C₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros, o 5- o 6 heteroarilo-miembro; y cada uno de R_{S1} y R_{S2}, está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, OH, oxo, C(O)OH, C(O)O-alquilo C₁-C₆, CN, alquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆, amino, mono-alquilamino C₁-C₆, di-alquilamino C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, arilo C₆-C₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros y heteroarilo de 5 o 6 miembros.

- 15 Por ejemplo, cada uno de Ar¹ y Ar² es independientemente fenilo, naftilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, CN, NO₂, NO, N₃, OR_a, NR_aR_b, C(O)R_a, C(O)OR_a o R_{S1}, en donde R_{S1} es alquilo C₁-C₆, cada uno de R_a y R_b, independientemente es H o R_{S2}, y R_{S2} es alquilo C₁-C₆; y cada uno de R_{S1} y R_{S2}, está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, OH, alcoxilo C₁-C₆, amino, mono-alquilamino C₁-C₆, y di-alquilamino C₁-C₆.

- 20 Por ejemplo, cada uno de Ar¹ y Ar² se selecciona independientemente de fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 2-furanilo, 2-tiazolilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-quinolinilo, 3-quinolinilo, 4-quinolinilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2-trifluorometilfenilo, 3-trifluorometilfenilo, 4-trifluorometilfenilo, 2-cianofenilo, 3-cianofenilo, 4-cianofenilo, 3-carboximetilfenilo, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 2,3-diclorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 2,5-diclorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 3,5-diclorofenilo, 2,3-difluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 2,5-difluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 3,5-difluorofenilo, 2,3-dimetoxifenilo, 2,4-dimetoxifenilo, 2,5-dimetoxifenilo, 3,4-dimetoxifenilo, 3,5-dimetoxifenilo, 2-cloro-6-fluorofenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo, 2-cloro-4-fluorofenilo, 4-cloro-3-fluorofenilo, 3-cloro-2-fluorofenilo, 2-cloro-5-fluorofenilo, 4-cloro-2-fluorofenilo y 5-cloro-2-fluorofenilo .

En otra realización, el compuesto para dicho uso es de Fórmula Ib, o una sal, éster o solvato del mismo. El compuesto de Fórmula Ib puede tener una o más de las siguientes características cuando sea aplicable.

Por ejemplo, R⁵³ es alquilo C₁-C₆ no sustituido o alquilo C₁-C₆ sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, OH, CN y amino.

- 40 Por ejemplo, R⁵³ es metilo o etilo no sustituido.

Por ejemplo, X es S(O)₂ y W¹ es CR⁵⁰R⁵¹.

Por ejemplo, X es S(O)₂ y W¹ es un enlace sencillo.

Por ejemplo, X es C(O) y W¹ es O, o X es C(S) y W¹ es NR⁵².

- 45 Por ejemplo, cada uno de R⁵⁰, R⁵¹ y R⁵² es independientemente H, alquilo C₁-C₆ no sustituido o alquilo C₁-C₆ sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, OH, CN y amino.

Por ejemplo, Ar¹ es fenilo, naftilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, CN, NO₂, NO, N₃, OR_a, NR_aR_b,

5 C(O)R_a, C(O)OR_a, C(O)NR_aR_b, NR_bC(O)R_a, -S(O)_bR_a, -S(O)_bNR_aR_b o R_{S1}, en donde R_{S1} es alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5 o 6 miembros o heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros, b es 0, 1 o 2, cada uno de R_a y R_b, independientemente es H o R_{S2}, y R_{S2} es alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, arilo C₆-C₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros, o heteroarilo de 5 o 6 miembros; y cada uno de R_{S1} y R_{S2}, está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, OH, oxo, C(O)OH, C(O)O-alquilo C₁-C₆, CN, alquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆, amino, monoalquilamino C₁-C₆, di-alquilamino C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, arilo C₆-C₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros y heteroarilo de 5 o 6 miembros.

10 Por ejemplo, Ar¹ es fenilo, naftilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, CN, NO₂, NO, N₃, OR_a, NR_aR_b, C(O)R_a, C(O)OR_a, o R_{S1}, en donde R_{S1} es alquilo C₁-C₆, cada uno de R_a y R_b, independientemente es H o R_{S2}, y R_{S2} es alquilo C₁-C₆; y cada uno de R_{S1} y R_{S2}, está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, OH, alcoxilo C₁-C₆, amino, monoalquilamino C₁-C₆, y di-alquilamino C₁-C₆.

15 Por ejemplo, Ar¹ se selecciona de fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 2-furanilo, 2-tiazolilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-quinolinilo, 3-quinolinilo, 4-quinolinilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2-trifluorometilfenilo, 3-trifluorometilfenilo, 4-trifluorometilfenilo, 2-cianofenilo, 3-cianofenilo, 4-cianofenilo, 3-carboximetilfenilo, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 2,3-diclorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 2,5-diclorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 3,5-diclorofenilo, 2,3-difluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 2,5-difluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 3,5-difluorofenilo, 2,3-dimetoxifenilo, 2,4-dimetoxifenilo, 2,5-dimetoxifenilo, 3,4-dimetoxifenilo, 3,5-dimetoxifenilo, 2-cloro-6-fluorofenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo, 2-cloro-4-fluorofenilo, 4-cloro-3-fluorofenilo, 3-cloro-2-fluorofenilo, 2-cloro-5-fluorofenilo, 4-cloro-2-fluorofenilo y 5-cloro-2-fluorofenilo.

En una realización, dicha célula tumoral expresa ASPH.

En ciertas realizaciones, dicho trastorno proliferativo celular comprende cáncer de páncreas, cáncer hepatocelular, colangiocarcinoma, cáncer de pulmón, cáncer de colon, cáncer de mama, cáncer de próstata y glioblastoma.

25 En una realización, dicho compuesto se administra por vía intravenosa, oral o subcutánea.

En una realización, dicho compuesto se administra a una dosis de 0.01 a 50 miligramos/kilogramo de peso corporal.

30 ASPH es una proteína de superficie celular altamente conservada en el carcinoma hepatocelular (HCC). Tanto el hígado como el páncreas derivan de un tipo de célula progenitora temprana y ASPH se expresa en embriones, pero no en tejidos adultos. Se observó la reexpresión de ASPH en micromatrices de tejidos de PC humanos mediante tinción inmunohistoquímica (IHS) como se muestra en las Figs. 1A-E. La localización de la superficie celular de alto nivel de ASPH estuvo presente en 101 de 104 (97%) adenocarcinoma ductal pancreático con expresión insignificante en páncreas normal y otros tejidos humanos adultos. ASPH mejora la migración celular, la invasión y la metástasis en HCC y también en PC. La activación de la señalización de Notch por ASPH es un mecanismo efector final responsable de la generación de este fenotipo altamente agresivo y maligno.

35 Las propiedades biológicas de ASPH como un objetivo celular.

40 La regulación, expresión, y la función de ASPH se ha observado en muchos tumores (Patente de Estados Unidos No. 6,835,370; 7,094,556; 6,812,206; 6,815,415; 6,797,696; 6,783,758; y la Solicitud de Patente de los Estados Unidos Publicada No. 2005-0123545) y se ha encontrado que ASPH está sobreexpresada en el adenocarcinoma (PC) ductal pancreático, lo que indica que es un objetivo terapéutico para el tratamiento de PC. ASPH cataliza la hidroxilación posttraducción de β-carbonos de residuos específicos de aspartato y asparaginilo en dominios similares al factor de crecimiento epidérmico (EGF) que residen en las proteínas tales como Notch y Jagged (JAG) que están implicados en el crecimiento celular, la diferenciación, la migración celular, la adhesión y motilidad. La actividad catalítica reside en el C-terminal y es conferida por el residuo ⁶⁷⁵His; la mutación a alanina suprime la actividad enzimática y transformante de ASPH. La ASPH está sobreexpresada en tumores derivados del endodermo, como el hígado, el páncreas, el colon y el pulmón, y se transloca del retículo endoplasmático (RE) a la membrana plasmática, en donde es accesible al entorno extracelular. Tiene una expresión que va desde despreciable a muy baja en el tejido humano normal, con la notable excepción de la placenta, que es un tejido invasivo, y su expresión allí es robusta.

45 Los compuestos se administran directamente en un sitio tumoral o sistémicamente para inhibir la actividad de ASPH hidroxilasa.

50 Secuencia de aminoácidos del ASPH humano

ES 2 660 822 T3

MAQRKNAKSS GNSSSSGSGS GSTSAGSSSP GARRETKHGG HKNGRKGGLS GTSFFTWFMV 61
IALLGVWTSV AVVWFDLVDY EEVLGKLGIIY DADGDGDFDV DDAKVLGLK ERSTSEPAVP 121
PEEAEPHTEP EEQVPVEAEP QNIEDEAKEQ IQSLLHEMVH AEHVEGEDLQ QEDGPTGEPQ 181
QEDDEFMAT DVDDRFETLE PEVSHEETEH SYHVEETVSQ DCNQDMEEMM SEQENPDSSE 241
PVVEDERLHH DTDDVTYQVY EEQAVYEPL ENEGIEITEVT APPEDNPVED SQVIVEEVS I 301
FPVEEQQEV P PETNRKTDDP EQKAKVKKKK PKLLNKFDKT IKAELDAAEK LRKRKIEEA 361
VNAFKELVRK YPQSPRARYG KAQCEDDLAE KRRSNEVLRG AIETYQEVAS LPDVPADLLK 421
LSLKRRSDRQ QFLGHRGSL LTLQRLVQLF PNDTSLKNDL GVGYLLIGDN DNAKKVYEEV 481
LSVTPNDGFA KVHYGFILKA QNKIAESIPY LKEGIESGDP GTDDGRFYFH LGDAMQRVGN 541
KEAYKWYELG HKRGHFASVW QRSLYNVNGL KAQPWWTPKE TGYTELVKSL ERNWKLIRDE 601
GLAVMDKAKG LFLPEDENLR EKGDSQFTL WQQGRRNENA CKGAPKTCTL LEKFPETTGC 661
RRGQIKYSIM **HPGTHVWPHT** GPTNCRLRMH LGLVIPKEGC KIRCANETRT WEEGKVLIFD 721

DSFEHEVWQD ASSFRLIFIV DVWHPELTPQ QRRSLPAI

(SEQ ID NO: 3; Acceso de GENBANK No. S83325; su motivo está subrayado, las secuencias conservadas dentro del dominio catalítico están designadas por negrita)

ES 2 660 822 T3

secuencia de cADN de ASPH humano

cggaccgtgc aatggcccag cgtaagaatg ccaagagcag cggcaacagc agcagcagcg 61
 gctccggcag cggtagcacg agtgcgggca gcagcagccc cggggcccgg agagagacaa 121
 agcatggagg acacaagaat gggaggaaag gcggactctc gggaaactca ttcttcacgt 181
 ggtttatggt gattgcattg ctgggctctt ggacatctgt agctgtcgtt tggtttgatc 241
 ttgttgacta tgaggaagtt ctaggaaaac taggaatcta tgatgctgat ggtgatggag 301
 attttgatgt ggatgatgcc aaagttttat taggacttaa agagagatct acttcagagc 361
 cagcagtcgc gccagaagag gctgagccac aactgagcc cgaggagcag gttcctgtgg 421
 aggcagaacc ccagaatata gaagatgaag caaaagaaca aattcagtcc cttctccatg 481
 aatgggtaca cgcagaacat gttgagggag aagacttgca acaagaagat ggaccacacag 541
 gagaaccaca acaagaggat gatgagtttc ttatggcgac tgatgtagat gatagatttg 601
 agaccctgga acctgaagta tctcatgaag aaaccgagca tagttaccac gtggaagaga 661
 cagtttcaca agactgtaat caggatatgg aagagatgat gtctgagcag gaaaatccag 721
 attccagtga accagtagta gaagatgaaa gattgcacca tgatacagat gatgtaacat 781
 accaagtcta tgaggaacaa gcagtatatg aaactctaga aatgaaggg atagaaatca 841
 cagaagtaac tgctcccctc gaggataatc ctgtagaaga ttcacaggta attgtagaag 901
 aagtaagcat ttttctgtg gaagaacagc aggaagtacc accagaaaca aatagaaaaa 961
 cagatgatcc agaacaaaaa gcaaaagtta agaaaaagaa gcctaaactt ttaaataaat1021
 ttgataagac tattaagct gaacttgatg ctgcagaaaa actccgtaaa aggggaaaaa1081
 ttgaggaagc agtgaatgca ttaaaagaac tagtacgcaa ataccctcag agtccacgag1141
 caagatatgg gaaggcagc tgtgaggatg atttggtgga gaagaggaga agtaatgagg1201
 tgctacgtgg agccatcagc acctaccaag aggtggccag cctacctgat gtcctcagc1261
 acctgctgaa gctgagtttg aagcgtcgtc cagacaggca acaatttcta ggtcatatga1321
 gaggttccct gcttaccctg cagagattag ttcaactatt tcccaatgat acttcttaa1381
 aaaatgacct tggcgtggga tacctcttga taggagataa tgacaatgca aagaaagt1441
 atgaagagg gctgagtgat acacctaag atggctttgc taaagtccat tatggcttca1501
 tctgaaggc acagaacaaa attgctgaga gcatcccata ttaaaaggaa ggaatagaat1561
 ccggagatcc tggcactgat gatgggagat tttatttcca cctgggggat gccatgcaga1621
 gggttgggaa caaagaggca tataagtggg atgagcttgg gcacaagaga ggacactt1681
 catctgtctg gcaacgctca ctctacaatg tgaatggact gaaagcacag ccttgggtga1741
 ccccaaaaga aacgggctac acagagttag taaagtctt agaaagaaac tggaaagt1801
 tccgagatga aggccttgca gtgatggata aagccaaagg tctcttctg cctgaggatg1861
 aaaacctgag ggaaaaaggg gactggagcc agttcacgct gtggcagcaa ggaagaaga1921
 atgaaaatgc ctgcaaagga gctcctaaaa cctgtacctt actagaaaag tccccgaga1981
 caacaggatg cagaagagga cagatcaaat attccatcat gcaccccgag actcacgtgt2041

ggccgcacac agggcccaca aactgcaggc tccgaatgca cctgggcttg gtgattccca2101
 aggaaggctg caagattcga tgtgccaacg agaccaggac ctgggaggaa ggcaaggctg2161
 tcatctttga tgactccttt gagcacagg tatggcagga tgacctatct ttccgctga2221
 tattcatcgt ggatgtgtgg catccggaac tgacaccaca gcagagacgc agccttccag2281
 caatttagca tgaattcatg caagcttggg aaactctgga gaga

(SEQ ID NO: 4; Acceso de GENBANK N° S83325; el codón que codifica la metionina de iniciación está subrayado).

5 Los métodos para inhibir el crecimiento tumoral también incluyen la administración de un compuesto que inhibe la hidroxilación de HAAH de un polipéptido NOTCH. Por ejemplo, el compuesto inhibe la hidroxilación de una secuencia de repetición rica en cisteína de tipo EGF en un polipéptido NOTCH, por ejemplo, uno que contiene la secuencia consenso CDXXXCXXKXGNGXCDXXCNNAACXXDGXDC (SEQ ID NO: 2). Los polipéptidos que contienen una secuencia de repetición rica en cisteína de tipo EGF se administran para bloquear la hidroxilación de NOTCH endógena.

10 La ASPH se expresa en muchos órganos durante la embriogénesis, presumiblemente para promover la motilidad celular y la migración para el patrón celular y el desarrollo de órganos; su expresión se "apaga" en el adulto solo para reaparecer durante la oncogénesis, en donde su función puede ser necesaria para la generación de fenotipos malignos. Parece que no se sobreexpresa durante la proliferación celular, sin embargo, hay una expresión de bajo nivel en las células ductales displásicas de lesiones intraepiteliales pancreáticas (PanIN), así como hepatocitos displásicos en hígado infectado con hepatitis B (VHB) y C (VHC). La regulación transcripcional de ASPH es proporcionada por vías de señalización tripartitas IN/IGF1/IRS1/MAPK/ERK, IN/IGF1/IRS1/PI3K/AKT y WNT/ β -Catenina. La regulación postranscripción de ASPH está mediada por la fosforilación de motivos relacionados con GSK-3 β localizados en la región N-terminal de la molécula. Un mecanismo por el cual ASPH ejerce su función efectora es activando la señalización Notch corriente abajo para promover la migración e invasión celular.

Expresión de ASPH en tumores humanos

Expresión de ASPH en tumores humanos comparados con tejido normal por IHS y qRT-PCR

20

Tipo de tumor	Número	Número positivo (%)
Cáncer pancreático	101	98 (97%)
Cáncer hepatocelular	95	87 (92%)
Colangiocarcinoma	20	20 (100%)
Cáncer de pulmón	16	16 (100%)
Cáncer de colon	10	6 (60%)
Cáncer de mama	17	17 (100%)
Cáncer de próstata	32	30 (94%)
Glioblastoma	5	5 (100%)

25 La tabla anterior detalla la sobreexpresión de ASPH a nivel de proteína y ARN según lo determinado por IHS y qRT-PCR, respectivamente, en diversos tumores humanos que indican que es un objetivo terapéutico para una variedad de tumores humanos sólidos malignos con un mal pronóstico. Las Figs. 1 y 2 muestran ejemplos de expresión de la proteína ASPH por IHS.

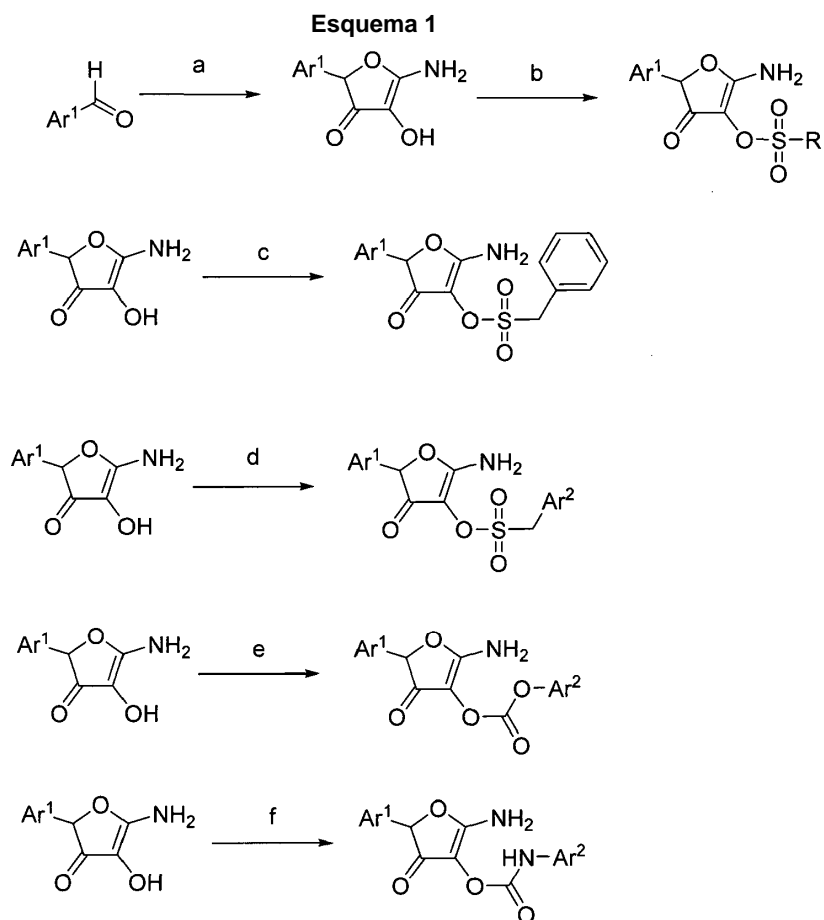
Papel oncogénico de la actividad de ASPH β -hidroxilasa

El término C de ASPH contiene la secuencia de aminoácidos (AA) del sitio catalítico (M⁶⁷⁰HPGFH⁶⁷⁵) y su secuencia es idéntica en humanos, ratas, ratones y ganado. El H⁶⁷⁵AA está específicamente involucrado en la coordinación de Fe²⁺ y es crítico para su actividad enzimática, también altamente conservada en el pollo y la mosca. Una mutación H⁶⁷⁵R reduce la actividad de la β-hidroxilasa a <1% de la proteína de tipo silvestre, mientras que la H⁶⁷⁵D la reduce al 20%. En este contexto, la proteína mutante H⁶⁷⁵R pierde la capacidad de promover la proliferación celular, la motilidad, la migración, la invasión, la formación de colonias en agar blando, así como la metástasis y la formación de tumores en ratones atímicos en comparación con las secuencias "Tipo silvestre" y también puede funcionar como un mutante negativo dominante para inhibir la función de la proteína endógena de "tipo silvestre". Estos hallazgos indican que la inhibición de la actividad de la β-hidroxilasa promueve los efectos antitumorales. La estructura cristalina de la región del sitio catalítico se ha elucidado y está disponible en la base de datos pública (base de datos de proteínas RCSB, código 3RCQ). Los inhibidores de molécula pequeña para su uso como agentes antitumorales se identificaron por su capacidad para adaptarse a la región de sitio catalítico de ASPH e inhibir la actividad enzimática de ASPH.

Generación de un inhibidor de molécula pequeña (SMI) de la actividad enzimática de ASPH.

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse de diversas maneras utilizando materiales de partida comercialmente disponibles, compuestos conocidos en la bibliografía, o productos intermedios preparados fácilmente, empleando procedimientos y procedimientos sintéticos estándar bien conocidos por los expertos en la técnica, o que serán evidentes para el experto en la materia a la luz de las enseñanzas de este documento. Los métodos y procedimientos sintéticos estándar para la preparación de moléculas orgánicas y transformaciones y manipulaciones de grupos funcionales pueden obtenerse de la literatura científica relevante o de libros de texto estándar en el campo. Aunque no se limita a ninguna o varias fuentes, textos clásicos como Smith, M. B., March, J., *Advanced Organic Chemistry: March's Reactions, Mechanisms, and Structure*, 5ª edición, John Wiley & Sons: New York, 2001; Greene, T.W., Wuts, P.G. M., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ª edición, John Wiley & Sons: Nueva York, 1999; R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers (1989); L. Fieser and M. Fieser, *Reagents for Organic Synthesis* de Fieser and Fieser, John Wiley and Sons (1994); y L. Paquette, ed., *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1995) son libros de texto de referencia útiles y reconocidos de síntesis orgánica conocidos por los expertos en la técnica. Las siguientes descripciones de métodos sintéticos están diseñadas para ilustrar, pero no limitar, procedimientos generales para la preparación de compuestos de la presente invención.

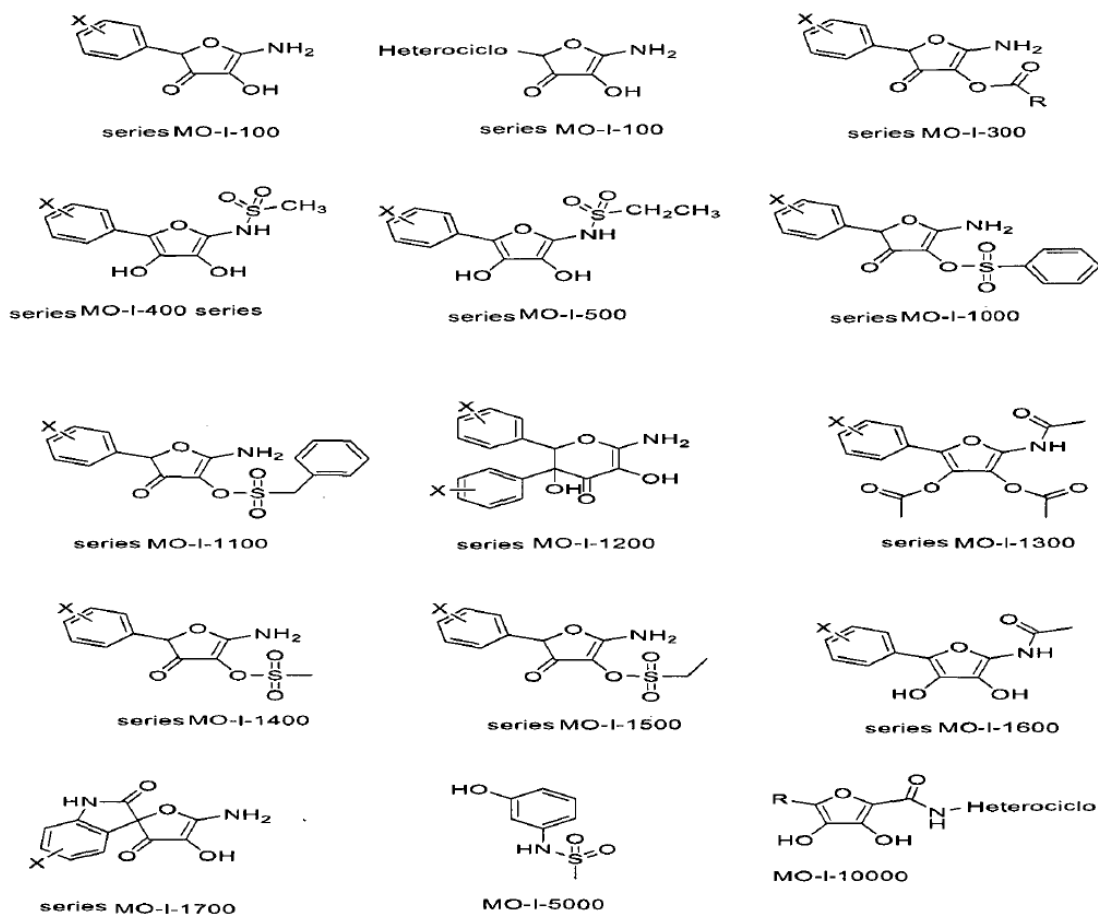
En los esquemas de reacción descritos en este documento, pueden producirse múltiples estereoisómeros. Cuando no se indica ningún estereoisómero particular, se entiende que significa todos los estereoisómeros posibles que podrían producirse a partir de la reacción. Un experto en la técnica reconocerá que las reacciones pueden optimizarse para dar un isómero preferentemente, o pueden idearse nuevos esquemas para producir un único isómero. Si se producen mezclas, pueden usarse técnicas tales como cromatografía de capa fina preparativa, HPLC preparativa, HPLC quiral preparativa o SFC preparativa para separar los isómeros.



El Esquema 1 anterior muestra las estrategias sintéticas para los compuestos de Fórmula Ia. Las reacciones a-f son como sigue: (a) KCN, glioxal, Na₂CO₃, H₂O; (b) ClSO₂R, TEA, THF; (c) ClSO₂CH₂Ph, TEA, THF; (d) ClSO₂CH₂Ar, TEA, THF; (e) ClCO₂Ar, TEA, THF; (f) RNCS, Na₂CO₃, H₂O.

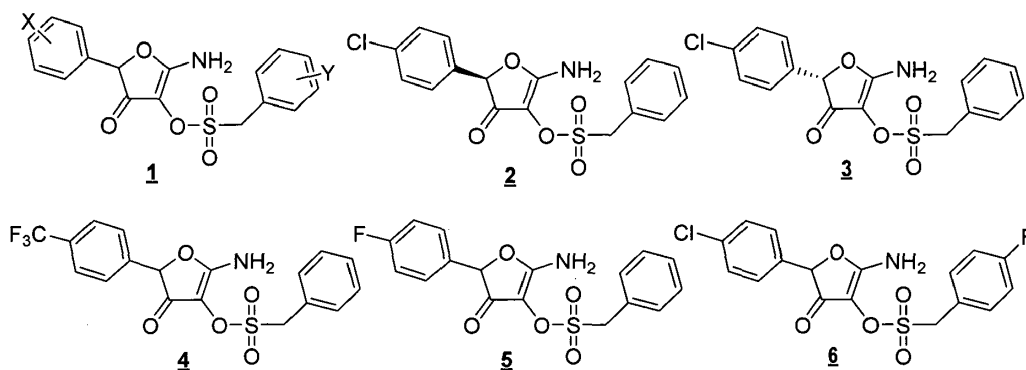
5 a. Síntesis y caracterización de SMI novedoso para ASPH. En base a la estructura cristalina del sitio catalítico de ASPH, se realizó un diseño de fármaco generado por ordenador que condujo a la síntesis de una serie de compuestos parentales y derivados para encajar en el bolsillo del sitio catalítico e inhibir la actividad de β-hidroxilasas. Los compuestos originales (serie "MO" mostrada a continuación) se sintetizaron y se examinaron para determinar la inhibición de la actividad de β-hidroxilasa usando un ensayo de cribado de alto rendimiento. La síntesis de inhibidores de ASPH se realizó en dos etapas. El primer paso fue una reacción de tres componentes que incluía un aldehído aromático, producto de adición de bisulfato de glioxal y cianuro de potasio para producir una arilhidroxitetronamida.

10



5 En el segundo paso, la arilhidroxitetronimida se sulfoniló con cloruro de fenilmetansulfonilo en tetrahidrofurano seco para dar los compuestos de fórmula 1 (mostrados a continuación). Los compuestos se caracterizaron por resonancia magnética nuclear ^1H y ^{13}C , espectroscopía de masas de alta resolución, cromatografía líquida de alta resolución, espectroscopía infrarroja, punto de fusión, análisis elemental y unión a ASPH mediante calorimetría de titulación isotérmica.

10 Los compuestos candidatos se seleccionaron como inhibidores de la actividad de la β -hidroxilasa basándose en la estructura cristalina del sitio catalítico en la región C-terminal de ASPH y el diseño de fármacos asistido por ordenador. Después, se confirmó que MO-1-400, 500, 1000 y 1100 demostraban la unión de ASPH y la actividad inhibidora enzimática de ASPH.



Varios compuestos de la estructura general 1 se sintetizaron y evaluaron para la inhibición de ASPH. La estructura de los compuestos principales (2, 3, 4, 5 y 6 mostrados anteriormente) se usa como inhibidores altamente específicos de la ASPH β -hidroxilasa de PC y otros tumores que expresan ASPH tanto *in vitro* como *in vivo*. La resolución óptica del compuesto líder en los enantiómeros (R) 2 y (S) 3 se realiza para evaluar el impacto del estereocentro sobre la potencia. Los derivados fluorados 4-6 se preparan para permitir la visualización por IRM de la penetración y persistencia del fármaco.

Exploración de relación de actividad de estructura (SAR) existente. Los compuestos MO-1-1000, MO-1-1100, 400 y 500 se identificaron como éxitos. Esto condujo a la identificación de una mezcla de enantiómeros como compuestos principales 2 y 3 y el reconocimiento adicional de que el compuesto MO-1-500 demostró actividad biológica a través de su acción sobre la actividad enzimática de ASPH.

Caracterización de un ensayo enzimático de alto rendimiento para la actividad de ASPH. Los dominios EGF y similares a EGF son bien conocidos en la técnica y generalmente incluyen seis residuos de cisteína que se ha demostrado (en EGF) que están implicados en enlaces disulfuro. La estructura principal es una hoja beta de dos cadenas seguida de un bucle para una hoja corta de dos cadenas C-terminal. Los subdominios entre las cisteínas conservadas varían en longitud. Los ejemplos incluyen los descritos en Davis, CG, 1990, *New Biol.*2(5): 410-9; Blomquist et al., 1984, *Proc Natl Acad Sci USA.* 81(23): 7363-7; Hommel et al., 1002, *J Mol Biol.* 227(1): 271-82; Doolittle et al., 1984, *Nature.* 307(5951): 558-60; Appella et al., 1988, *FEBS Lett.* 231(1): 1-4; Sorkin A., 2001, *Biochem Soc Trans.* Aug; 29(Pt 4): 480-4). Las Figs. 3A-C representan la estrategia para el desarrollo y la caracterización del rendimiento de un ensayo para medir la actividad enzimática de ASPH. La Fig. 3A describe la reacción bioquímica catalizada por ASPH. La Fig. 3B representa la lectura del ensayo. Los lisados de proteínas se extrajeron de células FOCUS (alto nivel de expresión de la superficie de células ASPH) tratados con 1-10 μ M de cada compuesto original durante 24 horas. Los lisados se añadieron a placas de 96 pozos recubiertas con anticuerpos monoclonales (mAbs) de ASPH para añadir una etapa de captura específica de antígeno (ASPH) al diseño del ensayo. Después de la incubación y el lavado, solo se captura el ASPH en cada pozo. La reacción se lleva a cabo con 60 μ M de un dominio de EGF que contiene 39AA péptido, 100 μ M de FeCl_2 y 40 μ M de ^{14}C marcado con α -cetoglutarato en cada pozo. El $^{14}\text{CO}_2$ se capturó en una membrana de fibra de vidrio empapada en $\text{Ca}(\text{OH})_2$. La radioactividad capturada se cuantificó mediante un generador de fósforo como se muestra en la figura 3C. La Fig. 3D muestra que MO-1-1100 a una concentración de 1 μ M inhibe sustancialmente la actividad de la β -hidroxilasa. El compuesto se caracterizó adicionalmente para uso clínico como agente antitumoral para PC y HCC y otros tumores que expresan ASPH.

30 Inhibición del crecimiento de PC en un modelo murino preclínico

Después de demostrar que MO-1-1100 inhibió la actividad de β -hidroxilasa usando el ensayo enzimático de captura de mAb específico de ASPH, se evaluó su actividad como agente antitumoral en un modelo de tumor desnudo (s.c.) de crecimiento tumoral subcutáneo de ratón. Se implantó la línea celular de PC humana HPAFII AsPC-1 que expresa un alto nivel de ASPH (5×10^6 células s.c.) en la espalda de ratones desnudos. Se dejó que los tumores crecieran hasta aproximadamente 100 mm^3 después de una semana, y se administró MO-1-1100 por vía intraperitoneal (i.p.) a una concentración de 50 mg/kg. El régimen de tratamiento como se muestra en la Fig. 4A-B incluye inyecciones i.p. diarias durante cinco días, seguidas de días alternos hasta que el experimento finalizó debido al gran tamaño de los tumores observados en el grupo control que recibió una inyección de vehículo DMSO. La Fig. 4A-B demuestra la tasa de crecimiento y la inhibición sustancial de la formación de tumores HPAFII a lo largo del estudio. Hubo 15 ratones desnudos en cada grupo (control vs. tratamiento). Por lo tanto, este estudio demuestra que el compuesto (MO-1-1100) fue activo inhibiendo *in vitro* la actividad de ASPH β -hidroxilasa, y se comportó bien *in vivo* como agente antitumoral.

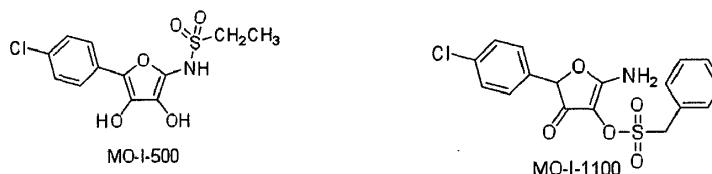
Efectos *in vitro* de los inhibidores de ASPH para la proliferación celular y el metabolismo

Estudios con MO-1-1100

Se realizó un ensayo de MTT para evaluar el efecto de MO-1-1100 sobre la proliferación celular y la viabilidad. MTT se reduce a formazan púrpura en las células vivas. Las células FOCUS se usaron como una línea celular de HCC que expresaba ASPH alta. Los resultados muestran que los tratamientos con MO-1-1100 durante 24 horas disminuyeron de forma dosis-dependiente el valor de OD (densidad óptica) en las células FOCUS (Figs. 5A-B). Sin embargo, en células NIH-3T3, que es una línea celular de fibroblastos de embrión de ratón que no expresa ASPH, MO-1-1100 no tuvo efecto sobre el valor de OD de MTT, lo que indica que MO-1-1100 es altamente específico para la actividad de β -hidroxilasa de ASPH y no afectó a las células que carecían de expresión de ASPH. El ensayo MTT mide la actividad metabólica celular a través de enzimas oxidoreductasas celulares dependientes de NAD(P)H. Sin embargo, como se muestra en la Fig. 5C, MO-1-1100 también disminuyó la viabilidad celular en líneas celulares de HCC humano a 5 μ M (FOCUS, Hep3B, HepG2 y Huh7) que expresan ASPH (tasa de inhibición 37.9%, 60%, 59% y 50 %, respectivamente) pero no células NIH 3T3 sin expresión de ASPH. Con el fin de evaluar el efecto de la exposición a largo plazo de MO-1-1100, se realizó el ensayo de formación de colonias (un ensayo de potencial maligno y fenotipo) en el que las células se trataron con inhibidor durante 3 semanas. El tratamiento con MO-1-1100 dio como resultado una formación de colonias reducida a una concentración de 5 μ M (tasa de inhibición del 36.8%) (Figuras 6A-B).

Estudios en MO-1-500

Se realizaron estudios similares usando el compuesto MO-1-500. De manera similar a los hallazgos en MO-1-1100, se observó que MO-1-500 a 5 μM también inhibía la actividad enzimática de ASPH medida por el ensayo de captura dependiente de $^{14}\text{CO}_2$ -cetoglutarato. La estructura de MO-1-500 es bastante diferente de MO-1-1100 como se muestra en las Figs. 7A-B. Experimentos adicionales midieron los efectos *in vitro* de MO-1-500 sobre la proliferación celular y el metabolismo como se muestra en las Figs. 8A-D. En contraste con los efectos MO-1-1100, MO-1-500 tiene efectos sorprendentes sobre la proliferación celular y la actividad metabólica a concentraciones micromolares en las células FOCUS (que contienen altos niveles de expresión de la superficie celular ASPH) y las células NIH-3T3 que no lo hacen. Estos hallazgos indican que MO-1-500 tiene actividad inhibitoria de la hidroxilasa, pero también probablemente inhibe otras hidroxilasas o proteínas que pueden ser importantes para la viabilidad y el crecimiento celular, ya que las células NIH 3T3 que carecen de ASPH eran susceptibles a sus efectos inhibitorios. Más llamativo fue el ensayo de formación de colonias que mostró que las concentraciones de 1.25 μM de MO-1-500 tenían efectos inhibitorios sustanciales sobre la formación de colonias de células HCC FOCUS que indicaban una alta potencia en este ensayo de transformación celular. En resumen, tanto MO-1-1100 como MO-1-500 inhiben la actividad de ASPH- β -hidroxilasa, la viabilidad celular y el metabolismo, así como la formación de colonias en agar blando, pero MO-1-1100 es más altamente específico para la β -hidroxilasa de ASPH como se muestra en las Figs. 5A-C.

Efectos *in vitro* del inhibidor ASPH para el crecimiento celular independiente del anclaje. Estudios sobre MO-1-1100

Se evaluó el efecto de MO-1-1100 sobre el crecimiento independiente del anclaje en agar blando. La capacidad de formar colonias en agar blando se considera una prueba rígida de potencial tumorigénico. La expresión de ASPH da como resultado células que adquieren la capacidad de formar colonias en agar blando. Estos resultados indicaron que ASPH juega un papel clave en el establecimiento de tumor, crecimiento, invasión y metástasis *in vivo*. Con el fin de evaluar el efecto del inhibidor ASPH para la formación de colonias independientes de anclaje, las células FOCUS se incubaron en agar blando con o sin este inhibidor enzimático ASPH. Después de 3 semanas de incubación, MO-1-1100 redujo la formación de colonias de las células FOCUS (Fig. 9A). Como se muestra en la Fig. 9B, el tratamiento con MO-1-1100 produjo una reducción dependiente de la dosis y altamente significativa tanto en número como en tamaño de las colonias después de 3 semanas de cultivo. Este ensayo es un método estándar para controlar el crecimiento maligno que refleja la capacidad de formar tumores que crecen agresivamente *in vivo*. Estos resultados confirman que MO-1-1100 deteriora la generación de un fenotipo maligno *in vitro*.

Estudios con MO-1-500

El efecto de MO-1-500 sobre el crecimiento celular independiente del anclaje se evaluó como se muestra en las Figs. 10A-B. Fue llamativo que la exposición de 1 μM de células HCC cultivadas en agar blando redujo drásticamente el número de colonias formadas y el tamaño de la colonia de una manera dependiente de la dosis. Por lo tanto, MO-1-500 tenía efectos muy similares pero más potentes sobre el crecimiento celular independiente del anclaje que el MO-1-1100 para este ensayo de transformación celular que se correlaciona bien con la formación de tumores *in vivo*.

Efectos *in vitro* de los inhibidores de ASPH para la motilidad e invasividad celular en células de HCC humanas. Estudios con MO-1-1100

La actividad de β -hidroxilasas se requiere para que ASPH medie sus efectos sobre la motilidad celular. La motilidad direccional se midió utilizando insertos de cultivo de tipo cámara Boyden equipados con membranas porosas. Las células FOCUS se pretrataron con 5 μM de inhibidor MO-1-1100 y MO-1-500 β -hidroxilasas durante 24 horas, y luego se colocaron en la cámara superior. La migración se dejó continuar durante 30 min. Se usó ATPLite para cuantificar la densidad celular viable. Las células en el pozo superior y la superficie superior de la membrana reflejan el número de células no migratorias, la luminiscencia medida en la superficie inferior de la membrana refleja el número de células migrantes y no adherentes y la luminiscencia medida en el fondo del pozo refleja las células en migración y no adherentes. Como se muestra en la Fig. 11A-C, las células migradas totales se redujeron después del tratamiento con MO-1-1100 pero la población de células no adherentes no se modificó; las células migratorias y adherentes se redujeron significativamente. La invasividad celular se evaluó mediante ensayo de invasión usando una membrana revestida con matrigel, en la que las células se dejaron avanzar durante 6 horas; las que se encontraron adheridas en la superficie inferior de la membrana fueron consideradas como células invasoras. El tratamiento MO-1-1100 a células FOCUS redujo significativamente la invasividad en comparación con las células incubadas con DMSO como control

(figura 11D). Los resultados demostraron que MO-1-1100 inhibía la motilidad celular, la migración y la invasividad de las células humanas de HCC.

Estudios con MO-1-500

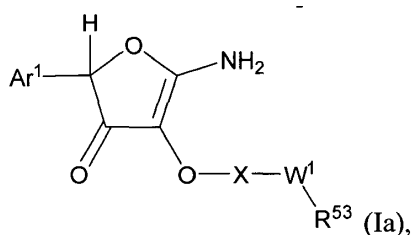
5 Se evaluaron los efectos *in vivo* de los inhibidores de ASPH sobre la motilidad celular y la capacidad de invasión usando la línea celular HCC FOCUS humana. Como se muestra en las Figs. 12A-B, MO-1-500 tuvo un efecto pronunciado sobre la motilidad celular y la invasión también. Obsérvese que MO-1-500 era ligeramente más potente inhibiendo la motilidad e invasión celular que MO-1-1100, pero ambos eran altamente activos en estos dos ensayos que caracterizan el fenotipo maligno. Por lo tanto, estos inhibidores de molécula pequeña de ASPH- β -hidroxilasa tienen un efecto profundo en la función del fenotipo metastásico al reducir la capacidad de las células tumorales para migrar e invadir, y así alterar sustancialmente su función biológica y potencial metastásico.

Efectos *in vivo* de un inhibidor de ASPH, MO-1-1100, sobre el desarrollo de xenoinjertos subcutáneos y el crecimiento del carcinoma hepatocelular humano.

15 Se sabe que la línea celular de HCC humano FOCUS es una línea celular formadora de tumores altamente agresiva *in vivo*. Para investigar la eficacia antitumoral *in vivo* del inhibidor de ASPH, se administró MO-1-1100 a 20 mg/kg por día durante 5 días consecutivos durante 2 semanas y cada dos días a partir de entonces. Como se muestra en las Figs. 13A-B, la administración de MO-1-1100 redujo significativamente el crecimiento de xenoinjerto subcutáneo de HCC. Los volúmenes tumorales medios disminuyeron sustancialmente mediante el tratamiento con MO-1-1100 el día 12 después del tratamiento, y los volúmenes tumorales en los ratones tratados se redujeron en promedio un 31.7% en comparación con los observados en los ratones control (Fig. 13B). Ninguno de los ratones tratados con MO-1-1100 mostró signos de desgaste u otros efectos adversos en relación con los ratones de control. Por lo tanto, MO-1-1100 se toleró bien a este nivel de dosis en donde se observó una sorprendente eficacia antitumoral. De este modo, un inhibidor de β -hidroxilasa específico tal como MO-1-1100 redujo sustancialmente el crecimiento tumoral de HCC como se muestra en las Figs. 13A-B pero también inhibió el desarrollo y crecimiento del cáncer de páncreas también (Fig. 4A-B) ya que el tumor también tiene un alto nivel de expresión de ASPH. Tales hallazgos indican que cualquier ASPH que exprese un tumor humano responde a estos inhibidores específicos de β -hidroxilasa. Estos compuestos inhibidores de ASPH representan una clase de agentes antitumorales que tiene actividad antitumoral sustancial contra un gran número de tumores humanos sólidos que se sabe que tienen un pronóstico sombrío.

30 La ASPH está sobreexpresada en la superficie celular de células tumorales humanas dentro de tumores sólidos y tiene una expresión baja o insignificante en tejidos humanos normales. La expresión de ASPH está presente en la mayoría, si no en todas, las células tumorales. ASPH también está expuesto al entorno extracelular, lo que lo convierte en un objetivo terapéutico excelente, ya que tiene fácil acceso a moléculas pequeñas inhibitoras de la actividad catalítica a través de la sangre. Los datos descritos en el presente documento respaldan las siguientes conclusiones: la sobreexpresión de ASPH causa motilidad aumentada, migración, invasión y metástasis de células HCC así como otras líneas celulares tumorales humanas; muchos tumores sólidos humanos con un pronóstico deprimente sobreexpresan ASPH en la superficie celular que incluye, pero no se limita a cánceres pancreático, hepatocelular, colangiocarcinoma, de colon, de mama, de próstata, de pulmón y glioblastoma; el sitio catalítico y la actividad enzimática son críticos para la transformación maligna mediada por ASPH, y la posterior generación de un fenotipo tumoral invasivo y metastásico; ASPH ejerce sus efectos biológicos sobre el aumento de la migración, la invasión y la metástasis de las células tumorales mediante la activación de la cascada de señalización de Notch; se han descubierto inhibidores de molécula pequeña de la actividad de β -hidroxilasa basándose en la estructura cristalina del sitio catalítico C-terminal de ASPH; las células tumorales expuestas a estos inhibidores, tales como MO-1-1100 y MO-1-500, han reducido la proliferación, migración, invasión y formación de colonias en agar blando que afecta la capacidad de estas células para crecer y hacer metástasis; estos inhibidores de moléculas pequeñas de la actividad enzimática de ASPH tienen efectos antitumorales llamativos e inesperados *in vivo* en modelos animales de crecimiento y desarrollo de cáncer de hígado y páncreas humanos. Por lo tanto, estos estudios demuestran que los compuestos que inhiben específicamente la actividad de la β -hidroxilasa son útiles para reducir el crecimiento y/o inhibir metástasis de ASPH que expresan tumores sólidos humanos, en particular los que tienen un pronóstico clínico deprimente, por ejemplo, cáncer de páncreas, cáncer hepatocelular, colangiocarcinoma, cáncer de pulmón, cáncer de colon, cáncer de mama, cáncer de próstata y glioblastoma.

50 En otro aspecto, esta invención presenta un compuesto de Fórmula la:



o una sal, éster o solvato del mismo, en donde

Ar¹ es arilo C₆-C₂₀ sustituido o no sustituido o heteroarilo de 5 a 20 miembros;

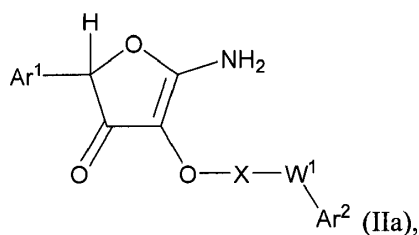
5 X es S(O)₂, C(O), C(S);

W¹ es CR⁵⁰R⁵¹, un enlace sencillo, o NR⁵² cuando X es SO₂, y W¹ es un enlace sencillo, CR⁵⁰R⁵¹, O o NR⁵² cuando X es CO; y

10 cada uno de R⁵⁰, R⁵¹, R⁵² y R⁵³ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, alqueno C₂-C₆ sustituido o no sustituido, alquino C₂-C₆ sustituido o no sustituido, arilo C₆-C₂₀ sustituido o no sustituido, arilalquilo C₇-C₂₆ sustituido o no sustituido, heteroarilo de 5 a 20 miembros sustituido o no sustituido, y heteroarilalquilo de 6-26 miembros sustituido o no sustituido, con la condición de que cuando Ar¹ es 4-clorofenilo, X es C(O) y W¹ es un enlace sencillo, luego R⁵³ no es metilo no sustituido o fenilo no sustituido.

El compuesto de Fórmula la puede tener una o más de las siguientes características cuando sea aplicable.

Por ejemplo, el compuesto es de Fórmula IIa:



15

o una sal, éster o solvato del mismo, en donde

20 cada uno de Ar¹ y Ar² independientemente es arilo C₆-C₁₄ no sustituido, heteroarilo de 5 a 14 miembros no sustituido, o arilo C₆-C₁₄ o heteroarilo de 5 a 14 miembros, cada uno sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, CN, NO₂, NO, N₃, OR_a, NR_aR_b, C(O)R_a, C(O)OR_a, C(O)NR_aR_b, NR_bC(O)R_a, -S(O)_bR_a, -S(O)_bNR_aR_b o R_{S1}, en donde R_{S1} es alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5 o 6 miembros, o heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros, b es 0, 1 o 2, cada uno de R_a y R_b, independientemente es H o R_{S2}, y R_{S2} es alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, arilo C₆-C₁₀, de heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros, o heteroarilo de 5 o 6 miembros; y cada uno de R_{S1} y R_{S2}, está

25 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, OH, oxo, C(O)OH, C(O)O-alquilo C₁-C₆, CN, alquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆, amino, mono-alquilamino C₁-C₆, di-alquilamino C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, arilo C₆-C₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros y heteroarilo de 5 o 6 miembros. Por ejemplo, R⁵³ es alquilo C₁-C₆ no sustituido o alquilo C₁-C₆ sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, OH, CN y amino.

30 Por ejemplo, X es S(O)₂ y W¹ es CR⁵⁰R⁵¹.

Por ejemplo, X es S(O)₂ y W¹ es un enlace sencillo.

Por ejemplo, X es C(O) y W¹ es O, o X es C(S) y W¹ es NR⁵².

Por ejemplo, cada uno de R⁵⁰, R⁵¹, y R⁵² es independientemente H, alquilo C₁-C₆ no sustituido, o alquilo C₁-C₆ sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, OH, CN, y amino.

5 Por ejemplo, cada uno de Ar¹ y Ar² es independientemente fenilo, naftilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, CN, NO₂, NO, N₃, OR_a, NR_aR_b, C(O)R_a, C(O)OR_a, C(O)NR_aR_b, NR_bC(O)R_a, -S(O)_bR_a, -S(O)_bNR_aR_b o R_{S1}, en donde R_{S1} es alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5 o 6 miembros, o heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros, b es 0, 1 o 2, cada uno de R_a y R_b, independientemente es H o R_{S2}, y R_{S2} es alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, arilo C₆-C₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros, o heteroarilo de 5- o 6 miembros; y cada uno de R_{S1} y R_{S2}, está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, OH, oxo, C(O)OH, C(O)O-alquilo C₁-C₆, CN, alquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆, amino, mono-alquilamino C₁-C₆, di-alquilamino C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, arilo C₆-C₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros y heteroarilo de 5 o 6 miembros.

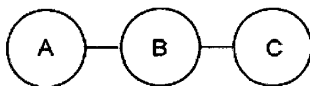
15 Por ejemplo, cada uno de Ar¹ y Ar² es independientemente fenilo, naftilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, CN, NO₂, NO, N₃, OR_a, NR_aR_b, C(O)R_a, C(O)OR_a, o R_{S1}, en donde R_{S1} es alquilo C₁-C₆, cada uno de R_a y R_b, independientemente es H o R_{S2}, y R_{S2} es alquilo C₁-C₆; y cada uno de R_{S1} y R_{S2}, está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, OH, alcoxilo C₁-C₆, amino, mono-alquilamino C₁-C₆, y di-alquilamino C₁-C₆.

20 Por ejemplo, cada uno de Ar¹ y Ar² se selecciona independientemente de fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 2-furanilo, 2-tiazolilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-quinolinilo, 3-quinolinilo, 4-quinolinilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2-trifluorometilfenilo, 3-trifluorometilfenilo, 4-trifluorometilfenilo, 2-cianofenilo, 3-cianofenilo, 4-cianofenilo, 3-carboximetilfenilo, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 2,3-diclorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 2,5-diclorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 3,5-diclorofenilo, 2,3-difluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 2,5-difluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 3,5-difluorofenilo, 2,3-dimetoxifenilo, 2,4-dimetoxifenilo, 2,5-dimetoxifenilo, 3,4-dimetoxifenilo, 3,5-dimetoxifenilo, 2-cloro-6-fluorofenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo, 2-cloro-4-fluorofenilo, 4-cloro-3-fluorofenilo, 3-cloro-2-fluorofenilo, 2-cloro-5-fluorofenilo, 4-cloro-2-fluorofenilo y 5-cloro-2-fluorofenilo.

25 Por ejemplo, el compuesto de Fórmula Ia o IIa es un compuesto inhibidor de ASPH.

Se divulgan compuestos de Fórmula I, una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, y mezclas de cualquiera de los anteriores:

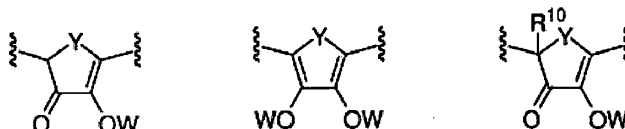
(I)



30 en donde A es un anillo arilo o heteroarilo sustituido o no sustituido, simple, fusionado o policíclico;

en donde dicho anillo arilo o heteroarilo comprende al menos un grupo R seleccionado del grupo que consiste en -H, -OH, -SH, -CN, -F, -Cl, -Br, -I, -NO₂, -NO, -NH₂, -NHR, -NRR, -C(O)R, -C(O)OH, -C(O)OR, -C(O)NH₂, -C(O)NHR, y -C(O)NRR, -SOR, -SO₂R, SO₂NH₂, -SO₂NHR, -SO₂NR₂;

35 en donde cada R se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₅), alquilo (C₁-C₆) sustituido, alquenilo (C₂-C₆), alquenilo (C₂-C₆) sustituido, alquinilo (C₂-C₆), alquinilo (C₂-C₆) sustituido, arilo (C₅-C₂₀), arilo (C₅-C₂₀) sustituido, arilalquilo (C₆-C₂₆), arilalquilo (C₆-C₂₆) sustituido, heteroarilo de 5-20 miembros, heteroarilo de 5-20 miembros sustituido, 6-heteroarilalquilo de 26 miembros, y heteroarilalquilo de 6-26 miembros sustituido;



40 en donde Y es O, S; y

en donde R₁₀ se selecciona del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₅), alquilo (C₁-C₆) sustituido, alquenilo (C₂-C₆), alquenilo (C₂-C₆) sustituido, alquinilo (C₂-C₆), alquinilo (C₂-C₆) sustituido, (C₅-C₂₀) arilo, arilo (C₅-C₂₀) sustituido, (C₆-

C₂₆) arilalquilo, arilalquilo (C₆-C₂₆) sustituido, heteroarilo de 5-20 miembros, heteroarilo de 5-20 miembros sustituido, heteroarilalquilo de 6-26 miembros, y heteroarilalquilo de 6-26 miembros sustituido; y

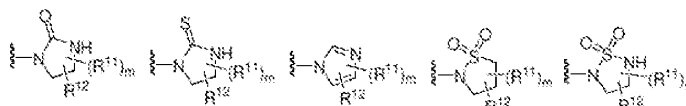
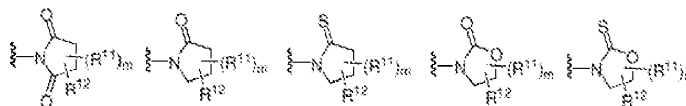
5 en donde W se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, haloalquilo, -C(O)R, -C(O)OR, -SOR, -SO₂R, -C(O)NHR, -C(O)NR₂ en donde R es independientemente (C₁-C₅) alquilo, sustituido (C₁-C₆) alquilo, (C₂-C₆) alqueno, sustituido alqueno (C₂-C₆), (C₂-C₆) alquino, sustituido (C₂-C₆) alquino, (C₅-C₂₀) arilo, arilo sustituido (C₅-C₂₀), arilalquilo (C₆-C₂₆), arilalquilo (C₆-C₂₆) sustituido, heteroarilo de 5-20 miembros, heteroarilo de 5-20 miembros sustituido, heteroarilalquilo de 6-26 miembros y sustituido heteroarilalquilo de 6-26 miembros; y

en donde C se selecciona del grupo que consiste en

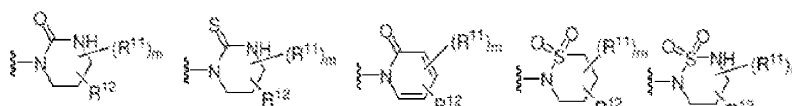
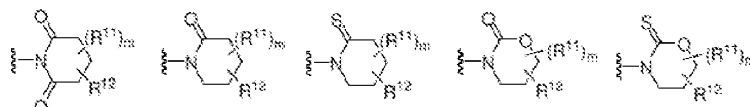
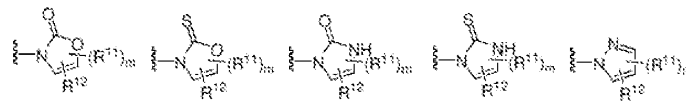
10 -NHSO₂R, -N(R)SO₂R -NHC(O)R, -NRC(O)R, -NHC(O)OR, -NRC(O)OR, -NHC(S)R, -NRC(S)R, -NHC(S)OR, -NRC(S)OR, -NH₂ en donde R es independientemente (C₁-C₅) alquilo, sustituido (C₁-C₆) alquilo, (C₂-C₆) alqueno, sustituido (C₂-C₆) alqueno, alquino (C₂-C₆), alquino (C₂-C₆) sustituido, arilo (C₅-C₂₀), arilo sustituido (C₅-C₂₀), arilalquilo (C₆-C₂₆), arilalquilo sustituido (C₆-C₂₆), 5-20 miembros heteroarilo, heteroarilo de 5-20 miembros sustituido, heteroarilalquilo de 6-26 miembros y heteroarilalquilo de 6-26 miembros sustituido;

o en donde C se selecciona del grupo que consiste en

15



20



25 en donde R¹¹ y R¹² se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, -OH, -F, -Cl, -Br, -I, -C(O)R, -CO₂R, -CONH₂, -CN, -SO₂R, (C₁-C₅) alquilo, alquilo (C₁-C₆) sustituido, alqueno (C₂-C₆), alqueno (C₂-C₆) sustituido, alquino (C₂-C₆), alquino (C₂-C₆) sustituido, arilo (C₅-C₂₀), arilo (C₅-C₂₀) sustituido, arilalquilo (C₆-C₂₆), arilalquilo (C₆-C₂₆) sustituido;

30 en donde R es alquilo (C₁-C₅), alquilo (C₁-C₆) sustituido, alqueno (C₂-C₆), alqueno (C₂-C₆) sustituido, alquino (C₂-C₆), alquino (C₂-C₆) sustituido (C₅-C₂₀) arilo, arilo (C₅-C₂₀) sustituido, arilalquilo (C₆-C₂₆), arilalquilo (C₆-C₂₆) sustituido; y

en donde C puede no ser -NH₂, a menos que W contenga un azufre.

Compuestos específicos abarcados por la Fórmula I

Los compuestos abarcados por la Fórmula I incluyen los siguientes:

35 2-(2-clorofenil)-5-amino-4-hidroxi-3(2H)-furanona; 2-(2-clorofenil)-4-(acetoxi)-5-amino-3(2H)-furanona; 2-(2-clorofenil)-4-[[fenilsulfonil]oxi]-5-amino-3(2H)-furanona; N-(3,4-dihidroxi-5-(2-clorofenil)-2-furanil)metanosulfonamida; N-(3,4-dihidroxi-5-(2-clorofenil)-2-furanil) etanosulfonamida; N-(3,4-dihidroxi-5-(2-clorofenil)-2-furanil) bencenosulfonamida; N-(3,4-dihidroxi-5-(2-clorofenil)-2-furanil) acetamida; ácido N-(3,4-dihidroxi-5-(2-clorofenil)-2-

furanon-5-il)-3-bromopropilsulfonamida; N-(2-(2,5-diclorofenil)-2-metil-4-acetoxi-3(2H)-furanon-5-il)-1,1-dióxido-
 isotiazolidina; N-metil-N'-(2-(2,5-diclorofenil)-2-metil-4-acetoxi-3(2H)-furanon-5-il)-etanosulfonamida; 2-(2,6-
 diclorofenil)-5-amino-4-hidroxi-3(2H)-furanona; 2-(2,6-diclorofenil)-4-(acetoxi)-5-amino-3(2H)-furanona; 2-(2,6-
 diclorofenil)-4-[[fenilsulfonil]oxi]-5-amino-3(2H)-furanona; N-(3,4-dihidroxi-5-(2,6-diclorofenil)-2-
 5 furanil)metanosulfonamida; N-(3,4-dihidroxi-5-(2,6-diclorofenil)-2-furanil)etanosulfonamida; N-(3,4-dihidroxi-5-(2,6-
 diclorofenil)-2-furanil)benzenosulfonamida; N-(3,4-dihidroxi-5-(2,6-diclorofenil)-2-furanil)acetamida; ácido N-(3,4-
 dihidroxi-5-(2,6-diclorofenil)-2-furanil)-carbámico, etil éster; N-(3,4-dihidroxi-5-(2,6-diclorofenil)-2-furanil)benzamida; N-
 (3-trimetilsililoxi-4-hidroxi-5-(2,6-diclorofenil)-2-furanil)-4-bromobutanamida; N-(3,4-dihidroxi-5-(2,6-diclorofenil)-2-
 furanil)-2-pirrolidinona; N-(3,4-dihidroxi-5-(2,6-diclorofenil)-2-furanil)succinimida; N-(3-trimetilsililoxi-4-hidroxi-5-(2,6-
 10 diclorofenil)-2-furanil)-3-bromopropilsulfonamida; N-(3,4-dihidroxi-5-(2,6-diclorofenil)-2-furanil)-1,1-dióxido-
 isotiazolidina; N-metil-N'-(3,4-dihidroxi-5-(2,6-diclorofenil)-2-furanil)etanosulfonamida; N-(3-acetoxi-4-hidroxi-5-(2,6-
 diclorofenil)-2-furanil)metanosulfonamida; N-(3-acetoxi-4-hidroxi-5-(2,6-diclorofenil)-2-furanil)etanosulfonamida; N-(3-
 acetoxi-4-hidroxi-5-(2,6-diclorofenil)-2-furanil)benzenosulfonamida; N-(3-acetoxi-4-hidroxi-5-(2,6-diclorofenil)-2-
 15 furanil)-acetamida; N-(3-acetoxi-4-hidroxi-5-(2,6- diclorofenil)-2-furanil)-carbámico, etil éster; N-(3-acetoxi-4-hidroxi-5-
 (2,6-diclorofenil)-2-furanil)benzamida; N-(3-acetoxi-4-hidroxi-5-(2,6-diclorofenil)-2-furanil)-4-bromobutanamida; N-(3-
 acetoxi-4-hidroxi-5-(2,6-diclorofenil)-2-furanil)-2-pirrolidinona; N-(3-acetoxi-4-hidroxi-5-(2,6-diclorofenil)-2-
 furanil)succinimida; N-(3-acetoxi-4-hidroxi-5-(2,6-diclorofenil)-2-furanil)-3-bromopropilsulfonamida; N-(3-acetoxi-4-
 hidroxi-5-(2,6-diclorofenil)-2-furanil)-1,1-dióxido-isotiazolidina; N-metil-N'-(3-acetoxi-4-hidroxi-5-(2,6-diclorofenil)-2-
 20 furanil)etanosulfonamida; 2-(2,6-diclorofenil)-2-metil-4-trimetilsililoxi-5-amino-3(2H)-furanona; 2-(2,6-diclorofenil)-2-
 metil-4-hidroxi-5-amino-3(2H)-furanona; N-(2-(2,6-diclorofenil)-2-metil-4-hidroxi-3(2H)-furanon-5-il)-
 metanosulfonamida; N-(2-(2,6-diclorofenil)-2-metil-4-hidroxi-3(2H)-furanon-5-il)-etanosulfonamida; N-(2-(2,6-
 diclorofenil)-2-metil-4-hidroxi-3(2H)-furanon-5-il)-benzenosulfonamida; N-(2-(2,6-diclorofenil)-2-metil-4-hidroxi-3(2H)-
 furanon-5-il)-acetamida; ácido N-(2-(2,6-diclorofenil)-2-metil-4-hidroxi-3(2H)-furanon-5-il)-carbámico, etil éster; N-(2-
 25 (2,6-diclorofenil)-2-metil-4-hidroxi-3(2H)-furanon-5-il)-benzamida; N-(2-(2,6-diclorofenil)-2-metil-4-hidroxi-3(2H)-
 furanon-5-il)-4-bromobutanamida; N-(2-(2,6-diclorofenil)-2-metil-4-hidroxi-3(2H)-furanon-5-il)-2-pirrolidinona; N-(2-
 (2,6-diclorofenil)-2-metil-4-hidroxi-3(2H)-furanon-5-il)-succinimida; N-(2-(2,6-diclorofenil)-2-metil-4-hidroxi-3(2H)-
 furanon-5-il)-3-bromopropilsulfonamida; N-(2-(2,6-diclorofenil)-2-metil-4-hidroxi-3(2H)-furanon-5-il)-1,1-dióxido-
 isotiazolidina; N-metil-N'-(2-(2,6-diclorofenil)-2-metil-4-hidroxi-3(2H)-furanon-5-il)-etanosulfonamida; 2-(2,6-
 diclorofenil)-2-metil-4-acetoxi-5-amino-3(2H)-furanona; N-(2-(2,6-diclorofenil)-2-metil-4-acetoxi-3(2H)-furanon-5-il)-
 30 metanosulfonamida; N-(2-(2,6-diclorofenil)-2-metil-4-acetoxi-3(2H)-furanon-5-il)-etanosulfonamida; N-(2-(2,6-
 diclorofenil)-2-metil-4-acetoxi-3(2H)-furanon-5-il)-benzenosulfonamida; N-(2-(2,6-diclorofenil)-2-metil-4-acetoxi-3(2H)-
 furanon-5-il)-acetamida; ácido N-(2-(2,6-diclorofenil)-2-metil-4-acetoxi-3(2H)-furanon-5-il)-carbámico, etil éster; N-(2-
 (2,6-diclorofenil)-2-metil-4-acetoxi-3(2H)-furanon-5-il)-benzamida; N-(2-(2,6-diclorofenil)-2-metil-4-acetoxi-3(2H)-
 furanon-5-il)-4-bromobutanamida; N-(2-(2,6-diclorofenil)-2-metil-4-acetoxi-3(2H)-furanon-5-il)-2-pirrolidinona; N-(2-
 35 (2,6-diclorofenil)-2-metil-4-acetoxi-3(2H)-furanon-5-il)-succinimida; N-(2-(2,6-diclorofenil)-2-metil-4-acetoxi-3(2H)-
 furanon-5-il)-3-bromopropilsulfonamida; N-(2-(2,6-diclorofenil)-2-metil-4-acetoxi-3(2H)-furanon-5-il)-1,1-dióxido-
 isotiazolidina; N-metil-N'-(2-(2,6-diclorofenil)-2-metil-4-acetoxi-3(2H)-furanon-5-il)-etanosulfonamida; 2-(3,4-
 diclorofenil)-5-amino-4-hidroxi-3(2H)-furanona; 2-(3,4-diclorofenil)-4-(acetoxi)-5-amino-3(2H)-furanona; 2-(3,4-
 diclorofenil)-4-[[fenilsulfonil]oxi]-5-amino-3(2H)-furanona; N-(3,4-dihidroxi-5-(3,4-diclorofenil)-2-
 40 furanil)metanosulfonamida; N-(3,4-dihidroxi-5-(3,4-diclorofenil)-2-furanil)etanosulfonamida; N-(3,4-dihidroxi-5-(3,4-
 diclorofenil)-2-furanil)benzenosulfonamida; N-(3,4-dihidroxi-5-(3,4-diclorofenil)-2-furanil)acetamida; ácido N-(3,4-
 dihidroxi-5-(3,4-diclorofenil)-2-furanil)-carbámico, etil éster; N-(3,4-dihidroxi-5-(3,4-diclorofenil)-2-furanil)benzamida; N-
 (3-trimetilsililoxi-4-hidroxi-5-(3,4-diclorofenil)-2-furanil)-4-bromobutanamida; N-(3,4-dihidroxi-5-(3,4-diclorofenil)-2-
 furanil)-2-pirrolidinona; N-(3,4-dihidroxi-5-(3,4-diclorofenil)-2-furanil)succinimida; N-(3-trimetilsililoxi-4-hidroxi-5-(3,4-
 45 diclorofenil)-2-furanil)-3-bromopropilsulfonamida; N-(3,4-dihidroxi-5-(3,4-diclorofenil)-2-furanil)-1,1-dióxido-
 isotiazolidina; N-metil-N'-(3,4-dihidroxi-5-(3,4-diclorofenil)-2-furanil)etanosulfonamida; N-(3-acetoxi-4-hidroxi-5-(3,4-
 diclorofenil)-2-furanil)metanosulfonamida; N-(3-acetoxi-4-hidroxi-5-(3,4-diclorofenil)-2-furanil)etanosulfonamida; N-(3-
 acetoxi-4-hidroxi-5-(3,4-diclorofenil)-2-furanil)benzenosulfonamida; N-(3-acetoxi-4-hidroxi-5-(3,4-diclorofenil)-2-
 furanil)-acetamida; ácido N-(3-acetoxi-4-hidroxi-5-(3,4- diclorofenil)-2-furanil)-carbámico, etil éster; N-(3-acetoxi-4-
 50 hidroxi-5-(3,4-diclorofenil)-2-furanil)benzamida; N-(3-acetoxi-4-hidroxi-5-(3,4-diclorofenil)-2-furanil)-4-
 bromobutanamida; N-(3-acetoxi-4-hidroxi-5-(3,4-diclorofenil)-2-furanil)-2-pirrolidinona; N-(3-acetoxi-4-hidroxi-5-(3,4-
 diclorofenil)-2-furanil)succinimida; N-(3-acetoxi-4-hidroxi-5-(3,4-diclorofenil)-2-furanil)-3-bromopropilsulfonamida; N-
 (3-acetoxi-4-hidroxi-5-(3,4-diclorofenil)-2-furanil)-1,1-dióxido-isotiazolidina; N-metil-N'-(3-acetoxi-4-hidroxi-5-(3,4-
 diclorofenil)-2-furanil)etanosulfonamida; 2-(3,4-diclorofenil)-2-metil-4-trimetilsililoxi-5-amino-3(2H)-furanona; 2-(3,4-
 55 diclorofenil)-2-metil-4-hidroxi-5-amino-3(2H)-furanona; N-(2-(3,4-diclorofenil)-2-metil-4-hidroxi-3(2H)-furanon-5-il)-
 metanosulfonamida; N-(2-(3,4-diclorofenil)-2-metil-4-hidroxi-3(2H)-furanon-5-il)-etanosulfonamida; N-(2-(3,4-
 diclorofenil)-2-metil-4-hidroxi-3(2H)-furanon-5-il)-benzenosulfonamida; N-(2-(3,4-diclorofenil)-2-metil-4-hidroxi-3(2H)-
 furanon-5-il)-acetamida; ácido N-(2-(3,4-diclorofenil)-2-metil-4-hidroxi-3(2H)-furanon-5-il)-carbámico, etil éster; N-(2-
 (3,4-diclorofenil)-2-metil-4-hidroxi-3(2H)-furanon-5-il)-benzamida; N-(2-(3,4-diclorofenil)-2-metil-4-hidroxi-3(2H)-
 60 furanon-5-il)-4-bromobutanamida; N-(2-(3,4-diclorofenil)-2-metil-4-hidroxi-3(2H)-furanon-5-il)-2-pirrolidinona; N-(2-
 (3,4-diclorofenil)-2-metil-4-hidroxi-3(2H)-furanon-5-il)-succinimida; N-(2-(3,4-diclorofenil)-2-metil-4-hidroxi-3(2H)-
 furanon-5-il)-3-bromopropilsulfonamida; N-(2-(3,4-diclorofenil)-2-metil-4-hidroxi-3(2H)-furanon-5-il)-1,1-dióxido-
 isotiazolidina; N-metil-N'-(2-(3,4-diclorofenil)-2-metil-4-hidroxi-3(2H)-furanon-5-il)-etanosulfonamida; 2-(3,4-
 diclorofenil)-2-metil-4-acetoxi-5-amino-3(2H)-furanona; N-(2-(3,4-diclorofenil)-2-metil-4-acetoxi-3(2H)-furanon-5-il)-
 65 metanosulfonamida; N-(2-(3,4-diclorofenil)-2-metil-4-acetoxi-3(2H)-furanon-5-il)-etanosulfonamida; N-(2-(3,4-
 diclorofenil)-2-metil-4-acetoxi-3(2H)-furanon-5-il)-benzenosulfonamida; N-(2-(3,4-diclorofenil)-2-metil-4-acetoxi-3(2H)-

amino-4-hidroxi-3(2H)-furanona; 2-(2-tiazolil)-4-(acetoxi)-5-amino-3(2H)-furanona; 2-(2-tiazolil)-4- [[fenilsulfonil]oxi]-5-amino-3(2H)-furanona; N-(3,4-dihidroxi-5-(2-tiazolil)-2-furanil)metanosulfonamida; N-(3,4-dihidroxi-5-(2-tiazolil)-2-furanil)etanosulfonamida; N-(3,4-dihidroxi-5-(2-tiazolil)-2-furanil)benzenosulfonamida; N-(3,4-dihidroxi-5-(2-tiazolil)-2-furanil)acetamida; ácido N-(3,4-dihidroxi-5-(2-tiazolil)-2-furanil)-carbámico, etil éster; N-(3,4-dihidroxi-5-(2-tiazolil)-2-furanil)benzamida; N-(3-trimetilsililoxi-4-hidroxi-5-(2-tiazolil)-2-furanil)-4-bromobutanamida; N-(3,4-dihidroxi-5-(2-tiazolil)-2-furanil)-2-pirrolidinona; N-(3,4-dihidroxi-5-(2-tiazolil)-2-furanil)succinimida; N-(3-trimetilsililoxi-4-hidroxi-5-(2-tiazolil)-2-furanil)-3-bromopropilsulfonamida; N-(3,4-dihidroxi-5-(2-tiazolil)-2-furanil)-1,1-dióxido-isotiazolidina; N-metil-N'-(3,4-dihidroxi-5-(2-tiazolil)-2-furanil)etanosulfonamida; N-(3-acetoxi-4-hidroxi-5-(2-tiazolil)-2-furanil)metanosulfonamida; N-(3-acetoxi-4-hidroxi-5-(2-tiazolil)-2-furanil)etanosulfonamida; N-(3-acetoxi-4-hidroxi-5-(2-tiazolil)-2-furanil)benzenosulfonamida; N-(3-acetoxi-4-hidroxi-5-(2-tiazolil)-2-furanil)acetamida; ácido N-(3-acetoxi-4-hidroxi-5-(2-tiazolil)-2-furanil)-carbámico, etil éster; N-(3-acetoxi-4-hidroxi-5-(2-tiazolil)-2-furanil)benzamida; N-(3-acetoxi-4-hidroxi-5-(2-tiazolil)-2-furanil)-4-bromobutanamida; N-(3-acetoxi-4-hidroxi-5-(2-tiazolil)-2-furanil)-2-pirrolidinona; N-(3-acetoxi-4-hidroxi-5-(2-tiazolil)-2-furanil)succinimida; N-(3-acetoxi-4-hidroxi-5-(2-tiazolil)-2-furanil)-3-bromopropilsulfonamida; N-(3-acetoxi-4-hidroxi-5-(2-tiazolil)-2-furanil)-1,1-dióxido-isotiazolidina; N-metil-N'-(3-acetoxi-4-hidroxi-5-(2-tiazolil)-2-furanil)etanosulfonamida; 2-(2-tiazolil)-2-metil-4-hidroxi-5-amino-3(2H)-furanona; N-(2-(2-tiazolil)-2-metil-4-hidroxi-3(2H)-furanon-5-il)-metanosulfonamida; N-(2-(2-tiazolil)-2-metil-4-hidroxi-3(2H)-furanon-5-il)-etanosulfonamida; N-(2-(2-tiazolil)-2-metil-4-hidroxi-3(2H)-furanon-5-il)-benzenosulfonamida; N-(2-(2-tiazolil)-2-metil-4-hidroxi-3(2H)-furanon-5-il)-acetamida; ácido N-(2-(2-tiazolil)-2-metil-4-hidroxi-3(2H)-furanon-5-il)-carbámico, etil éster; N-(2-(2-tiazolil)-2-metil-4-hidroxi-3(2H)-furanon-5-il)-benzamida; N-(2-(2-tiazolil)-2-metil-4-hidroxi-3(2H)-furanon-5-il)-4-bromobutanamida; N-(2-(2-tiazolil)-2-metil-4-hidroxi-3(2H)-furanon-5-il)-2-pirrolidinona; N-(2-(2-tiazolil)-2-metil-4-hidroxi-3(2H)-furanon-5-il)-succinimida; N-(2-(2-tiazolil)-2-metil-4-hidroxi-3(2H)-furanon-5-il)-3-bromopropilsulfonamida; N-(2-(2-tiazolil)-2-metil-4-hidroxi-3(2H)-furanon-5-il)-1,1-dióxido-isotiazolidina; N-metil-N'-(2-(2-tiazolil)-2-metil-4-hidroxi-3(2H)-furanon-5-il)-etanosulfonamida; 2-(2-tiazolil)-2-metil-4-acetoxi-5-amino-3(2H)-furanona; N-(2-(2-tiazolil)-2-metil-4-acetoxi-3(2H)-furanon-5-il)-metanosulfonamida; N-(2-(2-tiazolil)-2-metil-4-acetoxi-3(2H)-furanon-5-il)-etanosulfonamida; N-(2-(2-tiazolil)-2-metil-4-acetoxi-3(2H)-furanon-5-il)-benzenosulfonamida; N-(2-(2-tiazolil)-2-metil-4-acetoxi-3(2H)-furanon-5-il)-acetamida; ácido N-(2-(2-tiazolil)-2-metil-4-acetoxi-3(2H)-furanon-5-il)-carbámico, etil éster; N-(2-(2-tiazolil)-2-metil-4-acetoxi-3(2H)-furanon-5-il)-benzamida; N-(2-(2-tiazolil)-2-metil-4-acetoxi-3(2H)-furanon-5-il)-4-bromobutanamida; N-(2-(2-tiazolil)-2-metil-4-acetoxi-3(2H)-furanon-5-il)-2-pirrolidinona; N-(2-(2-tiazolil)-2-metil-4-acetoxi-3(2H)-furanon-5-il)-3-bromopropilsulfonamida; N-(2-(2-tiazolil)-2-metil-4-acetoxi-3(2H)-furanon-5-il)-1,1-dióxido-isotiazolidina; N-metil-N'-(2-(2-tiazolil)-2-metil-4-acetoxi-3(2H)-furanon-5-il)-etanosulfonamida; 2-(1-naftil)-5-amino-4-hidroxi-3(2H)-furanona; 2-(1-naftil)-4-(acetoxi)-5-amino-3(2H)-furanona; 2-(1-naftil)-4-[[fenilsulfonil]oxi]-5-amino-3(2H)-furanona; N-(3,4-dihidroxi-5-(1-naftil)-2-furanil)metanosulfonamida; N-(3,4-dihidroxi-5-(1-naftil)-2-furanil)etanosulfonamida; N-(3,4-dihidroxi-5-(1-naftil)-2-furanil)benzenosulfonamida; N-(3,4-dihidroxi-5-(1-naftil)-2-furanil)acetamida; ácido N-(3,4-dihidroxi-5-(1-naftil)-2-furanil)-carbámico, etil éster; N-(3,4-dihidroxi-5-(1-naftil)-2-furanil)benzamida; N-(3-trimetilsililoxi-4-hidroxi-5-(1-naftil)-2-furanil)-4-bromobutanamida; N-(3,4-dihidroxi-5-(1-naftil)-2-furanil)-2-pirrolidinona; N-(3,4-dihidroxi-5-(1-naftil)-2-furanil)succinimida; N-(3-trimetilsililoxi-4-hidroxi-5-(1-naftil)-2-furanil)-3-bromopropilsulfonamida; N-(3,4-dihidroxi-5-(1-naftil)-2-furanil)-1,1-dióxido-isotiazolidina; N-metil-N'-(3,4-dihidroxi-5-(1-naftil)-2-furanil)etanosulfonamida; N-(3-acetoxi-4-hidroxi-5-(1-naftil)-2-furanil)metanosulfonamida; N-(3-acetoxi-4-hidroxi-5-(1-naftil)-2-furanil)etanosulfonamida; N-(3-acetoxi-4-hidroxi-5-(1-naftil)-2-furanil)benzenosulfonamida; N-(3-acetoxi-4-hidroxi-5-(1-naftil)-2-furanil)acetamida; ácido N-(3-acetoxi-4-hidroxi-5-(1-naftil)-2-furanil)-carbámico, etil éster; N-(3-acetoxi-4-hidroxi-5-(1-naftil)-2-furanil)benzamida; N-(3-acetoxi-4-hidroxi-5-(1-naftil)-2-furanil)-4-bromobutanamida; N-(3-acetoxi-4-hidroxi-5-(1-naftil)-2-furanil)-2-pirrolidinona; N-(3-acetoxi-4-hidroxi-5-(1-naftil)-2-furanil)succinimida; N-(3-acetoxi-4-hidroxi-5-(1-naftil)-2-furanil)-3-bromopropilsulfonamida; N-(3-acetoxi-4-hidroxi-5-(1-naftil)-2-furanil)-1,1-dióxido-isotiazolidina; N-metil-N'-(3-acetoxi-4-hidroxi-5-(1-naftil)-2-furanil)etanosulfonamida; 2-(1-naftil)-2-metil-4-trimetilsililoxi-5-amino-3(2H)-furanona; 2-(1-naftil)-2-metil-4-hidroxi-5-amino-3(2H)-furanona; N-(2-(1-naftil)-2-metil-4-hidroxi-3(2H)-furanon-5-il)-metanosulfonamida; N-(2-(1-naftil)-2-metil-4-hidroxi-3(2H)-furanon-5-il)-etanosulfonamida; N-(2-(1-naftil)-2-metil-4-hidroxi-3(2H)-furanon-5-il)-benzenosulfonamida; N-(2-(1-naftil)-2-metil-4-hidroxi-3(2H)-furanon-5-il)-acetamida; ácido N-(2-(1-naftil)-2-metil-4-hidroxi-3(2H)-furanon-5-il)-carbámico, etil éster; N-(2-(1-naftil)-2-metil-4-hidroxi-3(2H)-furanon-5-il)-benzamida; N-(2-(1-naftil)-2-metil-4-hidroxi-3(2H)-furanon-5-il)-4-bromobutanamida; N-(2-(1-naftil)-2-metil-4-hidroxi-3(2H)-furanon-5-il)-2-pirrolidinona; N-(2-(1-naftil)-2-metil-4-hidroxi-3(2H)-furanon-5-il)-succinimida; N-(2-(1-naftil)-2-metil-4-hidroxi-3(2H)-furanon-5-il)-3-bromopropilsulfonamida; N-(2-(1-naftil)-2-metil-4-hidroxi-3(2H)-furanon-5-il)-1,1-dióxido-isotiazolidina; N-metil-N'-(2-(1-naftil)-2-metil-4-hidroxi-3(2H)-furanon-5-il)-etanosulfonamida; 2-(2-naftil)-5-amino-4-hidroxi-3(2H)-furanona; 2-(2-naftil)-4-(acetoxi)-5-amino-3(2H)-furanona; 2-(2-naftil)-4-[[fenilsulfonil]oxi]-5-amino-3(2H)-furanona; N-(3,4-dihidroxi-5-(2-naftil)-2-furanil)metanosulfonamida; N-(3,4-dihidroxi-5-(2-naftil)-2-furanil)etanosulfonamida; N-(3,4-dihidroxi-5-(2-naftil)-2-furanil)benzenosulfonamida; N-(3,4-dihidroxi-5-(2-naftil)-2-furanil)acetamida; ácido N-(3,4-dihidroxi-5-(2-naftil)-2-furanil)-carbámico, etil éster; N-(3,4-dihidroxi-5-(2-

naftil)-2-furanil)benzamida; N-(3-trimetilsililoxi-4-hidroxi-5-(2-naftil)-2-furanil)-4-bromobutanamida; N-(3,4-dihidroxi-5-(2-naftil)-2-furanil)-2-pirrolidinona; N-(3,4-dihidroxi-5-(2-naftil)-2-furanil)succinimida; N-(3-trimetilsililoxi-4-hidroxi-5-(2-naftil)-2-furanil)-3-bromopropilsulfonamida; N-(3,4-dihidroxi-5-(2-naftil)-2-furanil)-1,1-dióxido-isotiazolidina; N-metil-N'-(3,4-dihidroxi-5-(2-naftil)-2-furanil)etanosulfonamida; N-(3-acetoxi-4-hidroxi-5-(2-naftil)-2-furanil)metanosulfonamida; N-(3-acetoxi-4-hidroxi-5-(2-naftil)-2-furanil)etanosulfonamida; N-(3-acetoxi-4-hidroxi-5-(2-naftil)-2-furanil)acetamida; ácido N-(3-acetoxi-4-hidroxi-5-(2-naftil)-2-furanil)-carbámico, etil éster; N-(3-acetoxi-4-hidroxi-5-(2-naftil)-2-furanil)benzamida; N-(3-acetoxi-4-hidroxi-5-(2-naftil)-2-furanil)-4-bromobutanamida; N-(3-acetoxi-4-hidroxi-5-(2-naftil)-2-furanil)-2-pirrolidinona; N-(3-acetoxi-4-hidroxi-5-(2-naftil)-2-furanil)succinimida; N-(3-acetoxi-4-hidroxi-5-(2-naftil)-2-furanil)-3-bromopropilsulfonamida; N-(3-acetoxi-4-hidroxi-5-(2-naftil)-2-furanil)-1,1-dióxido-isotiazolidina; N-metil-N'-(3-acetoxi-4-hidroxi-5-(2-naftil)-2-furanil)etanosulfonamida; 2-(2-naftil)-2-metil-4-trimetilsililoxi-5-amino-3(2H)-furanona; 2-(2-naftil)-2-metil-4-hidroxi-5-amino-3(2H)-furanona; N-(2-(2-naftil)-2-metil-4-hidroxi-3(2H)-furanon-5-il)-metanosulfonamida; N-(2-(2-naftil)-2-metil-4-hidroxi-3(2H)-furanon-5-il)-etanosulfonamida; N-(2-(2-naftil)-2-metil-4-hidroxi-3(2H)-furanon-5-il)-acetamida; ácido N-(2-(2-naftil)-2-metil-4-hidroxi-3(2H)-furanon-5-il)-carbámico, etil éster; N-(2-(2-naftil)-2-metil-4-hidroxi-3(2H)-furanon-5-il)-benzamida; N-(2-(2-naftil)-2-metil-4-hidroxi-3(2H)-furanon-5-il)-4-bromobutanamida; N-(2-(2-naftil)-2-metil-4-hidroxi-3(2H)-furanon-5-il)-2-pirrolidinona; N-(2-(2-naftil)-2-metil-4-hidroxi-3(2H)-furanon-5-il)-succinimida; N-(2-(2-naftil)-2-metil-4-hidroxi-3(2H)-furanon-5-il)-3-bromopropilsulfonamida; N-(2-(2-naftil)-2-metil-4-hidroxi-3(2H)-furanon-5-il)-1,1-dióxido-isotiazolidina; N-metil-N'-(2-(2-naftil)-2-metil-4-hidroxi-3(2H)-furanon-5-il)-etanosulfonamida; 2-(2-naftil)-2-metil-4-acetoxi-5-amino-3(2H)-furanona; N-(2-(2-naftil)-2-metil-4-acetoxi-3(2H)-furanon-5-il)-metanosulfonamida; N-(2-(2-naftil)-2-metil-4-acetoxi-3(2H)-furanon-5-il)-etanosulfonamida; N-(2-(2-naftil)-2-metil-4-acetoxi-3(2H)-furanon-5-il)-acetamida; ácido N-(2-(2-naftil)-2-metil-4-acetoxi-3(2H)-furanon-5-il)-carbámico, etil éster; N-(2-(2-naftil)-2-metil-4-acetoxi-3(2H)-furanon-5-il)-benzamida; N-(2-(2-naftil)-2-metil-4-acetoxi-3(2H)-furanon-5-il)-4-bromobutanamida; N-(2-(2-naftil)-2-metil-4-acetoxi-3(2H)-furanon-5-il)-2-pirrolidinona; N-(2-(2-naftil)-2-metil-4-acetoxi-3(2H)-furanon-5-il)-succinimida; N-(2-(2-naftil)-2-metil-4-acetoxi-3(2H)-furanon-5-il)-3-bromopropilsulfonamida; N-(2-(2-naftil)-2-metil-4-acetoxi-3(2H)-furanon-5-il)-1,1-dióxido-isotiazolidina; N-metil-N'-(2-(2-naftil)-2-metil-4-acetoxi-3(2H)-furanon-5-il)-etanosulfonamida; 2-(2-piridil)-5-amino-4-hidroxi-3(2H)-furanona; 2-(2-piridil)-4-(acetoxi)-5-amino-3(2H)-furanona; 2-(2-piridil)-4-[[fenilsulfonil]oxi]-5-amino-3(2H)-furanona; N-(3,4-dihidroxi-5-(2-piridil)-2-furanil)metanosulfonamida; N-(3,4-dihidroxi-5-(2-piridil)-2-furanil)etanosulfonamida; N-(3,4-dihidroxi-5-(2-piridil)-2-furanil)acetamida; ácido N-(3,4-dihidroxi-5-(2-piridil)-2-furanil)-carbámico, etil éster; N-(3,4-dihidroxi-5-(2-piridil)-2-furanil)benzamida; N-(3-trimetilsililoxi-4-hidroxi-5-(2-piridil)-2-furanil)-4-bromobutanamida; N-(3,4-dihidroxi-5-(2-piridil)-2-furanil)-2-pirrolidinona; N-(3,4-dihidroxi-5-(2-piridil)-2-furanil)succinimida; N-(3-trimetilsililoxi-4-hidroxi-5-(2-piridil)-2-furanil)-3-bromopropilsulfonamida; N-(3,4-dihidroxi-5-(2-piridil)-2-furanil)-1,1-dióxido-isotiazolidina; N-metil-N'-(3,4-dihidroxi-5-(2-piridil)-2-furanil)etanosulfonamida; N-(3-acetoxi-4-hidroxi-5-(2-piridil)-2-furanil)metanosulfonamida; N-(3-acetoxi-4-hidroxi-5-(2-piridil)-2-furanil)etanosulfonamida; N-(3-acetoxi-4-hidroxi-5-(2-piridil)-2-furanil)acetamida; ácido N-(3-acetoxi-4-hidroxi-5-(2-piridil)-2-furanil)-carbámico, etil éster; N-(3-acetoxi-4-hidroxi-5-(2-piridil)-2-furanil)benzamida; N-(3-acetoxi-4-hidroxi-5-(2-piridil)-2-furanil)-4-bromobutanamida; N-(3-acetoxi-4-hidroxi-5-(2-piridil)-2-furanil)-2-pirrolidinona; N-(3-acetoxi-4-hidroxi-5-(2-piridil)-2-furanil)succinimida; N-(3-acetoxi-4-hidroxi-5-(2-piridil)-2-furanil)-3-bromopropilsulfonamida; N-(3-acetoxi-4-hidroxi-5-(2-piridil)-2-furanil)-1,1-dióxido-isotiazolidina; N-metil-N'-(3-acetoxi-4-hidroxi-5-(2-piridil)-2-furanil)etanosulfonamida; 2-(2-piridil)-2-metil-4-trimetilsililoxi-5-amino-3(2H)-furanona; 2-(2-piridil)-2-metil-4-hidroxi-5-amino-3(2H)-furanona; N-(2-(2-piridil)-2-metil-4-hidroxi-3(2H)-furanon-5-il)-metanosulfonamida; N-(2-(2-piridil)-2-metil-4-hidroxi-3(2H)-furanon-5-il)-etanosulfonamida; N-(2-(2-piridil)-2-metil-4-hidroxi-3(2H)-furanon-5-il)-acetamida; ácido N-(2-(2-piridil)-2-metil-4-hidroxi-3(2H)-furanon-5-il)-carbámico, etil éster; N-(2-(2-piridil)-2-metil-4-hidroxi-3(2H)-furanon-5-il)-benzamida; N-(2-(2-piridil)-2-metil-4-hidroxi-3(2H)-furanon-5-il)-4-bromobutanamida; N-(2-(2-piridil)-2-metil-4-hidroxi-3(2H)-furanon-5-il)-2-pirrolidinona; N-(2-(2-piridil)-2-metil-4-hidroxi-3(2H)-furanon-5-il)-succinimida; N-(2-(2-piridil)-2-metil-4-hidroxi-3(2H)-furanon-5-il)-3-bromopropilsulfonamida; N-(2-(2-piridil)-2-metil-4-hidroxi-3(2H)-furanon-5-il)-1,1-dióxido-isotiazolidina; N-metil-N'-(2-(2-piridil)-2-metil-4-hidroxi-3(2H)-furanon-5-il)-etanosulfonamida; 2-(2-piridil)-5-amino-4-hidroxi-3(2H)-furanona; 2-(3-piridil)-4-(acetoxi)-5-amino-3(2H)-furanona; 2-(3-piridil)-4-[[fenilsulfonil]oxi]-5-amino-3(2H)-furanona; N-(3,4-dihidroxi-5-(3-piridil)-2-furanil)metanosulfonamida; N-(3,4-dihidroxi-5-(3-piridil)-2-furanil)etanosulfonamida; N-(3,4-dihidroxi-5-(3-piridil)-2-furanil)acetamida; ácido N-(3,4-dihidroxi-5-(3-piridil)-2-furanil)-carbámico, etil éster; N-(3,4-dihidroxi-5-(3-piridil)-2-furanil)benzamida; N-(3-trimetilsililoxi-4-hidroxi-5-(3-piridil)-2-furanil)-4-bromobutanamida; N-(3,4-dihidroxi-5-(3-piridil)-2-furanil)-2-pirrolidinona; N-(3,4-dihidroxi-5-(3-piridil)-2-furanil)succinimida; N-(3-trimetilsililoxi-4-hidroxi-5-(3-piridil)-2-furanil)-3-bromopropilsulfonamida; N-(3,4-dihidroxi-5-(3-piridil)-2-furanil)-1,1-dióxido-isotiazolidina; N-metil-N'-(3,4-dihidroxi-5-(3-piridil)-2-furanil)etanosulfonamida; N-(3-acetoxi-4-hidroxi-5-(3-piridil)-2-furanil)metanosulfonamida; N-

5 pirrolidinona; N-(3-acetoxi-4-hidroxi-5-(4-quinolinil)-2-furanil)succinimida; N-(3-acetoxi-4-hidroxi-5-(4-quinolinil)-2-furanil)-3-bromopropilsulfonamida; N-(3-acetoxi-4-hidroxi-5-(4-quinolinil)-2-furanil)-1,1-dióxido-isotiazolidina; N-metil-N'-(3-acetoxi-4-hidroxi-5-(4-quinolinil)-2-furanil)etanosulfonamida; 2-(4-quinolinil)-2-metil-4-trimetilsililoxi-5-amino-3(2H)-furanona; 2-(4-quinolinil)-2-metil-4-hidroxi-5-amino-3(2H)-furanona; N-(2-(4-quinolinil)-2-metil-4-hidroxi-3(2H)-furanon-5-il)-metanosulfonamida; N-(2-(4-quinolinil)-2-metil-4-hidroxi-3(2H)-furanon-5-il)-etanosulfonamida; N-(2-(4-quinolinil)-2-metil-4-hidroxi-3(2H)-furanon-5-il)-bencenosulfonamida; N-(2-(4-quinolinil)-2-metil-4-hidroxi-3(2H)-furanon-5-il)-acetamida; ácido N-(2-(4-quinolinil)-2-metil-4-hidroxi-3(2H)-furanon-5-il)-carbámico, etil éster; N-(2-(4-quinolinil)-2-metil-4-hidroxi-3(2H)-furanon-5-il)-benzamida; N-(2-(4-quinolinil)-2-metil-4-hidroxi-3(2H)-furanon-5-il)-4-bromobutanamida; N-(2-(4-quinolinil)-2-metil-4-hidroxi-3(2H)-furanon-5-il)-2-pirrolidinona; N-(2-(4-quinolinil)-2-metil-4-hidroxi-3(2H)-furanon-5-il)-succinimida; N-(2-(4-quinolinil)-2-metil-4-hidroxi-3(2H)-furanon-5-il)-3-bromopropilsulfonamida; N-(2-(4-quinolinil)-2-metil-4-hidroxi-3(2H)-furanon-5-il)-1,1-dióxido-isotiazolidina; N-metil-N'-(2-(4-quinolinil)-2-metil-4-hidroxi-3(2H)-furanon-5-il)-etanosulfonamida; 2-(4-quinolinil)-2-metil-4-acetoxi-5-amino-3(2H)-furanona; N-(2-(4-quinolinil)-2-metil-4-acetoxi-3(2H)-furanon-5-il)-metanosulfonamida; N-(2-(4-quinolinil)-2-metil-4-acetoxi-3(2H)-furanon-5-il)-etanosulfonamida; N-(2-(4-quinolinil)-2-metil-4-acetoxi-3(2H)-furanon-5-il)-acetamida; ácido N-(2-(4-quinolinil)-2-metil-4-acetoxi-3(2H)-furanon-5-il)-carbámico, etil éster; N-(2-(4-quinolinil)-2-metil-4-acetoxi-3(2H)-furanon-5-il)-benzamida; N-(2-(4-quinolinil)-2-metil-4-acetoxi-3(2H)-furanon-5-il)-4-bromobutanamida; N-(2-(4-quinolinil)-2-metil-4-acetoxi-3(2H)-furanon-5-il)-2-pirrolidinona; N-(2-(4-quinolinil)-2-metil-4-acetoxi-3(2H)-furanon-5-il)-succinimida; N-(2-(4-quinolinil)-2-metil-4-acetoxi-3(2H)-furanon-5-il)-3-bromopropilsulfonamida; N-(2-(4-quinolinil)-2-metil-4-acetoxi-3(2H)-furanon-5-il)-1,1-dióxido-isotiazolidina; N-metil-N'-(2-(4-quinolinil)-2-metil-4-acetoxi-3(2H)-furanon-5-il)-etanosulfonamida.

Se describe un subconjunto de los compuestos representados por la estructura de Fórmula I que están representados por la estructura de Fórmula II:

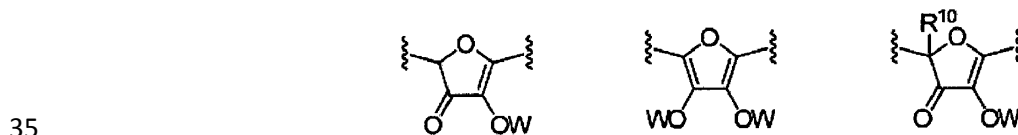


en donde Z se selecciona del grupo que consiste en C y N;

en donde R²⁰, R²¹, and R²² se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, -CN, NO₂, -NO, -NH₂, -NHR, -NRR, -C(O)R, -C(O)OH, -C(O)OR, -C(O)NH₂, -C(O)NHR, -C(O)NRR, -SOR, -SO₂R, -SO₂NH₂, -SO₂NHR, and -SO₂NR₂;

30 en donde cada R se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₅), alquilo (C₁-C₆) sustituido, alqueno (C₂-C₆), alqueno (C₂-C₆) sustituido, alquinilo (C₂-C₆), sustituido alquinilo (C₂-C₆), arilo (C₅-C₂₀), arilo (C₅-C₂₀) sustituido, arilalquilo (C₆-C₂₆), arilalquilo (C₆-C₂₆) sustituido, heteroarilo de 5-20 miembros, heteroarilo de 5-20 miembros sustituido, 6-heteroarilalquilo de 26 miembros, y heteroarilalquilo de 6-26 miembros sustituido;

en donde B se selecciona del grupo que consiste en



en donde R¹⁰ se selecciona del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₅), alquilo (C₁-C₆) sustituido, alqueno (C₂-C₆), alqueno (C₂-C₆) sustituido, alquinilo (C₂-C₆), sustituido (C₂-C₆) alquinilo, (C₅-C₂₀) arilo, sustituido (C₅-C₂₀) arilo, (C₆-C₂₆) arilalquilo, sustituido (C₆-C₂₆) arilalquilo, 5-20 miembros heteroarilo, sustituido 5-20 miembros heteroarilo, heteroarilalquilo de 6-26 miembros, y heteroarilalquilo de 6-26 miembros sustituido;

40 en donde W se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, haloalquilo, -C(O)R, -C(O)OR, -SOR, -SO₂R, -C(O)NHR, y -C(O)NR₂;

45 en donde R se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₅), alquilo (C₁-C₆) sustituido, alqueno (C₂-C₆), alqueno (C₂-C₆) sustituido, alquinilo (C₂-C₆), sustituido (C₂-C₆) alquinilo, (C₅-C₂₀) arilo, sustituido (C₅-C₂₀) arilo, (C₆-C₂₆) arilalquilo, sustituido (C₆-C₂₆) arilalquilo, 5-20 miembros heteroarilo, sustituido de 5-20 miembros heteroarilo, heteroarilalquilo de 6-26 miembros y heteroarilalquilo de 6-26 miembros sustituido;

en donde U se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁-C₅), alquilo (C₁-C₆) sustituido, alqueno (C₂-C₆), alqueno (C₂-C₆) sustituido, alquino (C₂-C₆), sustituido alquino C₂-C₆, arilo (C₅-C₂₀), arilo (C₅-C₂₀) sustituido, arilalquilo (C₆-C₂₆), arilalquilo (C₆-C₂₆) sustituido, heteroarilo de 5-20 miembros, heteroarilo de 5-20 miembros sustituido, heteroarilalquilo de 6-26 miembros, y heteroarilalquilo de 6-26 miembros sustituido;

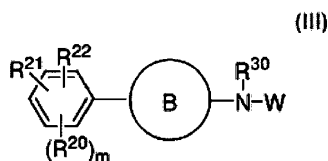
5 en donde V se selecciona del grupo que consiste en --NHSO₂R, -N(R)SO₂R, -C(O)R, -C(O)OR, -C(S)R, y -C(S)OR;

en donde tanto U como V no son hidrógeno; y

en donde U y V pueden unirse para formar un anillo no sustituido o sustituido.

Se divulga un subconjunto de los compuestos representados por la estructura de Fórmula II que están representados por la estructura de Fórmula III:

10

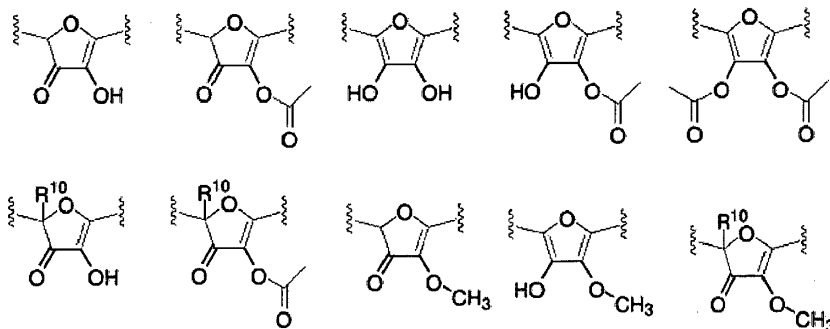


R²⁰, R²¹ y R²² se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, -NC, -CN, NO₂, -NO, -NH₂, -NHR, -NRR, -C(O)R, -C(O)OH, -C(O)OR, -C(O)NH₂, -C(O)NHR, -C(O)NRR y similares en donde cada R es independientemente alquilo (C₁-C₅), alquilo (C₁-C₆) sustituido, alqueno (C₂-C₆), alqueno (C₂-C₆) sustituido, alquino (C₂-C₆), alquino (C₂-C₆) sustituido, arilo (C₅-C₂₀), arilo (C₅-C₂₀) sustituido, arilalquilo (C₆-C₂₆), arilalquilo (C₆-C₂₆) sustituido, heteroarilo de 5-20 miembros, heteroarilo de 5-20 miembros sustituido, heteroarilalquilo de 6-26 miembros, y heteroarilalquilo de 6-26 miembros sustituido;

15

B se selecciona del grupo que consiste en

20



en donde R¹⁰ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁-C₅), alquilo (C₁-C₆) sustituido, alqueno (C₂-C₆), alqueno (C₂-C₆) sustituido, alquino (C₂-C₆), sustituido alquino C₂-C₆, arilo (C₅-C₂₀), arilo (C₅-C₂₀) sustituido, arilalquilo (C₆-C₂₆), arilalquilo (C₆-C₂₆) sustituido, heteroarilo de 5-20 miembros, heteroarilo de 5-20 miembros sustituido, heteroarilalquilo de 6-26 miembros, y heteroarilalquilo de 6-26 miembros sustituido; y

25

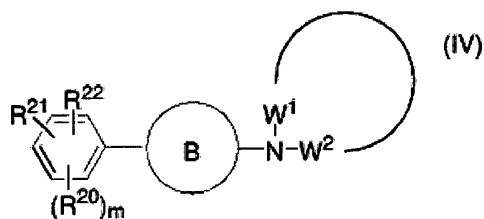
en donde R³⁰ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁-C₅), alquilo (C₁-C₆) sustituido, alqueno (C₂-C₆), alqueno (C₂-C₆) sustituido, alquino (C₂-C₆), sustituido alquino (C₂-C₆), arilo (C₅-C₂₀), arilo (C₅-C₂₀) sustituido, arilalquilo (C₆-C₂₆), arilalquilo (C₆-C₂₆) sustituido, heteroarilo de 5-20 miembros, heteroarilo de 5-20 miembros sustituido, heteroarilalquilo de 6-26 miembros, y heteroarilalquilo de 6-26 miembros sustituido; y

30

en donde W se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, haloalquilo, -C(O)R, -C(O)OR, -SOR, -SO₂R, -C(O)NHR, -C(O)NR₂ en donde R es independientemente (C₁-C₅) alquilo, sustituido (C₁-C₆) alquilo, (C₂-C₆) alqueno, sustituido alqueno (C₂-C₆), (C₂-C₆) alquino, sustituido (C₂-C₆) alquino, (C₅-C₂₀) arilo, arilo sustituido (C₅-C₂₀), arilalquilo (C₆-C₂₆), arilalquilo (C₆-C₂₆) sustituido, heteroarilo de 5-20 miembros, heteroarilo de 5-20 miembros sustituido, heteroarilalquilo de 6-26 miembros o 6-26 sustituido heteroarilalquilo de miembros.

35

Se divulga un subconjunto de los compuestos representados por la estructura de Fórmula III que están representados por la estructura de Fórmula IV:

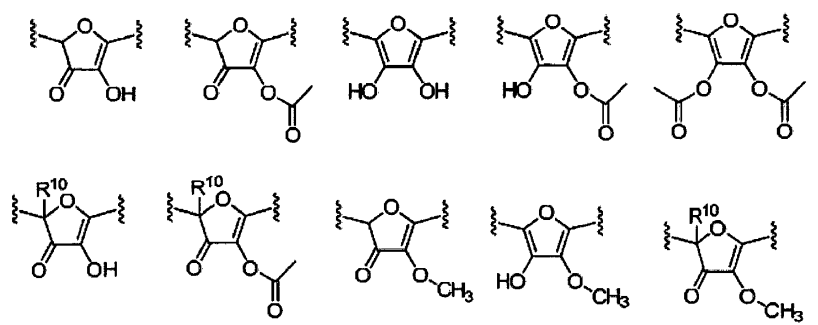


en donde R^{20} , R^{21} y R^{22} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, -CN, -NO₂, -NO, -NH₂, -NHR, -NRR, -C(O)R, -C(O)OH, -C(O)OR, -C(O)NH₂, -C(O)NHR, y -C(O)NRR;

5 en el que cada R se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₅), alquilo (C₁-C₆) sustituido, alqueno (C₂-C₆), alqueno (C₂-C₆) sustituido, alquino (C₁-C₆), sustituido alquino (C₂-C₆), arilo (C₅-C₂₀), arilo (C₅-C₂₀) sustituido, arilalquilo (C₆-C₂₆), arilalquilo (C₆-C₂₆) sustituido, heteroarilo de 5-20 miembros, heteroarilo de 5-20 miembros sustituido, heteroarilalquilo de 6-26 miembros o heteroarilalquilo de 6-26 miembros sustituido;

en donde B se selecciona del grupo que consiste en

10



15

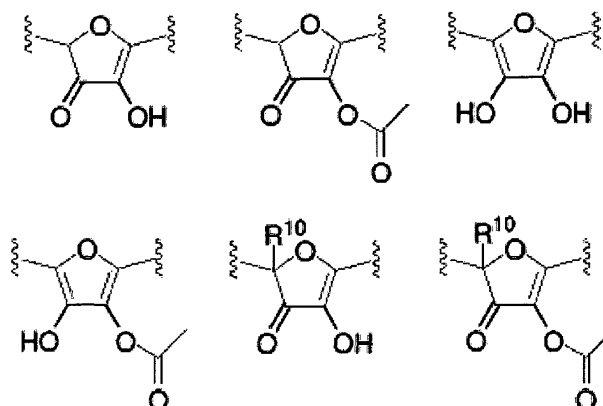
en donde R^{10} se selecciona del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₅), alquilo (C₁-C₆) sustituido, alqueno (C₂-C₆), alqueno (C₂-C₆) sustituido, alquino (C₂-C₆), sustituido (C₂-C₆) alquino, (C₅-C₂₀) arilo, sustituido (C₅-C₂₀) arilo, (C₆-C₂₆) arilalquilo, sustituido (C₆-C₂₆) arilalquilo, 5-20 miembros heteroarilo, sustituido 5-20 miembros heteroarilo, 6-26 miembros de heteroarilalquilo, y heteroarilalquilo de 6-26 miembros sustituido;

en donde W^1 y W^2 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo, haloalquilo, -C(O)R, -C(O)OR, -SOR, -SO₂R, -C(O)NHR, y -C(O)NR₂;

20

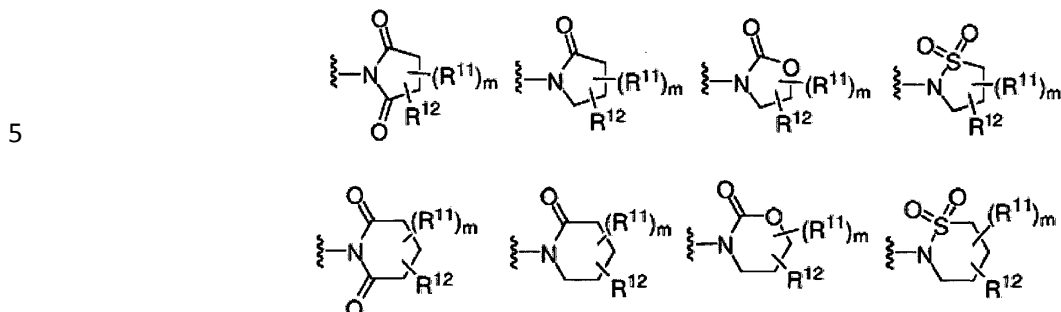
en donde R se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₅), alquilo (C₁-C₆) sustituido, alqueno (C₂-C₆), alqueno (C₂-C₆) sustituido, alquino (C₂-C₆), sustituido (C₂-C₆) alquino, (C₅-C₂₀) arilo, sustituido (C₅-C₂₀) arilo, (C₆-C₂₆) arilalquilo, sustituido (C₆-C₂₆) arilalquilo, 5-20 miembros heteroarilo, sustituido de 5-20 miembros heteroarilo, heteroarilalquilo de 6-26 miembros y heteroarilalquilo de 6-26 miembros sustituido.

Se divulga un subconjunto de los compuestos representados por la estructura de



Se divulga un subconjunto de los compuestos representados por la estructura de Fórmula IV,

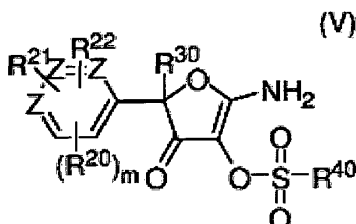
en donde W^1 y W^2 están unidos entre sí para formar un anillo sustituido o no sustituido seleccionado del grupo que consiste en



10 en donde R^{11} y R^{12} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, -OH, -F, -Cl, -Br, -I, -C(O)R, -CO₂R, -CONH₂, -CN, -SO₂R, (C₁-C₅) alquilo, alquilo (C₁-C₆) sustituido, alquenilo (C₂-C₆) sustituido, alquinilo (C₂-C₆), alquinilo (C₂-C₆) sustituido, arilo (C₅-C₂₀), arilo (C₅-C₂₀) sustituido, arilalquilo (C₆-C₂₆) y arilalquilo (C₆-C₂₆) sustituido.

Se divulga un subconjunto de los compuestos representados por la estructura de Fórmula I que están representados por la estructura de Fórmula V:

15



en donde Z se selecciona del grupo que consiste en C y N;

en donde R^{20} , R^{21} y R^{22} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, -CN, -CN, -NH₂, -NHR, -NRR, -C(O)R, -C(O)OH, -C(O)OR, -C(O)NH₂, -C(O)NHR, y -C(O)NRR;

20 en donde cada R se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₅), alquilo (C₁-C₆) sustituido, alquenilo (C₂-C₆), alquenilo (C₂-C₆) sustituido, alquinilo (C₁-C₆), sustituido alquinilo (C₂-C₆), arilo (C₅-C₂₀), arilo (C₅-C₂₀) sustituido, arilalquilo (C₆-C₂₆), arilalquilo (C₆-C₂₆) sustituido, heteroarilo de 5-20 miembros, heteroarilo de 5-20 miembros sustituido, heteroarilalquilo de 6-26 miembros, y heteroarilalquilo de 6-26 miembros sustituido;

25 en donde R^{30} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁-C₅), alquilo (C₁-C₆) sustituido, alquenilo (C₂-C₆), alquenilo (C₂-C₆) sustituido, alquinilo (C₂-C₆), sustituido alquinilo (C₂-C₆), arilo (C₅-C₂₀), arilo (C₅-C₂₀) sustituido, arilalquilo (C₆-C₂₆), arilalquilo (C₆-C₂₆) sustituido, heteroarilo de 5-20 miembros, heteroarilo de 5-20 miembros sustituido, heteroarilalquilo de 6-26 miembros, y heteroarilalquilo de 6-26 miembros sustituido; y

30 en donde R^{40} se selecciona del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₅), alquilo (C₁-C₆) sustituido, alquenilo (C₂-C₆), alquenilo (C₂-C₆) sustituido, alquinilo (C₂-C₆), sustituido (C₂-C₆) alquinilo, (C₅-C₂₀) arilo, sustituido (C₅-C₂₀) arilo, (C₆-C₂₆) arilalquilo, sustituido (C₆-C₂₆) arilalquilo, 5-20 miembros heteroarilo, sustituido 5-20 miembros heteroarilo, 6-26 miembros de heteroarilalquilo y heteroarilalquilo de 6-26 miembros sustituido.

35 Se divulga un método para modular el nivel o la actividad de al menos una prolil hidroxilasa en una célula, que comprende poner en contacto la célula con una cantidad efectiva del compuesto o sal descrito anteriormente y abarcado por cualquiera de las Fórmulas I-V. Se divulga un método en el que al menos una de dichas prolilhidroxilasas es prolil-4-hidrolasa. Se divulga un método para modular el nivel o actividad de al menos una prolil hidroxilasa en un sujeto, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una cantidad efectiva del compuesto o sal descrito anteriormente y abarcado por cualquiera de las Fórmulas I-V a dicho sujeto. Se divulga un método, en el que al menos una de dichas prolilhidroxilasas es prolil-4-hidrolasa.

Se divulgan compuestos que están representados por la Fórmula IV seleccionada del grupo que consiste en

N-(3,4-dihidroxi-5-(4-clorofenil)-2-furanil)metanosulfonamida;

N-(3,4-dihidroxi-5-(4-clorofenil)-2-furanil)etanosulfonamida;

N-(3,4-dihidroxi-5-(4-clorofenil)-2-furanil)bencenosulfonamida;

5 N-(3,4-dihidroxi-5-(4-clorofenil)-2-furanil)acetamida;

Ácido N-(3,4-dihidroxi-5-(4-clorofenil)-2-furanil)-carbámico, etil éster;

N-(3,4-dihidroxi-5-(4-clorofenil)-2-furanil)benzamida;

N-(3-trimetilsililoxi-4-hidroxi-5-(4-clorofenil)-2-furanil)-4-bromobutanamida;

N-(3,4-dihidroxi-5-(4-clorofenil)-2-furanil)-2-pirrolidinona;

10 N-(3,4-dihidroxi-5-(4-clorofenil)-2-furanil)succinimida;

N-(3-trimetilsililoxi-4-hidroxi-5-(4-clorofenil)-2-furanil)-3-bromopropilsulfonamida;

N-(3,4-dihidroxi-5-(4-clorofenil)-2-furanil)-1,1-dióxido-isotiazolidina; y

N-metil-N'-(3,4-dihidroxi-5-(4-clorofenil)-2-furanil)etanosulfonamida.

Se divulgan compuestos que están representados por la Fórmula IV seleccionada del grupo que consiste en

15 N-(3-acetoxi-4-hidroxi-5-(4-clorofenil)-2-furanil)metanosulfonamida;

N-(3-acetoxi-4-hidroxi-5-(4-clorofenil)-2-furanil)etanosulfonamida;

N-(3-acetoxi-4-hidroxi-5-(4-clorofenil)-2-furanil)bencenosulfonamida;

N-(3-acetoxi-4-hidroxi-5-(4-clorofenil)-2-furanil)acetamida;

Ácido N-(3-acetoxi-4-hidroxi-5-(4-clorofenil)-2-furanil)-carbámico, etil éster;

20 N-(3-acetoxi-4-hidroxi-5-(4-clorofenil)-2-furanil)benzamida;

N-(3-acetoxi-4-hidroxi-5-(4-clorofenil)-2-furanil)-4-bromobutanamida;

N-(3-acetoxi-4-hidroxi-5-(4-clorofenil)-2-furanil)-2-pirrolidinona;

N-(3-acetoxi-4-hidroxi-5-(4-clorofenil)-2-furanil)succinimida;

N-(3-acetoxi-4-hidroxi-5-(4-clorofenil)-2-furanil)-3-bromopropilsulfonamida;

25 N-(3-acetoxi-4-hidroxi-5-(4-clorofenil)-2-furanil)-1,1-dióxido-isotiazolidina; y

N-metil-N'-(3-acetoxi-4-hidroxi-5-(4-clorofenil)-2-furanil)etanosulfonamida.

Se divulgan compuestos que están representados por la Fórmula IV seleccionada del grupo que consiste en

2-(4-clorofenil)-2-metil-4-trimetilsililoxi-5-amino-3(2H)-furanona;

2-(4-clorofenil)-2-metil-4-hidroxi-5-amino-3(2H)-furanona;

30 N-(2-(4-clorofenil)-2-metil-4-hidroxi-3(2H)-furanon-5-il)-metanosulfonamida;

N-(2-(4-clorofenil)-2-metil-4-hidroxi-3(2H)-furanon-5-il)-etanosulfonamida;

N-(2-(4-clorofenil)-2-metil-4-hidroxi-3(2H)-furanon-5-il)-bencenosulfonamida;

N-(2-(4-clorofenil)-2-metil-4-hidroxi-3(2H)-furanon-5-il)-acetamida;

Ácido N-(2-(4-clorofenil)-2-metil-4-hidroxi-3(2H)-furanon-5-il)-carbámico, etil éster;

N-(2-(4-clorofenil)-2-metil-4-hidroxi-3(2H)-furanon-5-il)-benzamida;

5 N-(2-(4-clorofenil)-2-metil-4-hidroxi-3(2H)-furanon-5-il)-4-bromobutanamida;

N-(2-(4-clorofenil)-2-metil-4-hidroxi-3(2H)-furanon-5-il)-2-pirrolidinona;

N-(2-(4-clorofenil)-2-metil-4-hidroxi-3(2H)-furanon-5-il)-succinimida;

N-(2-(4-clorofenil)-2-metil-4-hidroxi-3(2H)-furanon-5-il)-3-bromopropilsulfonamida;

N-(2-(4-clorofenil)-2-metil-4-hidroxi-3(2H)-furanon-5-il)-1,1-dióxido-isotiazolidina; y

10 N-metil-N'-(2-(4-clorofenil)-2-metil-4-hidroxi-3(2H)-furanon-5-il)-etanosulfonamida.

Se divulgan compuestos que están representados por la Fórmula IV seleccionada del grupo que consiste en

2-(4-clorofenil)-2-metil-4-acetoxi-5-amino-3(2H)-furanona;

N-(2-(4-clorofenil)-2-metil-4-acetoxi-3(2H)-furanon-5-il)-metanosulfonamida;

N-(2-(4-clorofenil)-2-metil-4-acetoxi-3(2H)-furanon-5-il)-etanosulfonamida;

15 N-(2-(4-clorofenil)-2-metil-4-acetoxi-3(2H)-furanon-5-il)-bencenosulfonamida;

N-(2-(4-clorofenil)-2-metil-4-acetoxi-3(2H)-furanon-5-il)-acetamida;

Ácido N-(2-(4-clorofenil)-2-metil-4-acetoxi-3(2H)-furanon-5-il)-carbámico, etil éster;

N-(2-(4-clorofenil)-2-metil-4-acetoxi-3(2H)-furanon-5-il)-benzamida;

N-(2-(4-clorofenil)-2-metil-4-acetoxi-3(2H)-furanon-5-il)-4-bromobutanamida;

20 N-(2-(4-clorofenil)-2-metil-4-acetoxi-3(2H)-furanon-5-il)-2-pirrolidinona;

N-(2-(4-clorofenil)-2-metil-4-acetoxi-3(2H)-furanon-5-il)-succinimida;

N-(2-(4-clorofenil)-2-metil-4-acetoxi-3(2H)-furanon-5-il)-3-bromopropilsulfonamida;

N-(2-(4-clorofenil)-2-metil-4-acetoxi-3(2H)-furanon-5-il)-1,1-dióxido-isotiazolidina; y

N-metil-N'-(2-(4-clorofenil)-2-metil-4-acetoxi-3(2H)-furanon-5-il)-etanosulfonamida.

25 Usos terapéuticos de composiciones que comprenden compuestos de la invención

En algunos aspectos, esta invención proporciona un compuesto como se describe aquí o como se proporciona aquí, o su isómero, tautómero, sal farmacéuticamente aceptable, producto farmacéutico, polimorfo, cristal, N-óxido, hidrato, o cualquier combinación de los mismos, para usar en un método para tratar, suprimir, prevenir, reducir la gravedad, reducir el riesgo o inhibir un trastorno de la proliferación celular en un sujeto.

30 Composiciones farmacéuticas

Los aspectos relacionados de la invención se refieren a composiciones, que incluyen composiciones farmacéuticas, que comprenden los compuestos de la invención, indicados anteriormente. Un aspecto de la invención se dirige a una composición farmacéutica que comprende al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto o sal descrito anteriormente. Se divulga un método para la formulación

farmacéutica de compuestos descritos previamente para uso en aplicaciones orales e intravenosas, y en materiales implantables.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que incluye una composición farmacéutica que puede contener uno o más de los compuestos identificados anteriormente de la presente invención.

- 5 Típicamente, la composición farmacéutica de la presente invención incluirá un compuesto de la presente invención o su sal farmacéuticamente aceptable, así como un vehículo farmacéuticamente aceptable. El término "vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a cualquier adyuvante, vehículo, excipiente o estabilizador adecuado, y puede estar en forma sólida o líquida tal como, tabletas, cápsulas, polvos, soluciones, suspensiones, emulsiones o discos implantables.
- 10 Típicamente, la composición contendrá de aproximadamente 0.01 a 99 por ciento, preferiblemente de aproximadamente 20 a 75 por ciento de compuesto(s) activo(s), junto con los adyuvantes, vehículos y/o excipientes. Si bien las necesidades individuales pueden variar, la determinación de intervalos óptimos de cantidades efectivas de cada componente está dentro de la experiencia en la materia. Las dosificaciones típicas comprenden aproximadamente 0.01 a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal. Las dosificaciones preferidas comprenden
- 15 de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal. Las dosificaciones más preferidas comprenden de aproximadamente 1 a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal. El régimen de tratamiento para la administración de los compuestos de la presente invención también puede determinarse fácilmente por los expertos en la técnica. Es decir, la frecuencia de administración y el tamaño de la dosis pueden establecerse mediante una optimización rutinaria, preferiblemente mientras se minimizan los efectos secundarios.

20 Formas de dosificación

Las formas de dosificación unitaria sólidas pueden ser del tipo convencional. La forma sólida puede ser una cápsula y similares, tal como un tipo de gelatina corriente que contiene los compuestos de la presente invención y un vehículo, por ejemplo, lubricantes y cargas inertes tales como, lactosa, sacarosa o almidón de maíz. En otra realización, estos compuestos se comprimen con bases de comprimidos convencionales tales como lactosa, sacarosa o almidón de

25 maíz en combinación con aglutinantes como goma arábiga, almidón de maíz o gelatina, agentes disgregantes, tales como almidón de maíz, almidón de patata o ácido algínico y un lubricante como el ácido esteárico o el estearato de magnesio.

Las tabletas, cápsulas y similares también pueden contener un aglutinante tal como goma tragacanto, goma arábiga, almidón de maíz o gelatina; excipientes tales como fosfato dicálcico; un agente disgregante tal como almidón de maíz,

30 almidón de patata, ácido algínico; un lubricante tal como estearato de magnesio; y un agente edulcorante tal como sacarosa, lactosa o sacarina. Cuando la forma de unidad de dosificación es una cápsula, puede contener, además de los materiales del tipo anterior, un vehículo líquido tal como un aceite graso.

Recubrimientos opcionales

Otros diversos materiales pueden estar presentes como revestimientos o para modificar la forma física de la unidad de dosificación. Por ejemplo, las tabletas pueden recubrirse con goma laca, azúcar o ambos. Un jarabe puede

35 contener, además del ingrediente activo, sacarosa como agente edulcorante, metil y propilparabenos como conservantes, un colorante y aromatizantes como el sabor de cereza o naranja.

Excipientes

Para la administración terapéutica oral, estos compuestos activos pueden incorporarse con excipientes y usarse en

40 forma de comprimidos, cápsulas, elixires, suspensiones, jarabes y similares. Tales composiciones y preparaciones deberían contener al menos 0.1% de compuesto activo. El porcentaje del compuesto en estas composiciones puede, por supuesto, variarse y puede estar convenientemente entre aproximadamente el 2% y aproximadamente el 60% del peso de la unidad. La cantidad de compuesto activo en tales composiciones terapéuticamente útiles es tal que se obtendrá una dosificación adecuada. Las composiciones preferidas de acuerdo con la presente invención se preparan

45 de manera que una unidad de dosificación oral contenga entre aproximadamente 1 mg y 800 mg de compuesto activo.

Modos de administración

Los compuestos activos de la presente invención pueden administrarse por vía oral, por ejemplo, con un diluyente inerte, o con un vehículo comestible disponible, o pueden encerrarse en cápsulas de cubierta dura o blanda, o pueden comprimirse en comprimidos, o pueden incorporarse directamente con la comida de la dieta.

50 Las formas farmacéuticas adecuadas para uso inyectable incluyen soluciones o dispersiones acuosas estériles y polvos estériles para la preparación extemporánea de soluciones o dispersiones inyectables estériles. En todos los

casos, la forma debe ser estéril y debe ser fluida en la medida en que exista facilidad para inyectarse. Debe ser estable en las condiciones de fabricación y almacenamiento y debe conservarse frente a la acción contaminante de microorganismos, como bacterias y hongos. El vehículo puede ser un disolvente o medio de dispersión que contiene, por ejemplo, agua, etanol, poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol y polietilenglicol líquido), mezclas adecuadas de los mismos y aceites vegetales.

Los compuestos o composiciones farmacéuticas de la presente invención también se pueden administrar en dosificaciones inyectables mediante solución o suspensión de estos materiales en un diluyente fisiológicamente aceptable con un adyuvante, vehículo o excipiente farmacéutico. Dichos adyuvantes, vehículos y/o excipientes incluyen, pero no se limitan a, líquidos estériles, tales como agua y aceites, con o sin la adición de un agente tensioactivo y otros componentes farmacéutica y fisiológicamente aceptables. Aceites ilustrativos son aquellos de origen petrolífero, animal, vegetal o sintético, por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de soja o aceite mineral. En general, agua, solución salina, dextrosa acuosa y solución de azúcar relacionada, y glicoles, tales como propilenglicol o polietilenglicol, son vehículos líquidos preferidos, particularmente para soluciones inyectables.

Las formas farmacéuticas adecuadas para uso implantable incluyen obleas estériles de polímeros de ácido policarboxifenoxipropano sebáico (pCPP:SA), poli(ácido D, L-láctico), polihidroxibutirato, diisocianato de lisina (LDI)-glicerol poliuretano y poli(DL láctido)-co-glicolida). En todos los casos, la forma debe ser estéril y debe ser una oblea o disco de dimensiones adecuadas para la implantación quirúrgica en el cerebro. Los polímeros deben ser estables bajo las condiciones de fabricación y almacenamiento y deben conservarse frente a la acción contaminante de microorganismos, como bacterias y hongos. Las obleas deben ser biodegradables desde 24 horas hasta 6 meses.

En un aspecto, la invención proporciona compuestos y composiciones, que incluyen cualquier aspecto descrito en este documento, para usar en cualquiera de los métodos de esta invención. En un aspecto, el uso de un compuesto de esta invención o una composición que comprende el mismo, tendrá utilidad para inhibir, suprimir, potenciar o estimular una respuesta deseada en un sujeto, como entenderán los expertos en la técnica. En otra realización, las composiciones pueden comprender además ingredientes activos adicionales, cuya actividad es útil para la aplicación particular para la que se administra el compuesto de esta invención.

Composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos moduladores de la invención

Las composiciones terapéuticas típicamente deben ser estériles y estables bajo las condiciones de fabricación y almacenamiento. La composición se puede formular como una solución, microemulsión, liposoma u otra estructura ordenada adecuada para una alta concentración de fármaco. El vehículo puede ser un disolvente o medio de dispersión que contiene, por ejemplo, agua, etanol, poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol y polietilenglicol líquido, y similares), y mezclas adecuadas de los mismos. La fluidez apropiada puede mantenerse, por ejemplo, mediante el uso de un recubrimiento tal como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de la dispersión y mediante el uso de tensioactivos. En muchos casos, será preferible incluir agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares, polialcoholes tales como manitol, sorbitol o cloruro de sodio en la composición. La absorción prolongada de las composiciones inyectables puede conseguirse incluyendo en la composición un agente que retrasa la absorción, por ejemplo, sales de monoestearato y gelatina. Además, los moduladores se pueden administrar en una formulación de liberación temporal, por ejemplo en una composición 5 que incluye un polímero de liberación lenta. Los compuestos activos pueden prepararse con vehículos que protegerán el compuesto contra la liberación rápida, tal como una formulación de liberación controlada, que incluye implantes y sistemas de administración microencapsulados. Se pueden usar polímeros biodegradables y biocompatibles, como etileno acetato de vinilo, polianhídridos, ácido poliglicólico, colágeno, poliortoésteres, ácido poliláctico y poliláctico, copolímeros poliglicólicos (PLG). Muchos métodos para la preparación de tales formulaciones están patentados o son conocidos en general por los expertos en la técnica.

El modo de administración puede ser oral, para la administración intestinal; intranasal, para la administración nasal; y por vía intravenosa para el suministro a través de la barrera hematoencefálica. Se pueden usar también otros modos de administración como los conocidos en la técnica, que incluyen, pero no se limitan a, administración intratecal, intramuscular, intrabronquial, intrarrectal, intraocular e intravaginal.

Los compuestos moduladores se pueden administrar como composiciones de dosificación oral para la administración de intestino delgado. Tales composiciones de dosificación oral para la administración en el intestino delgado son bien conocidas en la técnica, y generalmente comprenden tabletas o cápsulas gastrointestinales (Remington's Pharmaceutical Sciences, 16ª Ed., Eds. Osol, Mack Publishing Co., Capítulo 89 (1980); Digenis et al., J. Pharm. Sci., 83: 915-921 (1994); Vantini et al., Clinica Terapeutica, 145: 445-451 (1993); Yoshitomi et al., Chem. Pharm. Bull., 40:1902-1905 (1992); Thoma et al., Pharmazie, 46: 331-336 (1991); Morishita et al., Drug Design and Delivery, 7: 309-319 (1991); and Lin et al., Pharmaceutical Res., 8: 919-924. (1991)).

Las tabletas se hacen gastrorresistentes mediante la adición de compuestos tales como acetato ftalato de celulosa o tereftalato de acetato de celulosa.

Las cápsulas son formas de dosificación sólidas en las que el compuesto modulador de unión estanca está encerrado en un recipiente o caparazón soluble o blando de gelatina. La gelatina utilizada en la fabricación de cápsulas se obtiene a partir de material colágeno por hidrólisis. Hay dos tipos de gelatina. Tipo A, derivado de pieles de cerdo por procesamiento ácido, y tipo B, obtenido de huesos y pieles de animales por procesamiento alcalino. El uso de cápsulas de gelatina dura permite elegir entre prescribir un compuesto modulador de unión estanca o una combinación de los mismos al nivel de dosificación exacto que se considere mejor para el sujeto individual. La cápsula de gelatina dura consta de dos secciones, una que se desliza sobre la otra, rodeando por completo el compuesto modulador de unión estrecha. Estas cápsulas se llenan introduciendo el compuesto modulador, o perlas gastroresistentes que contienen el compuesto modulador, en el extremo más largo de la cápsula, y luego deslizándose sobre la tapa. Las cápsulas de gelatina dura están hechas principalmente de gelatina, colorantes FD&C, y algunas veces un agente opacificante, como dióxido de titanio. El USP permite que la gelatina para este fin contenga un 0.15% (p/v) de dióxido de azufre para evitar la descomposición durante la fabricación.

En el contexto de la presente invención, las composiciones de dosificación oral para la administración intestinal pequeña también incluyen composiciones líquidas que contienen agentes reguladores acuosos que impiden que el compuesto modulador de ser inactivado de manera significativa por los fluidos gástricos en el estómago, permitiendo así que el compuesto modulador para alcanzar el intestino delgado en forma activa. Ejemplos de tales agentes reguladores acuosos que se pueden emplear en la presente invención incluyen regulador de bicarbonato (pH 5.5 a 8.7, preferiblemente alrededor de pH 7.4).

Cuando la composición de dosificación oral es una composición líquida, es preferible que la composición se prepare justo antes de la administración para minimizar los problemas de estabilidad. En este caso, la composición líquida se puede preparar disolviendo el compuesto modulador de unión estanca liofilizado en el agente regulador acuoso. Las composiciones de dosificación oral para la administración de intestino delgado también incluyen composiciones líquidas que pueden contener opcionalmente agentes reguladores acuosos que evitan el agente terapéutico y el compuesto modulador de unión estrecha.

De ser significativamente inactivado por los fluidos gástricos en el estómago, permitiendo de este modo que el ingrediente biológicamente activo y el compuesto modulador de unión estanca lleguen al intestino delgado en una forma activa. Los ejemplos de tales agentes reguladores acuosos que se pueden emplear en la presente invención incluyen regulador de bicarbonato (pH 5.5 a 8.7, preferiblemente alrededor de pH 7.4).

Cuando la composición de dosificación oral es una composición líquida, es preferible que la composición se prepare justo antes de la administración para minimizar los problemas de estabilidad. En este caso, la composición líquida se puede preparar disolviendo el agente terapéutico liofilizado y el compuesto modulador de unión fuerte en el agente regulador acuoso.

Las soluciones inyectables estériles se pueden preparar incorporando el compuesto activo en la cantidad requerida en un disolvente apropiado con uno o una combinación de ingredientes enumerados anteriormente, según se requiera, seguido de esterilización por filtración. Generalmente, las dispersiones se preparan incorporando el compuesto activo en un vehículo estéril que contiene un medio de dispersión básico y los otros ingredientes requeridos de los enumerados anteriormente. Para los polvos estériles utilizados en la preparación de soluciones inyectables estériles, los métodos preferidos de preparación son secado al vacío y liofilización que produce un polvo del ingrediente activo más cualquier ingrediente adicional deseado de una solución previamente esterilizada por filtración del mismo.

Una composición de administración "nasal" difiere de una composición de administración "intestinal" en que la última debe tener propiedades gastroresistentes para evitar la degradación ácida de los agentes activos en el estómago, mientras que la primera generalmente comprende polímeros solubles en agua con un diámetro de aproximadamente 50 μm con el fin de reducir el aclaramiento mucociliar y para lograr una biodisponibilidad reproducible de los agentes administrados por vía nasal.

Una composición de administración intravenosa difiere de ambas composiciones de administración "nasal" e "intestinal" en que no hay necesidad de gastroresistencia o polímeros solubles en agua en la composición de administración "intravenosa".

Las composiciones de dosificación nasal para administración nasal son bien conocidas en la técnica. Dichas composiciones de dosificación nasal generalmente comprenden polímeros solubles en agua que se han usado ampliamente para preparar formas de dosificación farmacéutica (Martin et al, en: Physical Chemical Principles of 20 Pharmaceutical Sciences, 3ª Ed., páginas 592-638 (1983)) que pueden servir como vehículos para péptidos para administración nasal (Davis, In: Delivery Systems for Peptide Drugs, 125: 1-21 (1986)). Se ha demostrado que la absorción nasal de péptidos incrustados en matrices poliméricas se mejora a través del retraso del aclaramiento mucociliar nasal (Illum et al, Int. J. Pharm., 46: 261-265 (1988)). Otros posibles mecanismos de mejora incluyen un aumento gradiente de concentración o 25 disminución del camino de difusión para la absorción de péptidos (Ting et al., Pharm. Res., 9: 1330-1335 (1992)). Sin embargo, se ha predicho que la reducción en la tasa de aclaramiento mucociliar es un buen enfoque hacia el logro o la biodisponibilidad reproducible de fármacos sistémicos administrados

nasalmente (Gonda et al, Pharm. Res., 7: 69-75 (1990)). Se espera que las micropartículas con un diámetro de aproximadamente 50 pm se depositen en la cavidad nasal (Bjork et al, Int. J. Pharm., 62: 187-192 (1990É); and Illum et al, Int. J. Pharm., 39: 189-199 (1987), mientras que las micropartículas con un diámetro inferior a 10 pm pueden escapar del sistema de filtración de la nariz y depositarse en las vías respiratorias inferiores. Las micropartículas de más de 200 pm de diámetro no se conservarán en el después de la administración nasal (Lewis et al., Proc. Int. Symp. Control Rel. Bioact. Mater., 17: 280 - 290 (1990)).

El polímero particular soluble en agua empleado no es crítico para la presente invención, y puede seleccionarse de cualquiera de los polímeros solubles en agua bien conocidos empleados para formas de dosificación nasal. Un ejemplo típico de un polímero soluble en agua útil para el suministro nasal es el alcohol polivinílico (pvA). Este material es un polímero hidrófilo hinchable cuyas propiedades físicas dependen del peso molecular, grado de hidrólisis, densidad de reticulación y cristalinidad (Peppas et al., In: Hydrogels in Medicine and Pharmacy, 3: 109-131 (1987É)). PYA se puede usar en el recubrimiento de materiales dispersados a través de separación de fases, secado por pulverización, incrustación por pulverización y densificación por pulverización (Ting et al, supra).

Una composición de administración en "piel" que comprende un compuesto modulador de la invención puede incluir además un agente terapéutico o inmunogénico, fragancia, cremas, ungüentos, colorantes y otros compuestos siempre que el componente añadido no afecte negativamente la administración transdérmica del agente terapéutico o inmunogénico. También se pueden añadir emulsionantes, tensioactivos, agentes de suspensión, antioxidantes, potenciadores osmóticos, diluyentes y conservantes farmacéuticamente aceptables convencionales. Los polímeros solubles en agua también se pueden usar como vehículos.

El agente terapéutico o inmunogénico particular empleado no es crítico para la presente invención, y puede ser, por ejemplo, cualquier compuesto de fármaco, péptido biológicamente activo, vacuna o cualquier otro resto no absorbido por la vía transcelular, independientemente de su tamaño o carga.

La cantidad de compuesto activo en la composición puede variar de acuerdo con factores tales como el estado de la enfermedad, la edad, el sexo y el peso del individuo. Los regímenes de dosificación pueden ajustarse para proporcionar la respuesta terapéutica óptima. Por ejemplo, puede administrarse un único bolo, pueden administrarse varias dosis divididas a lo largo del tiempo o la dosis puede reducirse o aumentarse proporcionalmente según lo indicado por las exigencias de la situación terapéutica. Es especialmente ventajoso formular composiciones parenterales en forma de unidad de dosificación para facilidad de administración y uniformidad de dosificación. La forma de unidad de dosificación, como se usa en el presente documento, se refiere a físicamente 35 unidades discretas adecuadas como dosificaciones unitarias para los sujetos mamíferos por tratar; cada unidad contiene una cantidad predeterminada de compuesto activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el vehículo farmacéutico requerido. La especificación para las formas de unidad de dosificación de la invención está dictada por y depende directamente de (a) las características únicas del compuesto activo y el efecto terapéutico particular que debe lograrse, y (b) las limitaciones inherentes en la técnica de composición de tal compuesto activo para el tratamiento de la sensibilidad en individuos.

Como se usa en el presente documento, "vehículo farmacéuticamente aceptable" incluye cualquiera y todos los disolventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes retardadores de la absorción e isotónicos, y similares que son fisiológicamente compatibles. En una realización, el vehículo es adecuado para administración parenteral. Un vehículo puede ser adecuado para la administración en el sistema nervioso central (por ejemplo, intraespinalmente o intracerebralmente). Alternativamente, el vehículo puede ser adecuado para administración intravenosa, intraperitoneal o intramuscular. En otra realización, el vehículo es adecuado para administración oral. Los vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen soluciones o dispersiones acuosas estériles y polvos estériles para la preparación extemporánea de disoluciones o dispersiones inyectables estériles. El uso de tales medios y agentes para sustancias farmacéuticamente activas es bien conocido en la técnica. Excepto en la medida en que cualquier medio o agente convencional sea incompatible con el compuesto activo, se contempla su uso en las composiciones farmacéuticas de la invención. Compuestos activos suplementarios también se pueden incorporar en las composiciones.

Aunque se han descrito en detalle aspectos específicos de la invención, los expertos en la materia apreciarán que podrían desarrollarse diversas modificaciones y alternativas a esos detalles a la luz de las enseñanzas generales de la divulgación. En consecuencia, las disposiciones particulares descritas tienen la intención de ser solo ilustrativas, y no limitativas en cuanto al alcance de la invención, que debe tener la amplitud completa de las reivindicaciones adjuntas.

Ejemplos

La discusión anterior se puede entender mejor en relación con los siguientes ejemplos representativos que se presentan con el propósito de ilustrar los métodos y composiciones principales de la invención, y no a modo de limitación. Diversos otros ejemplos serán evidentes para las personas expertas en la técnica después de leer la

presente divulgación sin apartarse del espíritu y alcance de la invención. Se pretende que todos esos otros ejemplos se incluyan dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

Materiales y métodos generales

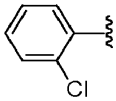
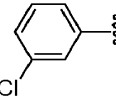
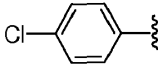
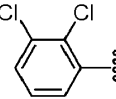
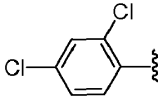
5 Todas las partes son en peso (por ejemplo, % p/p), y las temperaturas están en grados centígrados (°C), a menos que se indique lo contrario.

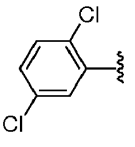
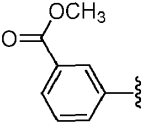
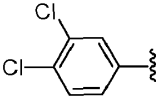
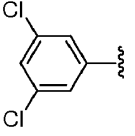
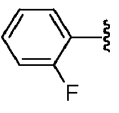
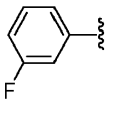
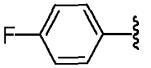
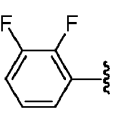
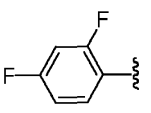
Procedimientos químicos generales

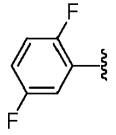
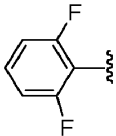
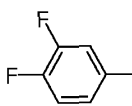
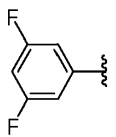
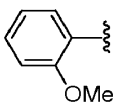
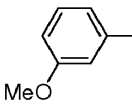
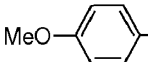
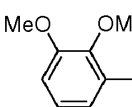
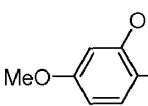
10 Los puntos de fusión se determinaron con un aparato de punto de fusión Hoover y no están corregidos. Los espectros de infrarrojo (IR) para los compuestos se registraron en discos de KBr en un FTIR de Satélite Mattson en cm^{-1} . Los espectros ^1H y ^{13}C se registraron en DMSO-d_6 en un instrumento Bruker Avance III DPX 300 MHz. Los espectros ^{19}F se registraron en DMSO d_6 en un Bruker Avance III 600 (564.6 MHz). Los desplazamientos químicos se expresaron en partes por millón (δ) con tetrametilsilano como patrón interno. La espectrometría de masas se realizó en un Thermo Scientific LTQ-FT en las instalaciones de espectrometría de masas de la Universidad de Cincinnati. La pureza de los compuestos se controló mediante HPLC usando un módulo de separación Waters 2695 y un detector de absorbancia de λ doble 2487 con una columna NovaPak C18 de $4 \mu\text{m}$ de $3.9 \times 150 \text{ mm}$. Las fases móviles consistieron en acetonitrilo/ H_2O usando un gradiente de 30 minutos. Todos los compuestos fueron $\geq 95\%$. El microanálisis fue realizado por Atlantic Microlab Inc., y se encontró que todos los compuestos estaban en $\pm 0.4\%$. Todos los reactivos fueron de Sigma-Aldrich. LogS, LogP, Log BBB, absorción intestinal humana, categoría p-glicoproteína, CYP 2C9 pKi, hERG pIC50, categoría de afinidad CYP 2D6, puntuación CNS oral, puntaje IV CNS, MW, flexibilidad y área de superficie polar total se calcularon con StarDrop 5.1.1 lanzamiento Build 178.

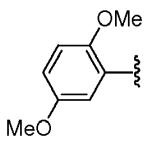
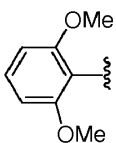
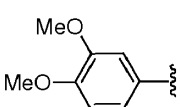
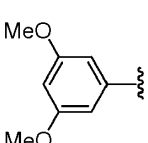
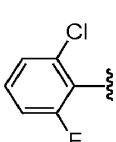
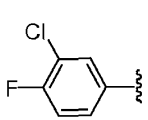
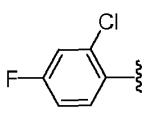
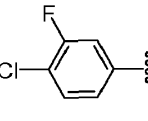
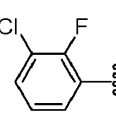
20 El esquema 1 ilustra las reacciones sintéticas usadas para resumir estas reacciones. La Tabla 1 es una lista no limitativa de compuestos de arilo que se pueden incorporar como "Ar¹" o "Ar²" de las Fórmulas Ia, Ib e IIa. Las tablas 1A y 2 ilustran las estructuras, nombres y números de una variedad de compuestos clave descritos en esta solicitud.

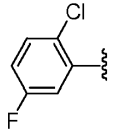
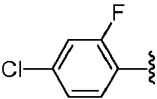
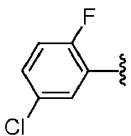
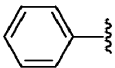
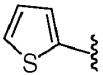
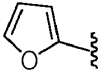
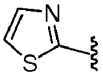
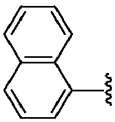
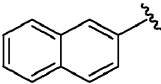
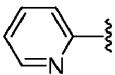
Tabla 1

Compuesto	Estructura	Ar ¹ o Ar ²
a		2-clorofenilo
b		3-clorofenilo
c		4-clorofenilo
d		2,3-diclorofenilo
e		2,4-diclorofenilo

Compuesto	Estructura	Ar ¹ o Ar ²
f		2,5-diclorofenilo
g		3-carboximetilfenilo
h		3,4-diclorofenilo
i		3,5-diclorofenilo
j		2-fluorofenilo
k		3-fluorofenilo
l		4-fluorofenilo
m		2,3-difluorofenilo
n		2,4-difluorofenilo

Compuesto	Estructura	Ar ¹ o Ar ²
o		2,5-difluorofenilo
p		2,6-difluorofenilo
q		3,4-difluorofenilo
r		3,5-difluorofenilo
s		2-metoxifenilo
t		3-metoxifenilo
u		4-metoxifenilo
v		2,3-dimetoxifenilo
w		2,4-dimetoxifenilo

Compuesto	Estructura	Ar ¹ o Ar ²
x		2,5-dimetoxifenilo
y		2,6-dimetoxifenilo
z		3,4-dimetoxifenilo
aa		3,5-dimetoxifenilo
ab		2-cloro-6-fluorofenilo
ac		3-cloro-4-fluorofenilo
ad		2-cloro-4-fluorofenilo
ae		4-cloro-3-fluorofenilo
af		3-cloro-2-fluorofenilo

Compuesto	Estructura	Ar ¹ o Ar ²
ag		2-cloro-5-fluorofenilo
ah		4-cloro-2-fluorofenilo
ai		5-cloro-2-fluorofenilo
aj		Ph
ak		2-tiofeno
al		2-furano
am		2-tiazol
an		1-naftilo
ao		2-naftilo
ap		2-piridilo

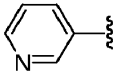
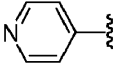
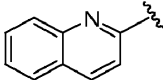
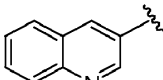
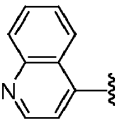
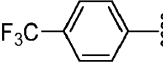
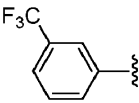
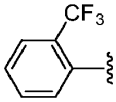
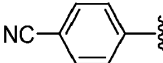
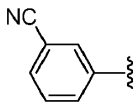
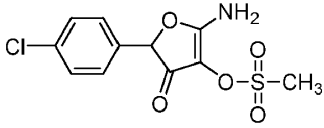
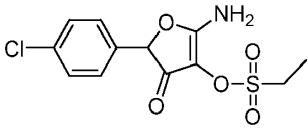
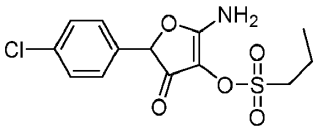
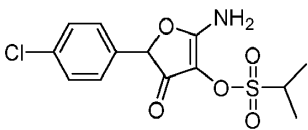
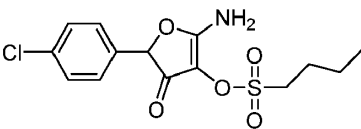
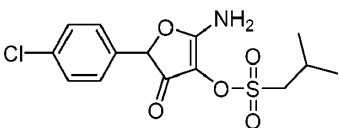
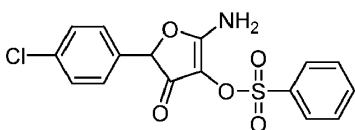
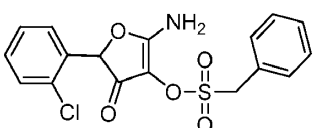
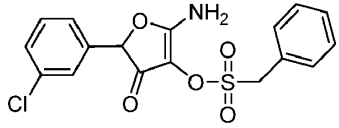
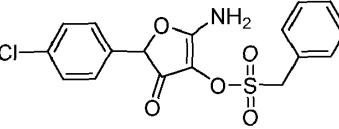
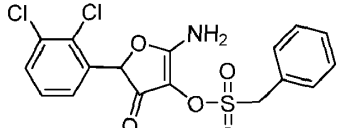
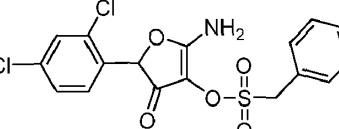
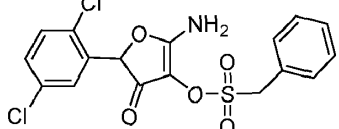
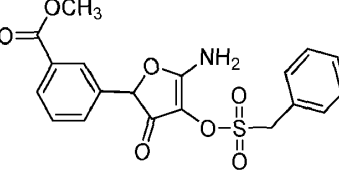
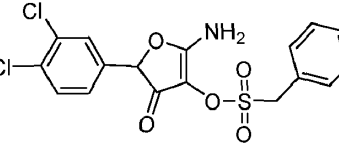
Compuesto	Estructura	Ar ¹ o Ar ²
aq		3-piridilo
ar		4-piridilo
as		2-quinolinilo
at		3-quinolinilo
au		4-quinolinilo
av		4-trifluorometilfenilo
aw		3-trifluorometilfenilo
ax		2-trifluorometilfenilo
ay		4-cianofenilo
az		3-cianofenilo

Tabla 1A

Compuesto	Estructura	Nombre
1c		2-(4-clorofenil)-4-[[metilsulfonyl]oxi]-5-amino-3(2H)-furanona
2c		2-(4-clorofenil)-4-[[etilsulfonyl]oxi]-5-amino-3(2H)-furanona
3c		2-(4-clorofenil)-4-[[1-propilsulfonyl]oxi]-5-amino-3(2H)-furanona
4c		2-(4-clorofenil)-4-[[2-propilsulfonyl]oxi]-5-amino-3(2H)-furanona
5c		2-(4-clorofenil)-4-[[1-butilsulfonyl]oxi]-5-amino-3(2H)-furanona
6c		2-(4-clorofenil)-4-[[1-propil-2-metilsulfonyl]oxi]-5-amino-3(2H)-furanona
7c		2-(4-clorofenil)-4-[[fenilsulfonyl]oxi]-5-amino-3(2H)-furanona
8a		2-(2-clorofenil)-4-[[fenilmetilsulfonyl]oxi]-5-amino-3(2H)-furanona

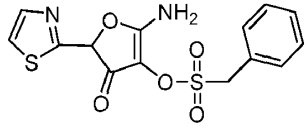
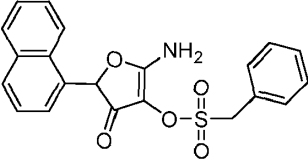
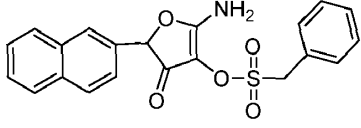
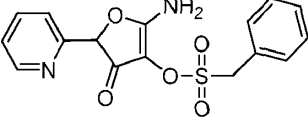
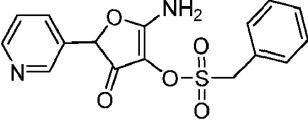
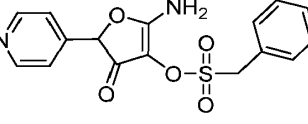
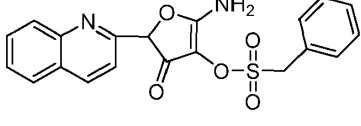
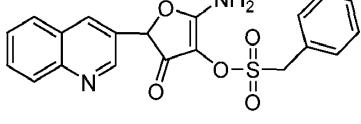
Compuesto	Estructura	Nombre
8b		2-(3-clorofenil)-4-[[fenilmetilsulfonil]oxi]-5-amino-3(2H)-furanona
8c		2-(4-clorofenil)-4-[[fenilmetilsulfonil]oxi]-5-amino-3(2H)-furanona
8d		2-(2,3-diclorofenil)-4-[[fenilmetilsulfonil]oxi]-5-amino-3(2H)-furanona
8e		2-(2,4-diclorofenil)-4-[[fenilmetilsulfonil]oxi]-5-amino-3(2H)-furanona
8f		2-(2,5-diclorofenil)-4-[[fenilmetilsulfonil]oxi]-5-amino-3(2H)-furanona
8g		2-(3-carboximetilfenil)-4-[[fenilmetilsulfonil]oxi]-5-amino-3(2H)-furanona
8h		2-(3,4-diclorofenil)-4-[[fenilmetilsulfonil]oxi]-5-amino-3(2H)-furanona

Compuesto	Estructura	Nombre
8i		2-(3,5-diclorofenil)-4-[[fenilmetilsulfonil]oxi]-5-amino-3(2H)-furanona
8j		2-(2-fluorofenil)-4-[[fenilmetilsulfonil]oxi]-5-amino-3(2H)-furanona
8k		2-(3-fluorofenil)-4-[[fenilmetilsulfonil]oxi]-5-amino-3(2H)-furanona
8l		2-(4-fluorofenil)-4-[[fenilmetilsulfonil]oxi]-5-amino-3(2H)-furanona
8m		2-(2,3-difluorofenil)-4-[[fenilmetilsulfonil]oxi]-5-amino-3(2H)-furanona
8n		2-(2,4-difluorofenil)-4-[[fenilmetilsulfonil]oxi]-5-amino-3(2H)-furanona
8o		2-(2,5-difluorofenil)-4-[[fenilmetilsulfonil]oxi]-5-amino-3(2H)-furanona
8p		2-(2,6-difluorofenil)-4-[[fenilmetilsulfonil]oxi]-5-amino-3(2H)-furanona

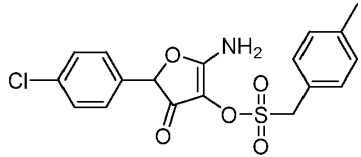
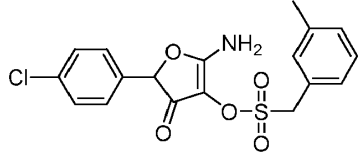
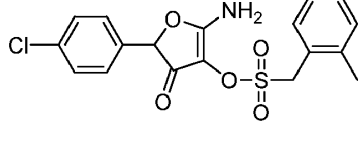
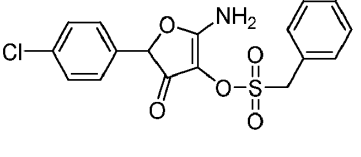
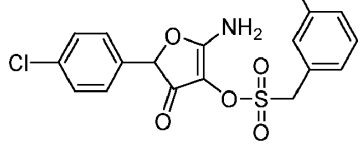
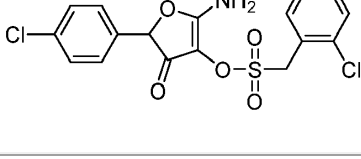
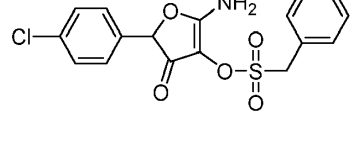
Compuesto	Estructura	Nombre
8q		2-(3,4-difluorofenil)-4-[[fenilmetilsulfonil]oxi]-5-amino-3(2H)-furanona
8r		2-(3,5-difluorofenil)-4-[[fenilmetilsulfonil]oxi]-5-amino-3(2H)-furanona
8s		2-(2-metoxifenil)-4-[[fenilmetilsulfonil]oxi]-5-amino-3(2H)-furanona
8t		2-(3-metoxifenil)-4-[[fenilmetilsulfonil]oxi]-5-amino-3(2H)-furanona
8u		2-(4-metoxifenil)-4-[[fenilmetilsulfonil]oxi]-5-amino-3(2H)-furanona
8v		2-(2,3-dimetoxifenil)-4-[[fenilmetilsulfonil]oxi]-5-amino-3(2H)-furanona
8w		2-(2,4-dimetoxifenil)-4-[[fenilmetilsulfonil]oxi]-5-amino-3(2H)-furanona

Compuesto	Estructura	Nombre
8x		2-(2,5-dimetoxifenil)-4-[[[fenilmetilsulfonil]oxi]-5-amino-3(2H)-furanona
8y		2-(2,6-dimetoxifenil)-4-[[[fenilmetilsulfonil]oxi]-5-amino-3(2H)-furanona
8z		2-(3,4-dimetoxifenil)-4-[[[fenilmetilsulfonil]oxi]-5-amino-3(2H)-furanona
8aa		2-(3,5-dimetoxifenil)-4-[[[fenilmetilsulfonil]oxi]-5-amino-3(2H)-furanona
8ab		2-(2-cloro-6-fluorofenil)-4-[[[fenilmetilsulfonil]oxi]-5-amino-3(2H)-furanona
8ac		2-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-[[[fenilmetilsulfonil]oxi]-5-amino-3(2H)-furanona
8ad		2-(2-cloro-4-fluorofenil)-4-[[[fenilmetilsulfonil]oxi]-5-amino-3(2H)-furanona

Compuesto	Estructura	Nombre
8ae		2-(4-cloro-3-fluorofenil)-4-[[fenilmetilsulfonil]oxi]-5-amino-3(2H)-furanona
8af		2-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-[[fenilmetilsulfonil]oxi]-5-amino-3(2H)-furanona
8ag		2-(2-cloro-5-fluorofenil)-4-[[fenilmetilsulfonil]oxi]-5-amino-3(2H)-furanona
8ah		2-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-[[fenilmetilsulfonil]oxi]-5-amino-3(2H)-furanona
8ai		2-(3-cloro-5-fluorofenil)-4-[[fenilmetilsulfonil]oxi]-5-amino-3(2H)-furanona
8aj		2-(fenil)-4-[[fenilmetilsulfonil]oxi]-5-amino-3(2H)-furanona
8ak		2-(2-tiofen)-4-[[fenilmetilsulfonil]oxi]-5-amino-3(2H)-furanona
8al		2-(2-furanil)-4-[[fenilmetilsulfonil]oxi]-5-amino-3(2H)-furanona

Compuesto	Estructura	Nombre
8am		2-(2-tiazolil)-4-[[fenilmetilsulfonil]oxi]-5-amino-3(2H)-furanona
8an		2-(1-naftil)-4-[[fenilmetilsulfonil]oxi]-5-amino-3(2H)-furanona
8ao		2-(2-naftil)-4-[[fenilmetilsulfonil]oxi]-5-amino-3(2H)-furanona
8ap		2-(2-piridil)-4-[[fenilmetilsulfonil]oxi]-5-amino-3(2H)-furanona
8aq		2-(3-piridil)-4-[[fenilmetilsulfonil]oxi]-5-amino-3(2H)-furanona
8ar		2-(4-piridil)-4-[[fenilmetilsulfonil]oxi]-5-amino-3(2H)-furanona
8as		2-(2-quinolinil)-4-[[fenilmetilsulfonil]oxi]-5-amino-3(2H)-furanona
8at		2-(3-quinolinil)-4-[[fenilmetilsulfonil]oxi]-5-amino-3(2H)-furanona

Compuesto	Estructura	Nombre
8au		2-(4-quinolinil)-4-[[fenilmetilsulfonil]oxi]-5-amino-3(2H)-furanona
8av		2-(4-trifluorometilfenil)-4-[[fenilmetilsulfonil]oxi]-5-amino-3(2H)-furanona
8aw		2-(3-trifluorometilfenil)-4-[[fenilmetilsulfonil]oxi]-5-amino-3(2H)-furanona
8ax		2-(2-trifluorometilfenil)-4-[[fenilmetilsulfonil]oxi]-5-amino-3(2H)-furanona
8ay		2-(4-nitrilefenil)-4-[[fenilmetilsulfonil]oxi]-5-amino-3(2H)-furanona
8az		2-(3-nitrilefenil)-4-[[fenilmetilsulfonil]oxi]-5-amino-3(2H)-furanona
9c		2-(4-clorofenil)-4-[[1-feniletilsulfonil]oxi]-5-amino-3(2H)-furanona
10c		2-(4-clorofenil)-4-[[1-metil-1-feniletilsulfonil]oxi]-5-amino-3(2H)-furanona

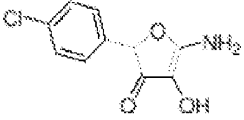
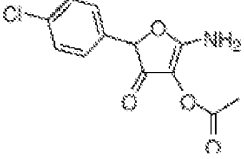
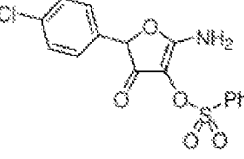
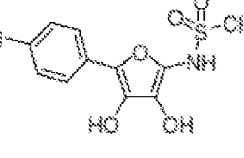
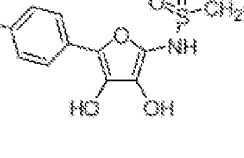
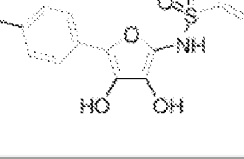
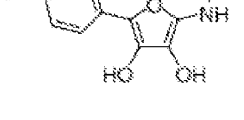
Compuesto	Estructura	Nombre
11c		2-(4-clorofenil)-4-[[4-metilfenilmetilsulfonil]oxi]-5-amino-3(2H)-furanona
12c		2-(4-clorofenil)-4-[[3-metilfenilmetilsulfonil]oxi]-5-amino-3(2H)-furanona
13c		2-(4-clorofenil)-4-[[2-metilfenilmetilsulfonil]oxi]-5-amino-3(2H)-furanona
14c		2-(4-clorofenil)-4-[[4-clorofenilmetilsulfonil]oxi]-5-amino-3(2H)-furanona
15c		2-(4-clorofenil)-4-[[3-clorofenilmetilsulfonil]oxi]-5-amino-3(2H)-furanona
16c		2-(4-clorofenil)-4-[[2-clorofenilmetilsulfonil]oxi]-5-amino-3(2H)-furanona
17c		2-(4-clorofenil)-4-[[4-fluorofenilmetilsulfonil]oxi]-5-amino-3(2H)-furanona

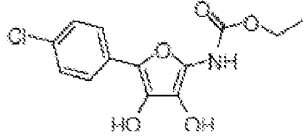
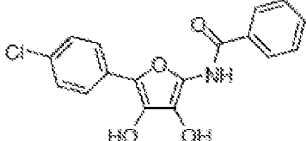
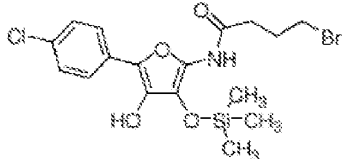
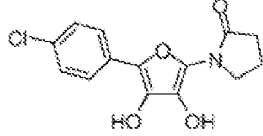
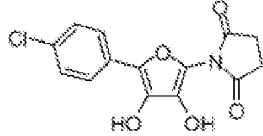
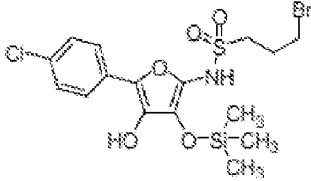
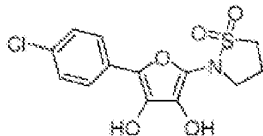
Compuesto	Estructura	Nombre
18c		2-(4-clorofenil)-4-[[3-fluorofenilmetilsulfonyl]oxi]-5-amino-3(2H)-furanona
19c		2-(4-clorofenil)-4-[[2-fluorofenilmetilsulfonyl]oxi]-5-amino-3(2H)-furanona
20c		2-(4-clorofenil)-4-[[4-trifluorometilfenilmetilsulfonyl]oxi]-5-amino-3(2H)-furanona
21c		2-(4-clorofenil)-4-[[3-trifluorometilfenilmetilsulfonyl]oxi]-5-amino-3(2H)-furanona
22c		2-(4-clorofenil)-4-[[2-trifluorometilfenilmetilsulfonyl]oxi]-5-amino-3(2H)-furanona
23c		2-(4-clorofenil)-4-[[4-piridilmetilsulfonyl]oxi]-5-amino-3(2H)-furanona
24c		2-(4-clorofenil)-4-[[3-piridilmetilsulfonyl]oxi]-5-amino-3(2H)-furanona

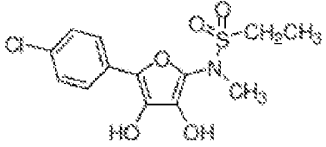
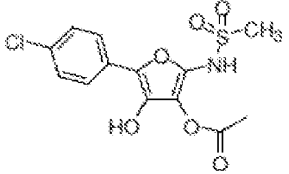
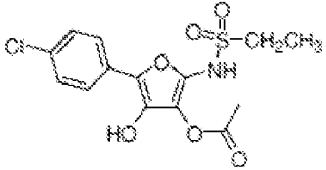
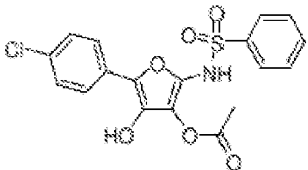
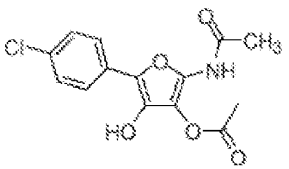
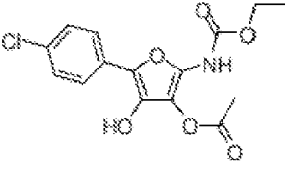
Compuesto	Estructura	Nombre
25c		2-(4-clorofenil)-4-[[2-piridilmetilsulfonil]oxi]-5-amino-3(2H)-furanona
26c		2-(4-clorofenil)-4-[[3,4-difluorofenilmetilsulfonil]oxi]-5-amino-3(2H)-furanona
27c		2-(4-clorofenil)-4-[[2,3-difluorofenilmetilsulfonil]oxi]-5-amino-3(2H)-furanona
28c		2-(4-clorofenil)-4-[[2,4-difluorofenilmetilsulfonil]oxi]-5-amino-3(2H)-furanona
29c		2-(4-clorofenil)-4-[[3,5-difluorofenilmetilsulfonil]oxi]-5-amino-3(2H)-furanona
30c		2-(4-clorofenil)-4-[[2,5-difluorofenilmetilsulfonil]oxi]-5-amino-3(2H)-furanona
31c		2-(4-clorofenil)-4-[[2,6-difluorofenilmetilsulfonil]oxi]-5-amino-3(2H)-furanona

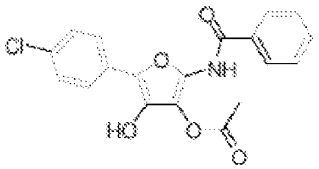
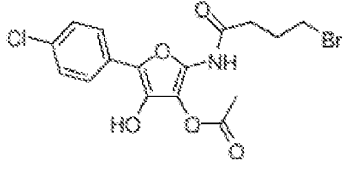
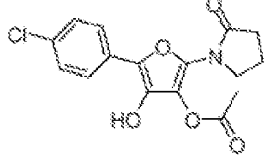
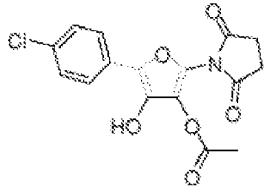
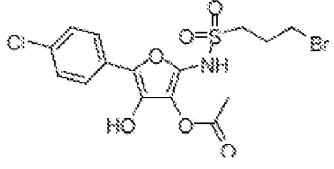
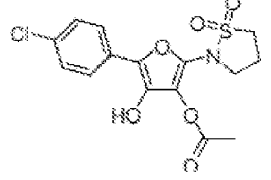
Compuesto	Estructura	Nombre
32c		2-(4-clorofenil)-4-[[1-naftilmetilsulfonil]oxi]-5-amino-3(2H)-furanona
33c		2-(4-clorofenil)-4-[[2-naftilmetilsulfonil]oxi]-5-amino-3(2H)-furanona
34c		2-(4-clorofenil)-4-[[2-tiofenmetilsulfonil]oxi]-5-amino-3(2H)-furanona
35c		2-(4-clorofenil)-4-[[fenoxicarbonil]oxi]-5-amino-3(2H)-furanona
36c		2-(4-clorofenil)-4-[[benciloxicarbonil]oxi]-5-amino-3(2H)-furanona
37c		2-(4-clorofenil)-4-[[fenilaminotiocarbonil]oxi]-5-amino-3(2H)-furanona
38c		2-(4-clorofenil)-4-[[bencilaminotiocarbonil]oxi]-5-amino-3(2H)-furanona

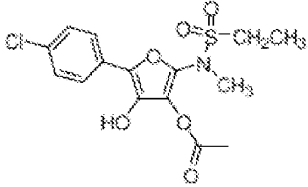
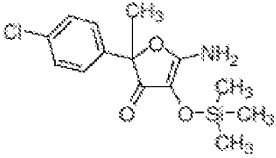
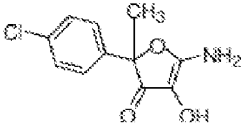
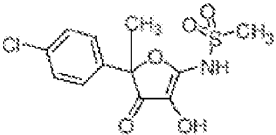
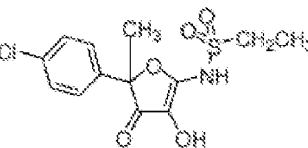
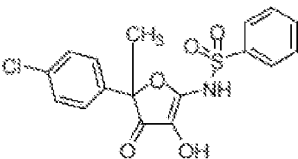
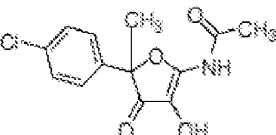
Tabla 2

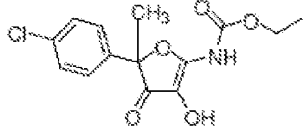
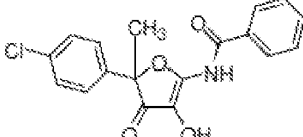
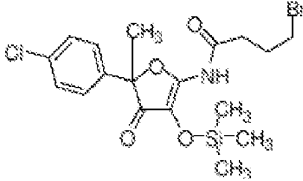
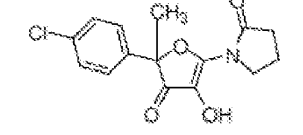
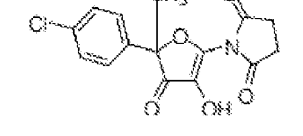
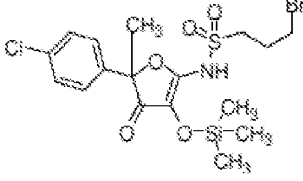
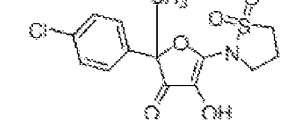
<u>Estructuras de compuestos clave</u>		
Estructura	Nombre	Compuesto
	5-amino-4-hidroxi-2-(4-clorofenil)-furan-3-ona	1c
	2-(4-clorofenil)-4-(acetoxi)-5-amino-3(2H)-furanona	2c
	2-(4-clorofenil)-4-[[fenilsulfonil]oxi]-5-amino 3(2H)-furanona	3c
	N-(3,4-dihidroxi-5-(4-clorofenil)-2-furanil)metanosulfonamida	4c
	N-(3,4-dihidroxi-5-(4-clorofenil)-2-furanil)etanosulfonamida	5c
	N-(3,4-dihidroxi-5-(4-clorofenil)-2-furanil)bencenosulfonamida	
	N-(3,4-dihidroxi-5-(4-clorofenil)-2-furanil)acetamida	7c

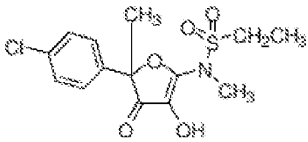
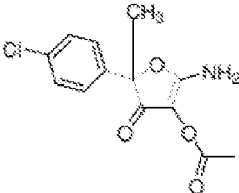
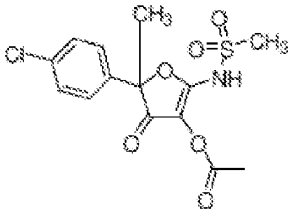
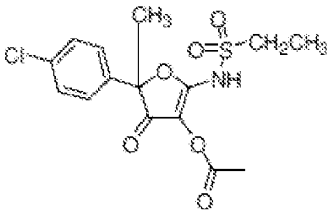
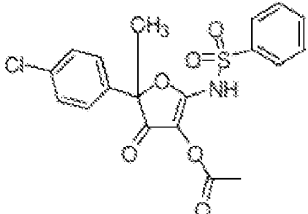
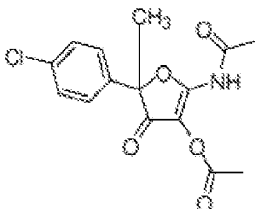
<u>Estructuras de compuestos clave</u>		
Estructura	Nombre	Compuesto
	Ácido N-(3,4-dihidroxi-5-(4-clorofenil)-2-furanil)-carbámico, etil éster	8c
	N-(3,4-dihidroxi-5-(4-clorofenil)-2-furanil)benzamida	9c
	N-(3-trimetilsililoxi-4-dihidroxi-5-(4-clorofenil)-2-furanil)-4-bromo-butanamida	10c
	N-(3,4-dihidroxi-5-(4-clorofenil)-2-furanil)-2-pirrolidinona	11c
	N-(3,4-dihidroxi-5-(4-clorofenil)-2-furanil)succinimida	
	N-3-(trimetilsililoxi-4-dihidroxi-5-(4-clorofenil)-2-furanil)-3-bromo-propilsulfonamida	13c
	N-(3,4-dihidroxi-5-(4-clorofenil)-2-furanil)-1,1-dióxido-isotiazolidina	14c

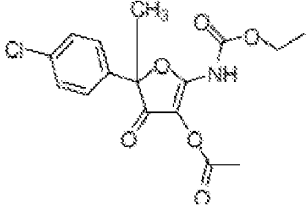
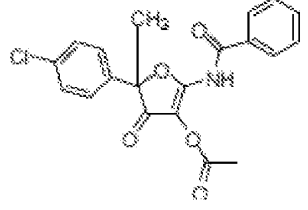
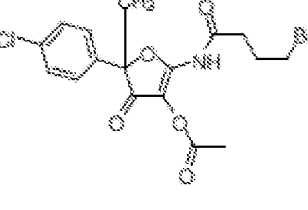
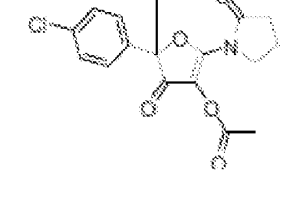
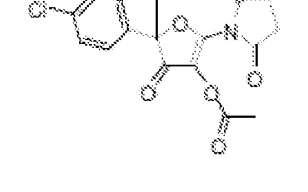
<u>Estructuras de compuestos clave</u>		
Estructura	Nombre	Compuesto
	N-metil-N'-(3,4-dihidroxi-5-(4-clorofenil)-2-furanil)etanosulfonamida	15c
	N-(3-acetoxi-4-hidroxi-5-(4-clorofenil)-2-furanil)metanosulfonamida	16c
	N-3(acetoxi-4-hidroxi-5-(4-clorofenil)-2-furanil)etanosulfonamida	17c
	N-(3-acetoxi-4-hidroxi-5-(4-clorofenil)-2-furanil)bencenosulfonamida	18c
	N-(3-acetoxi-4-hidroxi-5-(4-clorofenil)-2-furanil)-acetamida	19c
	Ácido N-(3-acetoxi-4-hidroxi-5-(4-clorofenil)-2-furanil)-carbámico, etil éster	20c

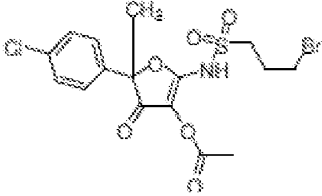
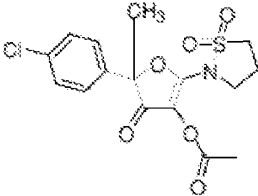
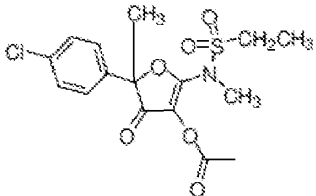
<u>Estructuras de compuestos clave</u>		
Estructura	Nombre	Compuesto
	N-(3-acetoxi-4-hidroxi-5-(4 clorofenil)-2-furanil)benzamida	21c
	N-(3-acetoxi-4-hidroxi-5-(4-clorofenil)-2-furanil)-4-bromo- butanamida	22c
	N-(3-acetoxi-4-hidroxi-5-(4-clorofenil)-2-furanil)-2-pirrolidinona	23c
	N-(3-acetoxi-4-hidroxi-5-(4-clorofenil)-2-furanil)succinimida	24c
	N-(3-acetoxi-4-hidroxi-5-(4-clorofenil)-3-furanil)-3-bromo- propilsulfonamida	25c
	N-(3-acetoxi-4-hidroxi-5-(4-clorofenil)-2-furanil)-1,1-dióxido- isotiazolidina	26c

<u>Estructuras de compuestos clave</u>		
Estructura	Nombre	Compuesto
	N-metil-N'-(3-acetoxi-4-hidroxi-5-(4-clorofenil)-2-furanil)etanosulfonamida	27c
	5-amino-2-(4-clorofenil)-2-metil-4-trimetilsililoxi-3(2H)-furanona	28c
	5-amino-2-(4-clorofenil)-2-metil-4-hidroxi-3(2H)-furanona	29c
	N-(3-hidroxi-5-(4-clorofenil)-5-metil-2-3(2H)-furanonil)-metanosulfonamida	30c
	N-(3-hidroxi-5-(4-clorofenil)-5-metil-2-3(2H)-furanonil)-etanosulfonamida	31c
	N-(3-hidroxi-5-(4-clorofenil)-5-metil-2-3(2H)-furanonil)-bencenosulfonamida	32c
	N-(3-hidroxi-5-(4-clorofenil)-5-metil-2-3(2H)-furanonil)-acetamida	33c

<u>Estructuras de compuestos clave</u>		
Estructura	Nombre	Compuesto
	Ácido N-(3-hidroxi-5-(4-clorofenil)-5-metil-2-3(2H)-furanonil)-carbámico, etil éster	34c
	N-(3-hidroxi-5-(4-clorofenil)-5-metil-2-3(2H)-furanonil)-benzamida	35c
	N-(3-hidroxi-5-(4-clorofenil)-5-metil-2-3(2H)-furanonil)-4-bromo-butanamida	36c
	N-(3-hidroxi-5-(4-clorofenil)-5-metil-2-3(2H)-furanonil)-2-pirrolidinona	37c
	N-(3-hidroxi-5-(4-clorofenil)-5-metil-2-3(2H)-furanonil)-succinimida	38c
	N-3,4-dihidroxi-5-(4-clorofenil)-2-furanil)-3-bromo-propilsulfonamida	39c
	N-(3-hidroxi-5-(4-clorofenil)-5-metil-2-3(2H)-furanonil)-1,1-dióxido-isotiazolidina	40c

<u>Estructuras de compuestos clave</u>		
Estructura	Nombre	Compuesto
	N-(3-hidroxi-5-(4-clorofenil)-clorofenil)-5-metil-2-3(2H)-furanonil)-etanosulfonamida	41c
	5-amino-2-(4-clorofenil)-2-metil(-4-acetoxi-3(2H)-furanona	42c
	N-(3-acetoxi-5-(4-clorofenil)-5-metil-2-3(2H)-furanonil)-metanosulfonamida	43c
	N-(3-acetoxi-5-(4-clorofenil)-5-metil-2-3(2H)-furanonil)-etanosulfonamida	44c
	N-(3-acetoxi-5-(4-clorofenil)-5-metil-2-3(2H)-furanonil)-bencenosulfonamida	45c
	N-(3-acetoxi-5-(4-clorofenil)-5-metil-2-3(2H)-furanonil)-acetamida	46c

<u>Estructuras de compuestos clave</u>		
Estructura	Nombre	Compuesto
	Ácido N-(3-acetoxi-5-(4-clorofenil)-5-metil-2-3(2H)-furanonil)-carbámico, etil éster	47c
	N-(3-acetoxi-5-(4-clorofenil)-5-metil-2-3(2H)-furanonil)-benzamida	48c
	N-(3-acetoxi-5-(4-clorofenil)-5-metil-2-3(2H)-furanonil)-4-bromo-butenamida	49c
	N-(3-acetoxi-5-(4-clorofenil)-5-metil-2-3(2H)-furanonil)-2-pirrolidinona	50c
	N-(3-acetoxi-5-(4-clorofenil)-5-metil-2-3(2H)-furanonil)-succinimida	51c

<u>Estructuras de compuestos clave</u>		
Estructura	Nombre	Compuesto
	N-(3-acetoxy-5-(4-clorofenil)-5-metil-2-3(2H)-furanonil)-3-bromo-propilsulfonamida	52c
	N-(3-acetoxy-5-(4-clorofenil)-5-metil-2-3(2H)-furanonil)-1,1-dióxido-isotiazolidina	53c
	N-metil-N'-(3-acetoxy-5-(4-clorofenil)-5-metil-2-3(2H)-furanonil)-etanosulfonamida	54c

Ejemplo 1. Síntesis y caracterización de compuestos en la Tabla 1A.

Procedimientos generales para la preparación de ariltetronimidias

- 5 Se añadió cianuro de potasio (0.91 g) a carbonato de sodio (1.7 g) en agua desionizada (30 mL) en un matraz redondo de vidrio de 3 bocas y se colocó en un baño de hielo. El sistema se purgó repetidamente usando una bomba de vacío y gas nitrógeno. Luego se añadió glioxal (3.72 g) al sistema sin la introducción de O₂ y se dejó que los reactivos se disolvieran con agitación. En un tubo con tapón, se añadió el arilaldehído apropiado (7.11 mmoles) a 1,4-dioxano (5 mL), se purgó y luego se añadió gota a gota al sistema. El sistema se retiró entonces del baño de hielo y se dejó agitar a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de 1 hora, se añadió ácido acético (5 mL) gota a gota hasta que las burbujas de gas ya no eran visibles por la adición de ácido acético, o hasta que la solución tenía un pH inferior a 6.
- 10 La solución se filtró al vacío y se lavó con agua helada (5 mL), metanol (5 mL) y éter (5 mL) y luego se dejó secar al aire. El material en bruto se recrystalizó con metanol, se recogió mediante filtración al vacío y se enjuagó con dietil éter y se secó al vacío.

Compuesto 1c: 2-(4-clorofenil)-4-[[metilsulfonil]oxi]-5-amino-3(2H)-furanona

- 15 A una solución de 5 g de 5-amino-4-hidroxi-2-(4-clorofenil)-furan-3-ona en THF seco bajo argón se le agrega trietilamina en THF seco. La reacción se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos y se añaden gota a gota 1 equivalente de cloruro de metanosulfonilo en THF seco. La reacción se agita durante 16 horas, seguido de la adición de una solución saturada de cloruro de amonio. La mezcla se extrae 3 veces con 30 mL de éter dietílico. Los extractos de éter combinados se lavan con agua y salmuera, se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran a presión reducida. El sólido se recrystaliza con metanol.
- 20

Compuesto 2c: 2-(4-clorofenil)-4-[[etilsulfonil]oxi]-5-amino-3(2H)-furanona

5 A una solución de 5 g de 5-amino-4-hidroxi-2-(4-clorofenil)-furan-3-ona en THF seco en atmósfera de argón se le añade trietilamina en THF seco. La reacción se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos y se añaden gota a gota 1 equivalente de cloruro de etanosulfonilo en THF seco. La reacción se agita durante 16 horas, seguido de la adición de una solución saturada de cloruro de amonio. La mezcla se extrae 3 veces con 30 mL de éter dietílico. Los extractos de éter combinados se lavan con agua y salmuera, se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran a presión reducida. El sólido se recristaliza con metanol.

Compuesto 3c: 2-(4-clorofenil)-4-[[1-propilsulfonil]oxi]-5-amino-3(2H)-furanona

10 A una solución de 5 g de 5-amino-4-hidroxi-2-(4-clorofenil)-furan-3-ona en THF seco bajo argón se le agrega trietilamina en THF seco. La reacción se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos, y se agrega gota a gota 1 equivalente de cloruro de n-propanosulfonilo en THF seco. La reacción se agita durante 16 horas, seguido de la adición de una solución saturada de cloruro de amonio. La mezcla se extrae 3 veces con 30 mL de éter dietílico, los extractos de éter combinados se lavan con agua y salmuera, se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran a presión reducida. El sólido se recristaliza con metanol.

Compuesto 4c: 2-(4-clorofenil)-4-[[2-propilsulfonil]oxi]-5-amino-3(2H)-furanona

15 A una solución de 5 g de 5-amino-4-hidroxi-2-(4-clorofenil)-furan-3-ona en THF seco en atmósfera de argón se le añade trietilamina en THF seco. La reacción se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos, y se agrega gota a gota 1 equivalente de cloruro de i-propanosulfonilo en THF seco. La reacción se agita durante 16 horas, seguido de la adición de un cloruro de amonio saturado. La mezcla se extrae 3 veces con 30 mL de éter dietílico. Los extractos de éter combinados se lavan con agua y salmuera, se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran a presión reducida. El sólido se recristaliza con metanol.

Compuesto 5c: 2-(4-clorofenil)-4-[[1-butilsulfonil]oxi]-5-amino-3(2H)-furanona

25 A una solución de 5 g de 5-amino-4-hidroxi-2-(4-clorofenil)-furan-3-ona en THF seco en atmósfera de argón se le añade trietilamina en THF seco. La reacción se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos y se añaden gota a gota 1 equivalente de cloruro de n-butanosulfonilo en THF seco. La reacción se agita durante 16 horas, seguido de la adición de un cloruro de amonio saturado. La mezcla se extrae 3 veces con 30 mL de éter dietílico, los extractos de éter combinados se lavan con agua y salmuera, se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran a presión reducida. El sólido se recristaliza con metanol.

Compuesto 6c: 2-(4-clorofenil)-4-[[1-propil-2-metil-sulfonil]oxi]-5-amino-3(2H)-furanona

30 A una solución de 5 g de 5-amino-4-hidroxi-2-(4-clorofenil)-furan-3-ona en THF seco bajo argón se le agrega trietilamina en THF seco. La reacción se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos, y se agrega gota a gota 1 equivalente de cloruro de i-butanosulfonilo en THF seco. La reacción se agita durante 16 horas, seguido de la adición de una solución saturada de cloruro de amonio. La mezcla se extrae 3 veces con 30 mL de éter dietílico. Los extractos de éter combinados se lavan con agua y salmuera, se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran a presión reducida. El sólido se recristaliza con metanol.

35 Compuesto 7c: 2-(4-clorofenil)-4-[[fenilsulfonil]oxi]-5-amino-3(2H)-furanona

40 Se agitaron 5 g de 5-amino-4-hidroxi-2-(4-clorofenil)-furan-3-ona en 50 mL de THF seco bajo gas argón durante 16 horas con 4.7 g de K_2CO_3 y 4.25 mL de cloruro de bencenosulfonilo. La reacción se filtró y el filtrado se acidificó con 24 mL de HCl 1N y se extrajo 5 veces con 20 mL de éter dietílico. Los extractos de éter combinados se lavaron con salmuera y se secaron con Na_2SO_4 . Después de la filtración, se añadieron 100 mL de hexanos a la solución, dando como resultado un precipitado, que se recogió usando filtración a vacío y se recristalizó con MeOH. Rendimiento = 17%. pf 190-195°C; FTIR 3099, 1630; 1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 8.54 (s, 2 H), 7.93 (d, J = 8.1 Hz, 2 H), 7.74 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.57 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.18 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.54 (s, 1H). ^{13}C RMN (75 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 181.2, 173.4, 135.2, 135.0, 134.2, 133.9, 129.7, 129.2, 129.1, 129.0, 106.6, 82.9. Análisis elemental Calculado: C 52.54, H 3.31, N 3.83, Cl 9.69; Encontrado: C 52.50, H 3.33, N 3.79, Cl 9.84; $C_{16}H_{12}ClNO_5S$; Tiempo de retención de HPLC: 32.2 min.

Compuesto 8a: 2-(2-clorofenil)-4-[[fenilmetilsulfonil]oxi]-5-amino-3(2H)-furanona.

50 A una solución de 5 g de 5-amino-4-hidroxi-2-(2-clorofenil)-furan-3-ona en THF seco bajo argón se le agrega trietilamina en THF seco. La reacción se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos y se añaden gota a gota 1 equivalente de cloruro de fenilmetilsulfonilo en THF seco. La reacción se agita durante 16 horas seguido de la adición de una solución saturada de cloruro de amonio. La mezcla se extrae 3 veces con 30 ml de éter dietílico. Los extractos de éter combinados se lavan con agua y salmuera, se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran a presión reducida. El sólido se recristaliza con metanol.

Compuesto 8b: 2-(3-clorofenil)-4-[[fenilmetilsulfonil]oxi]-5-amino-3(2H)-furanona.

- 5 A una solución de 5 g de 5-amino-4-hidroxi-2-(3-clorofenil)-furan-3-ona en THF seco bajo argón se le añade trietilamina en THF seco. La reacción se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos y se añaden gota a gota 1 equivalente de cloruro de fenilmetilsulfonilo en THF seco. La reacción se agita durante 16 horas seguido de la adición de una solución saturada de cloruro de amonio. La mezcla se extrae 3 veces con 30 mL de éter dietílico, los extractos de éter combinados se lavan con agua y salmuera, se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran a presión reducida. El sólido se recristaliza con metanol.

Compuesto 8c: 2-(4-clorofenil)-4-[[fenilmetilsulfonil]oxi]-5-amino-3(2H)-furanona 2-(4-clorofenil)-4-[[fenilmetilsulfonil]oxi]-5-amino-3(2H)-furanona

- 10 Se agitaron 2.5 g de 5-amino-4-hidroxi-2-(4-clorofenil)-furan-3-ona en 100 mL de THF seco. Se añadieron 1.31 mL de TEA y 30 minutos después, se añadieron 2.11 g de cloruro de fenilmetilsulfonilo a la reacción. La reacción se agitó durante 24 horas. La reacción se filtró y el filtrado se acidificó con 24 mL de HCl 1N y se extrajo 5 veces con 20 mL de éter dietílico. Los extractos de éter combinados se lavaron con salmuera y se secaron con Na₂SO₄. Después de la filtración, la solución se concentró a presión reducida, y el sólido resultante se recristalizó en metanol. Rendimiento =
- 15 27%. FTIR 2957, 1636; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ 8.79 (s, 2H), 7.60-7.49 (m, 4H), 7.43-7.35 (m, 5H), 5.80 (s, 1H), 4.97 (d, J = 14.1, 1H), 4.90 (d, J = 14.1, 1H). ¹³C RMN (75 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ 181.8, 173.9, 134.3, 134.1, 131.5, 129.3, 129.1, 129.1, 129.0, 128.9, 107.9, 83.1, 57.8. Análisis elemental Calculado: C 53.76, H 3.72, N 3.69; Encontrado: C 53.90, H 3.68, N 3.70; C₁₇H₁₄ClNO₅S; Tiempo de retención de HPLC: 32.2 min.

Compuesto 8d: 2-(2,3-diclorofenil)-4-[[fenilmetilsulfonil]oxi]-5-amino-3(2H)-furanona

- 20 A una solución de 5 g de 5-amino-4-hidroxi-2-(2,3-diclorofenil)-furan-3-ona en THF seco bajo argón se le agrega trietilamina en THF seco. La reacción se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos y se añaden gota a gota 1 equivalente de cloruro de fenilmetilsulfonilo en THF seco. La reacción se agita durante 16 horas seguido de la adición de una solución saturada de cloruro de amonio. La mezcla se extrae 3 veces con 30 mL de éter dietílico. Los extractos de éter combinados se lavan con agua y salmuera, se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran a presión reducida. El sólido se recristaliza con metanol.
- 25

Compuesto 8e: 2-(2,4-diclorofenil)-4-[[fenilmetilsulfonil]oxi]-5-amino-3(2H)-furanona.

- 30 A una solución de 5 g de 5-amino-4-hidroxi-2-(2,4-diclorofenil)-furan-3-ona en THF seco bajo argón se le agrega trietilamina en THF seco. La reacción se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos y se añaden gota a gota 1 equivalente de cloruro de fenilmetilsulfonilo en THF seco. La reacción se agita durante 16 horas, seguido de la adición de una solución saturada de cloruro de amonio. La mezcla se extrae 3 veces con 30 mL de éter dietílico. Los extractos de éter combinados se lavan con agua y salmuera, se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran a presión reducida. El sólido se recristaliza con metanol.

Compuesto 8f: 2-(2,5-diclorofenil)-4-[[fenilmetilsulfonil]oxi]-5-amino-3(2H)-furanona.

- 35 A una solución de 5 g de 5-amino-4-hidroxi-2-(2,5-diclorofenil)-furan-3-ona en THF seco en atmósfera de argón se le añade trietilamina en THF seco. La reacción se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos y se añaden gota a gota 1 equivalente de cloruro de fenilmetilsulfonilo en THF seco. La reacción se agita durante 16 horas seguido de la adición de una solución saturada de cloruro de amonio. La mezcla se extrae 3 veces con 30 mL de éter dietílico. Los extractos de éter combinados se lavan con agua y salmuera, se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran a presión reducida. El sólido se recristaliza con metanol.

- 40 Compuesto 8g: 2-(3-carboximetilfenil)-4-[[fenilmetilsulfonil]oxi]-5-amino-3(2H)-furanona

- 45 A una solución de 5 g de 5-amino-4-hidroxi-2-(3-carboximetilfenil)-furan-3-ona en THF seco bajo argón se le agrega trietilamina en THF seco. La reacción se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos y se añaden gota a gota 1 equivalente de cloruro de fenilmetilsulfonilo en THF seco. La reacción se agita durante 16 horas seguido de la adición de un cloruro de amonio saturado. La mezcla se extrae 3 veces con 30 mL de éter dietílico. Los extractos de éter combinados se lavan con agua y salmuera, se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran a presión reducida. El sólido se recristaliza con metanol.

Compuesto 8h: 2-(3,4-diclorofenil)-4-[[fenilmetilsulfonil]oxi]-5-amino-3(2H)-furanona.

- 50 A una solución de 5 g de 5-amino-4-hidroxi-2-(3,4-diclorofenil)-furan-3-ona en THF seco bajo argón se le agrega trietilamina en THF seco. La reacción se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos y se añaden gota a gota 1 equivalente de cloruro de fenilmetilsulfonilo en THF seco. La reacción se agita durante 16 horas seguido de la adición de un cloruro de amonio saturado. La mezcla se extrae 3 veces con 30 mL de éter dietílico. Los extractos de éter

combinados se lavan con agua y salmuera, se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran a presión reducida. El sólido se recristaliza con metanol.

Compuesto 8i: 2-(3,5-diclorofenil)-4-[[fenilmetilsulfonil]oxi]-5-amino-3(2H)-furanona.

5 A una solución de 5 g de 5-amino-4-hidroxi-2-(3,5-diclorofenil)-furan-3-ona en THF seco bajo argón se le agrega trietilamina en THF seco. La reacción se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos y se añaden gota a gota 1 equivalente de cloruro de fenilmetilsulfonilo en THF seco. La reacción se agita durante 16 horas seguido de la adición de una solución saturada de cloruro de amonio. La mezcla se extrae 3 veces con 30 mL de éter dietílico. Los extractos de éter combinados se lavan con agua y salmuera, se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran a presión reducida. El sólido se recristaliza con metanol.

10 Compuesto 8j: 2-(2-fluorofenil)-4-[[fenilmetilsulfonil]oxi]-5-amino-3(2H)-furanona

15 A una solución de 5 g de 5-amino-4-hidroxi-2-(2-fluorofenil)-furan-3-ona en THF seco bajo argón se le añade trietilamina en THF seco. La reacción se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos y se añaden gota a gota 1 equivalente de cloruro de fenilmetilsulfonilo en THF seco. La reacción se agita durante 16 horas, seguido de la adición de una solución saturada de cloruro de amonio. La mezcla se extrae 3 veces con 30 mL de éter dietílico. Los extractos de éter combinados se lavan con agua y salmuera, se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran a presión reducida. El sólido se recristaliza con metanol.

Compuesto 8k: 2-(3-fluorofenil)-4-[[fenilmetilsulfonil]oxi]-5-amino-3(2H)-furanona.

20 A una solución de 5 g de 5-amino-4-hidroxi-2-(3-fluorofenil)-furan-3-ona en THF seco bajo argón se le agrega trietilamina en THF seco. La reacción se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos y se añaden gota a gota 1 equivalente de cloruro de fenilmetilsulfonilo en THF seco. La reacción se agita durante 16 horas seguido de la adición de una solución saturada de cloruro de amonio. La mezcla se extrae 3 veces con 30 mL de éter dietílico. Los extractos de éter combinados se lavan con agua y salmuera, se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran a presión reducida. El sólido se recristaliza con metanol.

Compuesto 8l: 2-(4-fluorofenil)-4-[[fenilmetilsulfonil]oxi]-5-amino-3(2H)-furanona.

25 A una solución de 5 g de 5-amino-4-hidroxi-2-(4-fluorofenil)-furan-3-ona en THF seco bajo argón se le agrega trietilamina en THF seco. La reacción se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos y se añaden gota a gota 1 equivalente de cloruro de fenilmetilsulfonilo en THF seco. La reacción se agita durante 16 horas, seguido de la adición de una solución saturada de cloruro de amonio. La mezcla se extrae 3 veces con 30 mL de éter dietílico. Los extractos de éter combinados se lavan con agua y salmuera, se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran a presión reducida. El sólido se recristaliza con metanol.

30

Compuesto 8m: 2-(2,3-difluorofenil)-4-[[fenilmetilsulfonil]oxi]-5-amino-3(2H)-furanona.

35 A una solución de 5 g de 5-amino-4-hidroxi-2-(2,3-difluorofenil)-furan-3-ona en THF seco bajo argón se le agrega trietilamina en THF seco. La reacción se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos y se añaden gota a gota 1 equivalente de cloruro de fenilmetilsulfonilo en THF seco. La reacción se agita durante 16 horas, seguido de la adición de una solución saturada de cloruro de amonio. La mezcla se extrae 3 veces con 30 mL de éter dietílico. Los extractos de éter combinados se lavan con agua y salmuera, se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran a presión reducida. El sólido se recristaliza con metanol.

Compuesto 8n: 2-(2,4-difluorofenil)-4-[[fenilmetilsulfonil]oxi]-5-amino-3(2H)-furanona.

40 A una solución de 5 g de 5-amino-4-hidroxi-2-(2,4-difluorofenil)-furan-3-ona en THF seco bajo argón se le agrega trietilamina en THF seco. La reacción se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos y se añaden gota a gota 1 equivalente de cloruro de fenilmetilsulfonilo en THF seco. La reacción se agita durante 16 horas seguido de la adición de una solución saturada de cloruro de amonio. La mezcla se extrae 3 veces con 30 mL de éter dietílico. Los extractos de éter combinados se lavan con agua y salmuera, se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran a presión reducida. El sólido se recristaliza con metanol.

45 Compuesto 8o: 2-(2,5-difluorofenil)-4-[[fenilmetilsulfonil]oxi]-5-amino-3(2H)-furanona.

A una solución de 5 g de 5-amino-4-hidroxi-2-(2,5-difluorofenil)-furan-3-ona en THF seco bajo argón se le añade trietilamina en THF seco. La reacción se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos y se añaden gota a gota 1 equivalente de cloruro de fenilmetilsulfonilo en THF seco. La reacción se agita durante 16 horas seguido de la adición de una solución saturada de cloruro de amonio. La mezcla se extrae 3 veces con 30 mL de éter dietílico. Los extractos

de éter combinados se lavan con agua y salmuera, se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran a presión reducida. El sólido se recristaliza con metanol.

Compuesto 8p: 2-(2,6-difluorofenil)-4-[[fenilmetilsulfonil]oxi]-5-amino-3(2H)-furanona

5 A una solución de 5 g de 5-amino-4-hidroxi-2-(2,6-difluorofenil)-furan-3-ona en THF seco bajo argón se le agrega trietilamina en THF seco. La reacción se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos y se añaden gota a gota 1 equivalente de cloruro de fenilmetilsulfonilo en THF seco. La reacción se agita durante 16 horas seguido de la adición de una solución saturada de cloruro de amonio. La mezcla se extrae 3 veces con 30 mL de éter dietílico. Los extractos de éter combinados se lavan con agua y salmuera, se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran a presión reducida. El sólido se recristaliza con metanol.

10 Compuesto 8q: 2-(3,4-difluorofenil)-4-[[fenilmetilsulfonil]oxi]-5-amino-3(2H)-furanona.

15 A una solución de 5 g de 5-amino-4-hidroxi-2-(3,4-difluorofenil)-furan-3-ona en THF seco bajo argón se le agrega trietilamina en THF seco. La reacción se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos y se añaden gota a gota 1 equivalente de cloruro de fenilmetilsulfonilo en THF seco. La reacción se agita durante 16 horas seguido de la adición de una solución saturada de cloruro de amonio. La mezcla se extrae 3 veces con 30 mL de éter dietílico. Los extractos de éter combinados se lavan con agua y salmuera, se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran a presión reducida. El sólido se recristaliza con metanol.

Compuesto 8r: 2-(3,5-difluorofenil)-4-[[fenilmetilsulfonil]oxi]-5-amino-3(2H)-furanona.

20 A una solución de 5 g de 5-amino-4-hidroxi-2-(3,5-difluorofenil)-furan-3-ona en THF seco bajo argón se le agrega trietilamina en THF seco. La reacción se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos y se añaden gota a gota 1 equivalente de cloruro de fenilmetilsulfonilo en THF seco. La reacción se agita durante 16 horas seguido de la adición de una solución saturada de cloruro de amonio. La mezcla se extrae 3 veces con 30 mL de éter dietílico. Los extractos de éter combinados se lavan con agua y salmuera, se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran a presión reducida. El sólido se recristaliza con metanol.

Compuesto 8av 2-(4-trifluorometilfenil)-4-[[fenilmetilsulfonil]oxi]-5-amino-3(2H)-furanona

25 A una solución de 5 g de 5-amino-4-hidroxi-2-(4-trifluorometilfenil)-furan-3-ona en THF seco bajo argón se le añade trietilamina en THF seco. La reacción se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos y se añaden gota a gota 1 equivalente de cloruro de fenilmetilsulfonilo en THF seco. La reacción se agita durante 16 horas seguido de la adición de una solución saturada de cloruro de amonio. La mezcla se extrae 3 veces con 30 mL de éter dietílico. Los extractos de éter combinados se lavan con agua y salmuera, se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran a presión reducida. El sólido se recristaliza con metanol.

Ejemplo 8ay: 2-(4-nitrilefenil)-4-[[fenilmetilsulfonil]oxi]-5-amino-3(2H)-furanona.

35 A una solución de 5 g de 5-amino-4-hidroxi-2-(4-nitrilefenil)-furan-3-ona en THF seco bajo argón se le agrega trietilamina en THF seco. La reacción se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos y se añaden gota a gota 1 equivalente de cloruro de fenilmetilsulfonilo en THF seco. La reacción se agita durante 16 horas seguido de la adición de una solución saturada de cloruro de amonio. La mezcla se extrae 3 veces con 30 mL de éter dietílico. Los extractos de éter combinados se lavan con agua y salmuera, se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran a presión reducida. El sólido se recristaliza con metanol.

Compuesto 8az: 2-(3-nitrilefenil)-4-[[fenilmetilsulfonil]oxi]-5-amino-3(2H)-furanona.

40 A una solución de 5 g de 5-amino-4-hidroxi-2-(3-nitrilefenil)-furan-3-ona en THF seco bajo argón se le agrega trietilamina en THF seco. La reacción se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos y se añaden gota a gota 1 equivalente de cloruro de fenilmetilsulfonilo en THF seco. La reacción se agita durante 16 horas seguido de la adición de una solución saturada de cloruro de amonio. La mezcla se extrae 3 veces con 30 mL de éter dietílico. Los extractos de éter combinados se lavan con agua y salmuera, se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran a presión reducida. El sólido se recristaliza con metanol.

45 Compuesto 17c: 2-(4-clorofenil)-4-[[4-fluorofenilmetilsulfonil]oxi]-5-amino-3 (2H)-furanona.

A una solución de 5 g de 5-amino-4-hidroxi-2-(4-clorofenil)-furan-3-ona en THF seco bajo argón se le agrega trietilamina en THF seco. La reacción se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos, y se agrega gota a gota 1 equivalente de cloruro de 4-fluorofenilmetilsulfonilo en THF seco. La reacción se agita durante 16 horas seguido de la adición de una solución saturada de cloruro de amonio. La mezcla se extrae 3 veces con 30 mL de éter dietílico. Los

extractos de éter combinados se lavan con agua y salmuera, se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran a presión reducida. El sólido se recristaliza con metanol.

Compuesto 35c: 2-(4-clorofenil)-4-[[fenoxicarbonil]oxi]-5-amino-3(2H)-furanona

5 A una solución de 5 g de 5-amino-4-hidroxi-2-(4-clorofenil)-furan-3-ona en THF seco en atmósfera de argón se le añade trietilamina en THF seco. La reacción se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos y se añaden gota a gota 1 equivalente de cloroformiato de fenilo en THF seco. La reacción se agita durante 16 horas seguido de la adición de una solución saturada de cloruro de amonio. La mezcla se extrae 3 veces con 30 mL de éter dietílico. Los extractos de éter combinados se lavan con agua y salmuera, se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran a presión reducida. El sólido se recristaliza con metanol.

10 Compuesto 37c: 2-(4-clorofenil)-4-[[fenilaminotiocarbonil]oxi]-5-amino-3(2H)-furanona

15 A una solución en agitación de 5 g de 5-amino-4-hidroxi-2-(4-clorofenil)-furan-3-ona y carbonato sódico (1.7 g) en agua desionizada (30 mL) se agrega fenilisotiocianato. La reacción se agita a temperatura ambiente durante 24 horas. Se agrega una solución saturada de cloruro de amonio y la mezcla se extrae 3 veces con 30 mL de éter dietílico. Los extractos de éter combinados se lavan con agua y salmuera, se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran a presión reducida. El sólido se recristaliza con metanol.

Ejemplo 2- Síntesis y caracterización de compuestos en la Tabla 2

Procedimientos generales

20 Se añadió cianuro de potasio (0.91 g) a carbonato de sodio (1.7 g) en agua desionizada (30 mL) en un matraz redondo de vidrio de 3 bocas y se colocó en un baño de hielo. El sistema se purgó repetidamente usando una bomba de vacío y gas nitrógeno. Luego se añadió glioxal (3.72 g) al sistema sin la introducción de O₂ y se dejó que los reactivos se disolvieran con agitación. En un tubo con tapón, se añadió el arilaldehído apropiado (7.11 mmoles) a 1,4-dioxano (5 mL), se purgó y luego se añadió gota a gota al sistema. El sistema se retiró entonces del baño de hielo y se dejó agitar a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de 1 hora, se añadió ácido acético (5 mL) gota a gota hasta que las burbujas de gas ya no eran visibles por la adición de ácido acético, o hasta que la solución tenía un pH inferior a 6. La solución se filtró al vacío y se lavó con agua helada (5 mL), metanol (5 mL) y éter (5 mL) y luego se dejó secar al aire. El material en bruto se recristalizó con metanol, se recogió mediante filtración al vacío y se enjuagó con dietil éter y se secó al vacío.

Ejemplo 1c

5-amino-4-hidroxi-2-(4-clorofenil)-furan-3-ona

30 Rendimiento = 70%. mp 221-2°C; FTIR 3079, 1638; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ 7.82 (s, 2H), 7.46 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.29 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 5.43 (s, 1H). ¹³C RMN (75 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ 182.6, 173.1, 135.7, 133.2, 128.9, 128.6, 111.7, 82.2. Cálculo HRMS: 248.00849, Encontrado: 248.00852 MNa⁺ = C₁₀H₈NO₃ClNa⁺; Análisis elemental calculado: C 53.23, H 3.57, N 6.21, Cl 15.71; Encontrado: C 53.35, H 3.61, N 6.24, Cl 15.83 C₁₀H₈ClNO₃; Tiempo de retención de HPLC: 16.7 min.

35 Ejemplo 1j

5-amino-4-hidroxi-2-(2-fluorofenil)-furan-3-ona

Rendimiento = 84%. mp 160-3°C; FTIR 3079, 1638; ¹H RMN (DMSO d₆) 5.60 (1H, s), 7.22-7.78 (4H, m); Cálculo HRMS: 210.05610, Encontrado: 210.05609 MH⁺ = C₁₀H₉F NO₃⁺; Análisis elemental calculado: C 57.42, H 3.85, N 6.70, F 9.08; Encontrado: C 57.50, H 3.92, N 6.61, F 8.99 C₁₀H₈FNO₃; Tiempo de retención de HPLC: 11.42 min.

40 Ejemplo 1k

5-amino-4-hidroxi-2-(3-fluorofenil)-furan-3-ona

Rendimiento = 60%. mp 168°C; FTIR 3356, 3129; ¹H RMN (DMSO d₆) 5.44 (1H, s), 7.05-7.27 (4H, m); Cálculo HRMS: 210.05610, Encontrado: 210.05609 MH⁺ = C₁₀H₉F NO₃⁺; Análisis elemental calculado: C 57.42, H 3.85, N 6.70, F 9.08; Encontrado: C 57.41, H 3.87, N 6.61, F 8.97 C₁₀H₈FNO₃; Tiempo de retención de HPLC: 12.63 min.

45

Ejemplo 1l

5-amino-4-hidroxi-2-(4-fluorofenil)-furan-3-ona

Rendimiento = 68%. mp 160°C; FTIR 3351, 3138; ¹H RMN (DMSO d₆) 5.41 (1H, s), 7.22-7.78 (4H, m); Cálculo HRMS: 210.05610, Encontrado: 210.05609 MH⁺ = C₁₀H₉ F NO₃⁺; Análisis elemental calculado: C 57.42, H 3.85, N 6.70, F 9.08; Encontrado: C 57.42, H 3.97, N 6.66, F 8.90 C₁₀H₈FNO₃; Tiempo de retención de HPLC: 11.88 min.

5 Ejemplo 1m

5-amino-4-hidroxi-2-(2,3-difluorofenil)-furan-3-ona

Rendimiento = 76%. mp 193°C; FTIR 3391, 3277, 1539; ¹H RMN (DMSO d₆) 5.68 (1H, s), 7.05-7.85 (3H, m); Cálculo HRMS: 228.04668, Encontrado: 228.04669 MH⁺ = C₁₀H₈ F₂NO₃⁺; Análisis elemental calculado: C 52.87, H 3.11, N 6.17, F 16.73; Encontrado: C 53.10, H 3.11, N 6.17, F 16.57 C₁₀H₇F₂NO₃; Tiempo de retención de HPLC: 13.02 min.

10 Ejemplo 1n

5-amino-4-hidroxi-2-(2,4-difluorofenil)-furan-3-ona

Rendimiento = 67%. mp 182-3°C; FTIR 3252, 1608; ¹H RMN (DMSO d₆) 5.59 (1H, s), 7.13-7.79 (3H, m); Cálculo HRMS: 228.04668, Encontrado: 228.04671 MH⁺ = C₁₀H₈ F₂NO₃⁺; Análisis elemental calculado: C 52.87, H 3.11, N 6.17, F 16.73; Encontrado: C 52.84, H 3.00, N 6.16, F 16.59 C₁₀H₇F₂NO₃; Tiempo de retención de HPLC: 12.63 min.

15 Ejemplo 1o

5-amino-4-hidroxi-2-(2,5-difluorofenil)-furan-3-ona

Rendimiento = 80%. mp 196°C; FTIR 3391, 3267; ¹H RMN (DMSO d₆) 5.61 (1H, s), 7.03-7.84 (3H, m); Cálculo HRMS: 228.04668, Encontrado: 228.04670 MH⁺ = C₁₀H₈ F₂NO₃⁺; Análisis elemental calculado: C 52.87, H 3.11, N 6.17, F 16.73; Encontrado: C 52.79, H 3.11, N 6.15, F 16.57 C₁₀H₇F₂NO₃; Tiempo de retención de HPLC: 12.09 min.

20 Ejemplo 1p

5-amino-4-hidroxi-2-(2,6-difluorofenil)-furan-3-ona

Rendimiento = 70%. mp 159-60°C; FTIR 3535, 3406; ¹H RMN (DMSO d₆) 5.68 (1H, s), 7.14-7.73 (3H, m); Cálculo HRMS: 228.04668, Encontrado: 228.04670 MH⁺ = C₁₀H₈ F₂NO₃⁺; Análisis elemental calculado: C 52.87, H 3.11, N 6.17, F 16.73; Encontrado: C 52.62, H 3.10, N 5.94, F 16.57 C₁₀H₇F₂NO₃; Tiempo de retención de HPLC: 11.30 min.

25 Ejemplo 1q

5-amino-4-hidroxi-2-(3,4-difluorofenil)-furan-3-ona

Rendimiento = 76%. mp 190-4°C; FTIR 3322, 3124; ¹H RMN (DMSO d₆) 5.44 (1H, s), 7.13-7.85 (3H, m); Cálculo HRMS: 228.04668, Encontrado: 228.04670 MH⁺ = C₁₀H₈ F₂NO₃⁺; Análisis elemental calculado: C 52.87, H 3.11, N 6.17, F 16.73; Encontrado: C 53.13, H 3.16, N 6.15, F 16.61 C₁₀H₇F₂NO₃; Tiempo de retención de HPLC: 13.79 min.

30 Ejemplo 1r

5-amino-4-hidroxi-2-(3,5-difluorofenil)-furan-3-ona

Rendimiento = 58%. mp 190-1°C; FTIR 3346, 3143; ¹H RMN (DMSO d₆) 5.68 (1H, s), 7.05-7.85 (3H, m); Cálculo HRMS: 228.04668, Encontrado: 228.04670 MH⁺ = C₁₀H₈ F₂NO₃⁺; Análisis elemental calculado: C 52.87, H 3.11, N 6.17, F 16.73; Encontrado: C 52.88, H 3.06, N 6.15, F 16.70 C₁₀H₇F₂NO₃; Tiempo de retención de HPLC: 14.00 min.

35 Ejemplo 2c

2-(4-clorofenil)-4-(acetoxi)-5-amino-3(2H)-furanona

Se agitó 1 g de 5-amino-4-hidroxi-2-(4-clorofenil)-furan-3-ona en anhídrido acético bajo gas nitrógeno durante 16 horas. La reacción se enfrió a -78°C y se liofilizó. La masa seca se recristalizó en MeOH. Rendimiento = 44%. mp 221-2°C; FTIR 3030, 1628; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ 8.30 (s, 2H), 7.47 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 5.63 (s, 1H), 2.14 (s, 3H). ¹³C RMN (75 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ 182.4, 173.0, 168.9, 134.8, 133.8, 129.1, 129.1,

40

106.9, 83.2, 20.7. Análisis elemental calculado: C 53.85, H 3.77, N 5.23; Encontrado: C 53.76, H 3.90, N 5.24; C₁₂H₁₀ClNO₄; Tiempo de retención de HPLC: 19.7 min.

Ejemplo 3c

2-(4-clorofenil)-4-[[fenilsulfonyl]oxi]-5-amino-3(2H)-furanona

- 5 Se agitaron 5 g de 5-amino-4-hidroxi-2-(4-clorofenil)-furan-3-ona en 50 mL de THF seco bajo gas nitrógeno durante 16 horas con 4.7 g de K₂CO₃ y 4.25 mL de cloruro de bencensulfonilo. La reacción se filtró y el filtrado se acidificó con 24 mL de HCl 1N y se extrajo 5 veces con 20 mL de éter dietílico. Los extractos de éter combinados se lavaron con salmuera y se secaron con Na₂SO₄. Después de la filtración, se añadieron 100 mL de hexanos a la solución, dando como resultado un precipitado, que se recogió usando filtración a vacío y se recrystalizó con MeOH. Rendimiento =
- 10 17%. mp 190-195°C; FTIR 3034, 1630; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ 8.54 (s, 2H), 7.93 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.74 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.57 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.18 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.54 (s, 1H). ¹³C RMN (75 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ 181.2, 173.4, 135.2, 135.0, 134.2, 133.9, 129.7, 129.2, 129.1, 129.0, 106.6, 82.9. Análisis elemental calculado: C 52.54, H 3.31, N 3.83, Cl 9.69; Encontrado: C 52.50, H 3.33, N 3.79, Cl 9.84; C₁₆H₁₂ClNO₅S; Tiempo de retención de HPLC: 32.2 min.

15 Ejemplo 4c

N-(3,4-dihidroxi-5-(4-clorofenil)-2-furanil)metanosulfonamida

- Se agitaron 5 g de 5-amino-4-hidroxi-2-(4-clorofenil)-furan-3-ona en 50 mL de THF seco bajo gas nitrógeno durante 16 horas con 4.6 g de K₂CO₃ y 1.5 mL de cloruro de metanosulfonilo. La reacción se filtró y el filtrado se acidificó con 24 mL de HCl 1N y se extrajo 5 veces con 20 mL de éter dietílico. Los extractos de éter combinados se lavaron con salmuera y se secaron con Na₂SO₄. Después de la filtración, se añadieron 100 mL de hexanos a la solución, dando como resultado un precipitado, que se recogió usando filtración a vacío y se recrystalizó con MeOH. El material se purificó adicionalmente por cromatografía en columna. Rendimiento = 18%. mp 175°C; FTIR 3169, 1616; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ 8.41 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.96 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.59 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.55 (s, 3H). ¹³C RMN (75 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ 185.7, 165.1, 140.7, 136.9, 135.9, 133.5, 130.0, 129.7, 40.7. Análisis elemental calculado: C 43.50, H 3.32, Cl 11.67, N 4.61; Encontrado: C 43.66, H 3.40, Cl 11.54, N 4.55; C₁₁H₁₀ClNO₅S; Tiempo de retención de HPLC: 25.2 min.
- 20
- 25

Ejemplo 5c

N-(3,4-dihidroxi-5-(4-clorofenil)-2-furanil)etanosulfonamida

- Se agitaron 5 g de 5-amino-4-hidroxi-2-(4-clorofenil)-furan-3-ona en 50 mL de THF seco bajo gas nitrógeno durante 16 horas con 4.6 g de K₂CO₃ y 2.1 mL de cloruro de etanosulfonilo. La reacción se filtró y el filtrado se acidificó con 24 mL de HCl 1N y se extrajo 5 veces con 20 mL de éter dietílico. Los extractos de éter combinados se lavaron con salmuera y se secaron con Na₂SO₄. Después de la filtración, se añadieron 100 mL de hexanos a la solución, dando como resultado un precipitado, que se recogió usando filtración a vacío y se recrystalizó con acetato de etilo. Rendimiento = 21%. mp 183-185°C; FTIR 3181, 1616; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ 8.41 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.95 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.59 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 3.68 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.40 (t, J = 6.9 Hz, 3H). ¹³C RMN (75 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ 185.8, 165.1, 140.7, 136.8, 136.1, 133.5, 130.0, 129.7, 48.0, 8.6. Análisis elemental calculado: C 45.36, H 3.81, Cl 11.16, N 4.41; Encontrado: C 45.42, H 3.85, Cl 11.06, N 4.37; C₁₂H₁₂ClNO₅S; Tiempo de retención de HPLC: 29.9 min.
- 30
- 35

Ejemplo 4c

- 40 N-(3,4-dihidroxi-5-(4-clorofenil)-2-furanil)metanosulfonamida

5 g de 5-amino-4-hidroxi-2-(4-fluorofenil)-furan-3-ona se agitan en 50 mL de THF seco bajo nitrógeno seco. La reacción se enfría en un baño de hielo, y se agrega 1 equivalente de trietilamina gota a gota. La reacción se calentó a temperatura ambiente, se añadió clorotrimetilsilano gota a gota y la reacción se sometió a reflujo suavemente con un baño de agua durante 30 minutos. Se agrega 1 equivalente de cloruro de metil sulfonilo gota a gota. Se agrega 1 equivalente de TEA gota a gota, y la reacción se somete a reflujo suavemente con un baño de agua durante 1 hora. La reacción se enfría a temperatura ambiente, y se agrega 1 equivalente de fluoruro de tetrabutilamonio y se agita durante 30 minutos. Se agrega una solución saturada de sulfato de amonio para extinguir la reacción, y la reacción se extrae 3 veces con 20 mL de éter dietílico. Los extractos de éter combinados se lavan con agua y salmuera, el éter se seca con sulfato de sodio, se filtra y se evapora para dar un sólido que se recrystaliza con metanol.

45

50

Ejemplo 6c

N-(3,4-dihidroxi-5-(4-clorofenil)-2-furanil)bencenosulfonamida

5 g de 5-amino-4-hidroxi-2-(4-fluorofenil)-furan-3-ona se agitan en 50 mL de THF seco bajo nitrógeno seco. La reacción se enfría en un baño de hielo, y se agrega 1 equivalente de trietilamina gota a gota. La reacción se calentó a temperatura ambiente, se añadió clorotrimetilsilano gota a gota y la reacción se sometió a reflujo suavemente con un baño de agua durante 30 minutos. Se agrega 1 equivalente de cloruro de benceno sulfonilo gota a gota. Se agrega 1 equivalente de TEA gota a gota, y la reacción se somete a reflujo suavemente con un baño de agua durante 1 hora. La reacción se enfría a temperatura ambiente, y se agrega 1 equivalente de fluoruro de tetrabutilamonio y se agita durante 30 minutos. Se agrega una solución saturada de sulfato de amonio para extinguir la reacción, y la reacción se extrae 3 veces con 20 mL de éter dietílico. Los extractos de éter combinados se lavan con agua y salmuera, el éter se seca con sulfato de sodio, se filtra y se evapora para dar un sólido que se recristaliza con metanol.

Ejemplo 7c

N-(3,4-dihidroxi-5-(4-clorofenil)-2-furanil)acetamida

5 g de 5-amino-4-hidroxi-2-(4-fluorofenil)-furan-3-ona se agitan en 50 mL de THF seco bajo nitrógeno seco. La reacción se enfría en un baño de hielo, y se agrega 1 equivalente de trietilamina gota a gota. La reacción se calentó a temperatura ambiente, se añadió clorotrimetilsilano gota a gota y la reacción se sometió a reflujo suavemente con un baño de agua durante 30 minutos. Se agrega 1 equivalente de cloruro de acetilo gota a gota. Se agrega 1 equivalente de TEA gota a gota, y la reacción se somete a reflujo suavemente con un baño de agua durante 1 hora. La reacción se enfría a temperatura ambiente, y se agrega 1 equivalente de fluoruro de tetrabutilamonio y se agita durante 30 minutos. Se agrega una solución saturada de sulfato de amonio para extinguir la reacción, y la reacción se extrae 3 veces con 20 mL de éter dietílico. Los extractos de éter combinados se lavan con agua y salmuera, el éter se seca con sulfato de sodio, se filtra y se evapora para dar un sólido que se recristaliza con metanol.

Ejemplo 9c

N-(3,4-dihidroxi-5-(4-clorofenil)-2-furanil)benzamida

5 g de 5-amino-4-hidroxi-2-(4-fluorofenil)-furan-3-ona se agitan en 50 mL de THF seco bajo nitrógeno seco. La reacción se enfría en un baño de hielo, y se agrega 1 equivalente de trietilamina gota a gota. La reacción se calentó a temperatura ambiente, se añadió clorotrimetilsilano gota a gota y la reacción se sometió a reflujo suavemente con un baño de agua durante 30 minutos. Se agrega 1 equivalente de cloruro de benzoilo gota a gota. Se agrega 1 equivalente de TEA gota a gota, y la reacción se somete a reflujo suavemente con un baño de agua durante 1 hora. La reacción se enfría a temperatura ambiente, y se agrega 1 equivalente de fluoruro de tetrabutilamonio y se agita durante 30 minutos. Se agrega una solución saturada de sulfato de amonio para extinguir la reacción, y la reacción se extrae 3 veces con 20 mL de éter dietílico. Los extractos de éter combinados se lavan con agua y salmuera, el éter se seca con sulfato de sodio, se filtra y se evapora para dar un sólido que se recristaliza con metanol.

Ejemplo 12c

N-(3,4-dihidroxi-5-(4-clorofenil)-2-furanil)succinimida

5 g de 5-amino-4-hidroxi-2-(4-fluorofenil)-furan-3-ona se agitan en 50 mL de piridina bajo nitrógeno seco. Se agrega 1 equivalente de anhídrido succínico y la reacción se somete a reflujo suavemente con un baño de agua durante 1 hora. Se agrega una solución saturada de sulfato de amonio para extinguir la reacción, y la reacción se extrae 3 veces con 20 mL de éter dietílico. Los extractos de éter combinados se lavan con una solución saturada de bicarbonato y salmuera, el éter se seca con sulfato de sodio, se filtra y se evapora para dar un sólido que se recristaliza con metanol.

Ejemplo 28c

5-amino-2-(4-clorofenil)-2-metil-4-trimetilsililoxi-3(2H)-furanona

5 g de 5-amino-4-hidroxi-2-(4-fluorofenil)-furan-3-ona se agitan en 50 mL de THF seco bajo nitrógeno seco. La reacción se enfría en un baño de hielo, y se agrega 1 equivalente de LDA en THF/Hexanos gota a gota. La reacción se calienta lentamente a temperatura ambiente durante 30 minutos y se enfría con un baño de hielo. Se agrega 1 equivalente de clorotrimetilsilano gota a gota, y la reacción se calienta lentamente a temperatura ambiente y se agita durante 1 hora. La reacción se enfría con un baño de hielo, y se agrega 1 equivalente de LDA en THF/Hexanos gota a gota, y la reacción se calienta lentamente a temperatura ambiente durante 30 minutos. La reacción se enfría con un baño de hielo y se agrega 1 equivalente de yoduro de metilo en THF lentamente gota a gota. La reacción se calienta lentamente a temperatura ambiente y se agita durante 1 hora.

Ejemplo 29c

5-amino-2-(4-clorofenil)-2-metil-4-hidroxi-3(2H)-furanona

5 g de 5-amino-2-(4-clorofenil)-2-metil-4-trimetilsiloxi-3(2H)-furanona se agita en THF a temperatura ambiente. Se agrega 1 equivalente de fluoruro de tetrabutilamonio y la reacción se agita durante 30 minutos. Se agrega una solución de sulfato de amonio para extinguir la reacción, y la reacción se extrae 3 veces con 20 mL de éter dietílico. Los extractos de éter combinados se lavan con agua y salmuera, el éter se seca con sulfato de sodio, se filtra y se evapora para dar un sólido que se recristaliza con metanol.

Ejemplo 30c

N-(3-hidroxi-5-(4-clorofenil)-5-metil-2-3(2H)-furanonil)-metanosulfonamida

5 g de 5-amino-4-hidroxi-2-(4-fluorofenil)2-metil-furan-3-ona se agitan en 50 mL de THF seco bajo nitrógeno seco. La reacción se enfría en un baño de hielo, y se agrega 1 equivalente de trietilamina gota a gota. La reacción se calentó a temperatura ambiente, se añadió clorotrimetilsilano gota a gota y la reacción se sometió a reflujo suavemente con un baño de agua durante 30 minutos. Se agrega 1 equivalente de cloruro de metil sulfonilo gota a gota. Se agrega 1 equivalente de TEA gota a gota, y la reacción se somete a reflujo suavemente con un baño de agua durante 1 hora. La reacción se enfría a temperatura ambiente y se agrega 1 equivalente de fluoruro de tetrabutilamonio y se agita durante 30 minutos. Se agrega una solución saturada de sulfato de amonio para extinguir la reacción, y la reacción se extrae 3 veces con 20 mL de éter dietílico. Los extractos de éter combinados se lavan con agua y salmuera, el éter se seca con sulfato de sodio, se filtra y se evapora para dar un sólido que se recristaliza con metanol.

Ejemplo 31c

N-(3-hidroxi-5-(4-clorofenil)-5-metil-2-3(2H)-furanonil)-etanosulfonamida

5 g de 5-amino-4-hidroxi-2-(4-fluorofenil)2-metil-furan-3-ona se agitan en 50 mL de THF seco, calentando la reacción a temperatura ambiente, se agrega clorotrimetilsilano gota a gota y la reacción se lleva a reflujo suavemente con un baño de agua durante 30 minutos. Se agrega 1 equivalente de cloruro de etilsulfonilo gota a gota. Se agrega 1 equivalente de TEA gota a gota, y la reacción se somete a reflujo suavemente con un baño de agua durante 1 hora. La reacción se enfría a temperatura ambiente y se agrega 1 equivalente de fluoruro de tetrabutilamonio y se agita durante 30 minutos. Se agrega una solución saturada de sulfato de amonio para extinguir la reacción, y la reacción se extrae 3 veces con 20 mL de éter dietílico. Los extractos de éter combinados se lavan con agua y salmuera, el éter se seca con sulfato de sodio, se filtra y se evapora para dar un sólido que se recristaliza con metanol.

Ejemplo 32c

N-(3-hidroxi-5-(4-clorofenil)-5-metil-2-3(2H)furanonil)-benzenosulfonamida

5 g de 5-amino-4-hidroxi-2-(4-fluorofenil)2-metil-furan-3-ona se agitan en 50 mL de THF seco bajo nitrógeno seco. La reacción se enfría en un baño de hielo, y se agrega 1 equivalente de trietilamina gota a gota. La reacción se calentó a temperatura ambiente, se añadió clorotrimetilsilano gota a gota y la reacción se sometió a reflujo suavemente con un baño de agua durante 30 minutos. Se agrega 1 equivalente de cloruro de benceno sulfonilo gota a gota. Se agrega 1 equivalente de TEA gota a gota, y la reacción se somete a reflujo suavemente con un baño de agua durante 1 hora. La reacción se enfría a temperatura ambiente y se agrega 1 equivalente de fluoruro de tetrabutilamonio y se agita durante 30 minutos. Se agrega una solución saturada de sulfato de amonio para extinguir la reacción, y la reacción se extrae 3 veces con 20 mL de éter dietílico. Los extractos de éter combinados se lavan con agua y salmuera, el éter se seca con sulfato de sodio, se filtra y se evapora para dar un sólido que se recristaliza con metanol.

Ejemplo 33c

40 N-(3-hidroxi-5-(4-clorofenil)-5-metil-2-3(2H)-furanonil)-acetamida

5 g de 5-amino-4-hidroxi-2-(4-fluorofenil)2-metil-furan-3-ona se agitan en 50 mL de THF seco bajo nitrógeno seco. La reacción se enfría en un baño de hielo, y se agrega 1 equivalente de trietilamina gota a gota. La reacción se calentó a temperatura ambiente, se añadió clorotrimetilsilano gota a gota y la reacción se sometió a reflujo suavemente con un baño de agua durante 30 minutos. Se agrega 1 equivalente de cloruro de acetilo gota a gota. Se agrega 1 equivalente de TEA gota a gota, y la reacción se somete a reflujo suavemente con un baño de agua durante 1 hora. La reacción se enfría a temperatura ambiente y se agrega 1 equivalente de fluoruro de tetrabutilamonio y se agita durante 30 minutos. Se agrega una solución saturada de sulfato de amonio para extinguir la reacción, y la reacción se extrae 3 veces con 20 mL de éter dietílico. Los extractos de éter combinados se lavan con agua y salmuera, el éter se seca con sulfato de sodio, se filtra y se evapora para dar un sólido que se recristaliza con metanol.

50

Ejemplo 35c

N-(3-hidroxi-5-(4-clorofenil)-5-metil-2-3(2H)furanonil)-benzamida

5 5 g de 5-amino-4-hidroxi-2-(4-fluorofenil)-2-metil-furan-3-ona se agitan en 50 mL de THF seco bajo nitrógeno seco. La reacción se enfría en un baño de hielo, y se agrega 1 equivalente de trietilamina gota a gota. La reacción se calentó a temperatura ambiente, se añadió clorotrimetilsilano gota a gota y la reacción se sometió a reflujo suavemente con un baño de agua durante 30 minutos. Se agrega 1 equivalente de cloruro de benzoilo gota a gota. Se agrega 1 equivalente de TEA gota a gota, y la reacción se somete a reflujo suavemente con un baño de agua durante 1 hora. La reacción se enfría a temperatura ambiente y se agrega 1 equivalente de fluoruro de tetrabutilamonio y se agita durante 30 minutos. Se agrega una solución saturada de sulfato de amonio para sofocar la reacción, y la reacción se seca con sulfato de sodio, se filtra y se evapora para dar un sólido que se recristaliza con metanol.

10 Ejemplo 38c

N-(3-hidroxi-5-(4-clorofenil)-5-metil-2-3(2H)-furanonil)-succinimida

15 5 g de 5-amino-4-hidroxi-2-(4-fluorofenil)-2-metil-furan-3-ona se agitan en 50 mL de THF seco bajo nitrógeno seco. Se agrega 1 equivalente de anhídrido succínico y ácido sulfámico catalítico, y la reacción se somete a reflujo suavemente con un baño de agua durante 1 hora. Se agrega una solución saturada de sulfato de amonio para extinguir la reacción, y la reacción se extrae 3 veces con 20 mL de éter dietílico. Los extractos de éter combinados se lavan con una solución saturada de bicarbonato y salmuera, el éter se seca con sulfato de sodio, se filtra y se evapora para dar un sólido que se recristaliza con metanol.

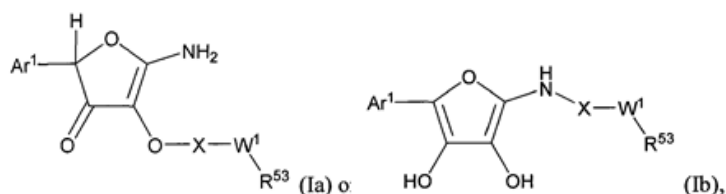
Otras realizaciones

20 La patente y la literatura científica a las que se hace referencia en este documento establecen el conocimiento que está disponible para los expertos en la técnica.

Aunque esta invención se ha mostrado y descrito particularmente con referencias de realizaciones preferidas de la misma, los expertos en la técnica entenderán que pueden realizarse diversos cambios en la forma y los detalles sin apartarse del alcance de la invención abarcada por las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto inhibidor de asparatilo (asparaginil) beta-hidroxilasa (ASPH) para uso en un método para reducir la proliferación, migración, invasión o metástasis de una célula tumoral en el tratamiento del trastorno proliferativo celular, que comprende poner en contacto dicha célula tumoral con el compuesto inhibidor de ASPH, en donde el compuesto inhibidor de ASPH es de Fórmula Ia o Ib:



o una sal, éster o solvato del mismo, en donde

Ar¹ es arilo C₆-C₂₀ sustituido o no sustituido o heteroarilo de 5 a 20 miembros;

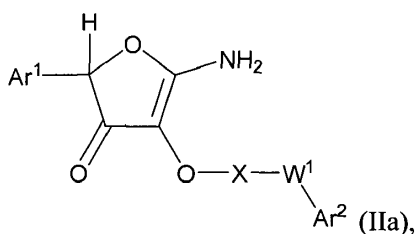
X es S(O)₂, C(O) o C(S);

- 10 W¹ es CR⁵⁰R⁵¹, un enlace sencillo, o NR⁵² cuando X es SO₂, y W¹ es un enlace sencillo, CR⁵⁰R⁵¹, O u NR⁵² cuando X es CO; y

- 15 cada uno de R⁵⁰, R⁵¹, R⁵² y R⁵³ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, alqueno C₂-C₆ sustituido o no sustituido, alquino C₂-C₆ sustituido o no sustituido, arilo C₆-C₂₀ sustituido o no sustituido, arilalquilo C₇-C₂₆ sustituido o no sustituido, heteroarilo de 5 a 20 miembros sustituido o no sustituido y heteroarilalquilo de 6-26 miembros sustituido o no sustituido

2. El compuesto inhibidor de ASPH para el uso de la reivindicación 1, en donde el compuesto es de Fórmula Ia, o una sal, éster o solvato del mismo,

preferiblemente en donde el compuesto es de Fórmula IIa:



- 20 o una sal, éster o solvato del mismo, en donde
- 25 cada uno de Ar¹ y Ar² independientemente es arilo C₆-C₁₄ no sustituido, heteroarilo de 5 a 14 miembros no sustituido, o arilo C₆-C₁₄ o heteroarilo de 5 a 14 miembros, cada uno sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, CN, NO₂, NO, N₃, OR_a, NR_aR_b, C(O)R_a, C(O)OR_a, C(O)NR_aR_b, NR_bC(O)R_a, -S(O)_bR_a, -S(O)_bNR_aR_b, o R_{S1}, en donde R_{S1} es alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5 o 6 miembros, o heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros, b es 0, 1, o 2, cada uno de R_a y R_b, independientemente es H o R_{S2}, y R_{S2} es alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, arilo C₆-C₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros, o heteroarilo de 5 o 6 miembros; y cada uno de R_{S1} y R_{S2}, está
- 30 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, OH, oxo, C(O)OH, C(O)O-alquilo C₁-C₆, CN, alquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆, amino, mono-alquilamino C₁-C₆, di-alquilamino C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, arilo C₆-C₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros y heteroarilo de 5 o 6 miembros; y

preferiblemente, en donde R⁵³ es alquilo C₁-C₆ no sustituido o alquilo C₁-C₆ sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, OH, CN y amino.

- 35 3. El compuesto inhibidor de ASPH para el uso de cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en donde

X es S(O)₂ y W¹ es CR⁵⁰R⁵¹;

X es S(O)₂ y W¹ es un enlace sencillo;

X es C(O) y W¹ es O; o

X es C(S) y W¹ es NR⁵².

5 4. El compuesto inhibidor de ASPH para el uso de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde

a) cada uno de R⁵⁰, R⁵¹ y R⁵² es independientemente H, alquilo C₁-C₆ no sustituido o alquilo C₁-C₆ sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, OH, CN y amino;

y/o en donde

10 b) cada uno de Ar¹ y Ar² es independientemente fenilo, naftilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, CN, NO₂
 15 NO, N₃, OR_a, NR_aR_b, C(O)R_a, C(O)OR_a, C(O)NR_aR_b, NR_bC(O)R_a, -S(O)_bR_a, -S(O)_bNR_aR_b, o R_{S1}, en donde R_{S1} es alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5 o 6 miembros o heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros, b es 0, 1 o 2, cada uno de R_a y R_b, independientemente es H o R_{S2}, y R_{S2} es alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, arilo C₆-C₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros,
 20 o heteroarilo de 5 o 6 miembros; y cada uno de R_{S1} y R_{S2} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, OH, oxo, C(O)OH, C(O)O-alquilo C₁-C₆, CN, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, amino, mono-alquilamino C₁-C₆, di-alquilamino C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, arilo C₆-C₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros y heteroarilo de 5 o 6 miembros,

20 preferiblemente b1) en donde cada uno de Ar¹ y Ar² es independientemente fenilo, naftilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, CN, NO₂, NO, N₃, OR_a, NR_aR_b, C(O)R_a, C(O)OR_a, o R_{S1}, en donde R_{S1} es alquilo C₁-C₆, cada uno de R_a y R_b, independientemente es H o R_{S2}, y R_{S2} es alquilo C₁-C₆; y cada uno de R_{S1} y R_{S2} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, OH, alcoxi C₁-C₆, amino, mono-alquilamino C₁-C₆, y di-alquilamino C₁-C₆, y/o b2) en donde cada uno de Ar¹ y Ar² se selecciona
 25 independientemente de fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 2-furanilo, 2-tiazolilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-quinolinilo, 3-quinolinilo, 4-quinolinilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2-trifluorometilfenilo, 3-trifluorometilfenilo, 4-trifluorometilfenilo, 2-cianofenilo, 3-cianofenilo, 4-cianofenilo, 3-carboximetilfenilo, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 2,3-diclorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 2,5-diclorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 3,5-diclorofenilo, 2,3-difluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 2,5-difluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 3,5-difluorofenilo, 2,3-dimetoxifenilo, 2,4-dimetoxifenilo, 2,5-dimetoxifenilo, 3,4-dimetoxifenilo, 3,5-dimetoxifenilo, 2-cloro-6-fluorofenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo, 2-cloro-4-fluorofenilo, 4-cloro-3-fluorofenilo, 3-cloro-2-fluorofenilo, 2-cloro-5-fluorofenilo, 4-cloro-2-fluorofenilo y 5-cloro-2-fluorofenilo.

5. El compuesto inhibidor de ASPH para uso de la reivindicación 1, en donde el compuesto es de fórmula Ib, o una sal, éster o solvato del mismo;

35 particularmente cuando R⁵³ es alquilo C₁-C₆ no sustituido o alquilo C₁-C₆ sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, OH, CN y amino; o en donde R⁵³ es metilo o etilo no sustituido.

6. El compuesto inhibidor de ASPH para el uso de la reivindicación 5,

a) en donde X es S(O)₂ y W¹ es CR⁵⁰R⁵¹;

X es S(O)₂ y W¹ es un enlace sencillo;

40 X es C(O) y W¹ es O; o

X es C(S) y W¹ es NR⁵²;

y/o

b) en el que cada uno de R⁵⁰, R⁵¹ y R⁵² es independientemente H, alquilo C₁-C₆ no sustituido o alquilo C₁-C₆ sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, OH, CN y amino;

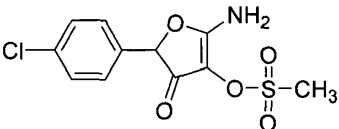
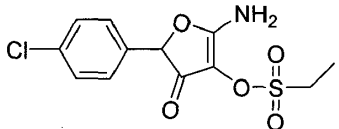
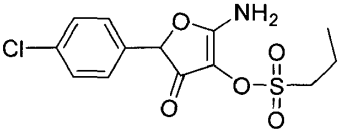
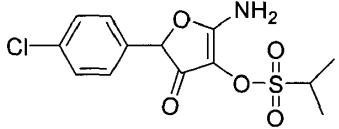
45 y/o

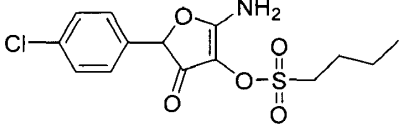
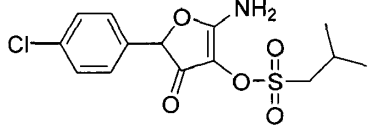
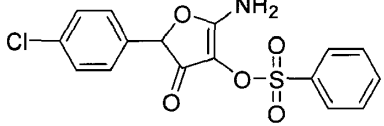
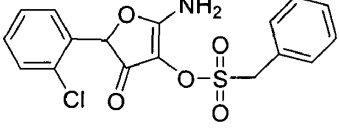
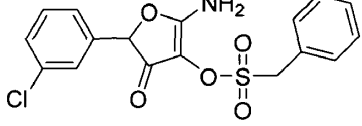
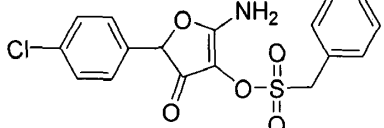
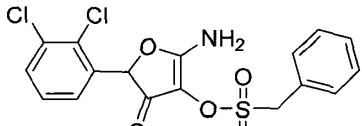
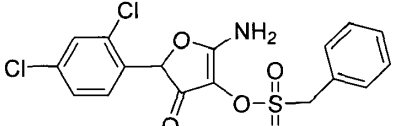
5 c) en donde Ar¹ es fenilo, naftilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, CN, NO₂, NO, N₃, OR_a, NR_aR_b, C(O)R_a, C(O)OR_a, C(O)NR_aR_b, NR_bC(O)R_a, -S(O)_bR_a, -S(O)_bNR_aR_b, o R_{S1}, en donde R_{S1} es alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5 o 6 miembros o heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros, b es 0, 1 o 2, cada uno de R_a y R_b, independientemente es H o R_{S2}, y R_{S2} es alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, arilo C₆-C₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros, o heteroarilo de 5 o 6 miembros; y cada uno de R_{S1} y R_{S2}, está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, OH, oxo, C(O)OH, C(O)O-alquilo C₁-C₆, CN, alquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆, amino, mono-alquilamino C₁-C₆, di-alquilamino C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, arilo C₆-C₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros y heteroarilo de 5 o 6 miembros;

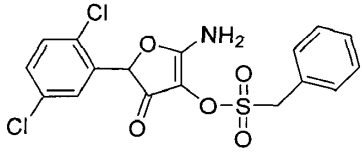
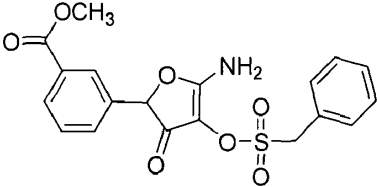
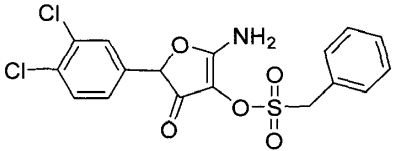
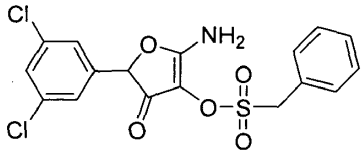
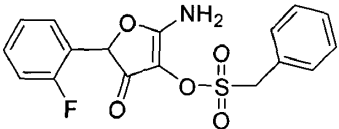
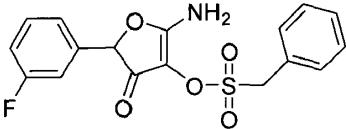
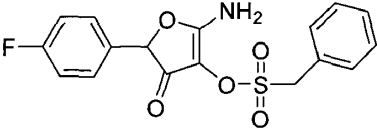
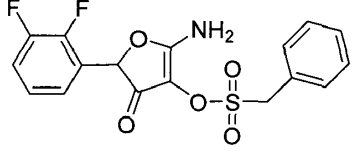
15 preferiblemente c1 en donde Ar¹ es fenilo, naftilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, CN, NO₂, NO, N₃, OR_a, NR_aR_b, C(O)R_a, C(O)OR_a, o R_{S1}, en donde R_{S1} es alquilo C₁-C₆, cada uno de R_a y R_b, independientemente es H o R_{S2}, y R_{S2} es alquilo C₁-C₆; y cada uno de R_{S1} y R_{S2} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, OH, alcoxilo C₁-C₆, amino, mono-alquilamino C₁-C₆, y di-alquilamino C₁-C₆; y/o

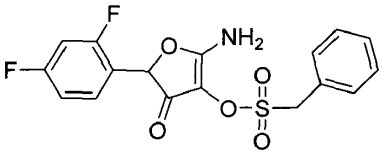
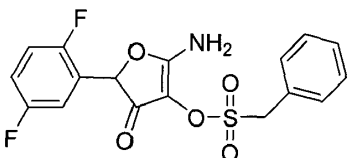
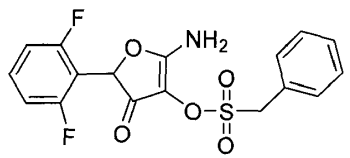
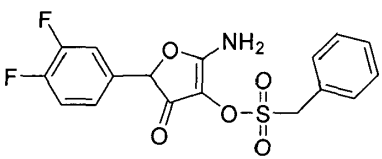
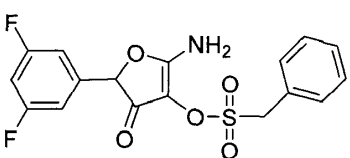
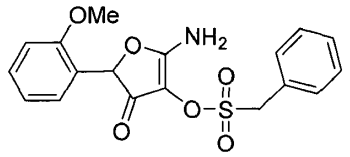
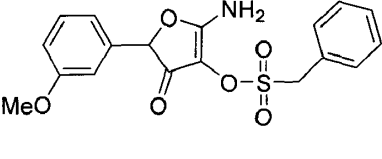
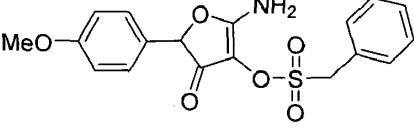
20 c2) en donde Ar¹ se selecciona de fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 2-furanilo, 2-tiazolilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-quinolinilo, 3-quinolinilo, 4-quinolinilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2-trifluorometilfenilo, 3-trifluorometilfenilo, 4-trifluorometilfenilo, 2-cianofenilo, 3-cianofenilo, 4-cianofenilo, 3-carboximetilfenilo, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 2,3-diclorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 2,5-diclorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 3,5-diclorofenilo, 2,3-difluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 2,5-difluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 3,5-difluorofenilo, 2,3-dimetoxifenilo, 2,4-dimetoxifenilo, 2,5-dimetoxifenilo, 3,4-dimetoxifenilo, 3,5-dimetoxifenilo, 2-cloro-6-fluorofenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo, 2-cloro-4-fluorofenilo, 4-cloro-3-fluorofenilo, 3-cloro-2-fluorofenilo, 2-cloro-5-fluorofenilo, 4-cloro-2-fluorofenilo y 5-cloro-2-fluorofenilo.

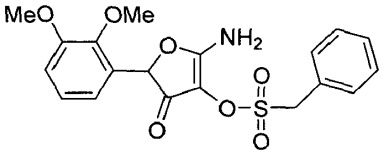
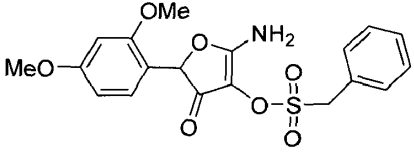
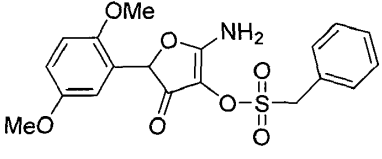
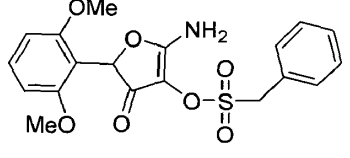
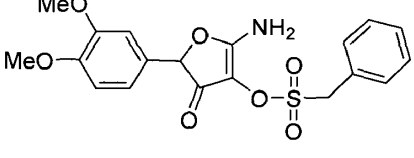
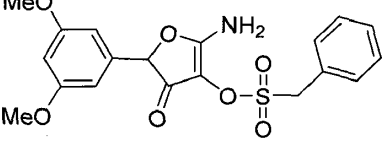
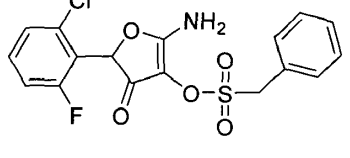
25 7. El compuesto inhibidor de ASPH para uso de la reivindicación 1, en el que el compuesto se selecciona de los compuestos

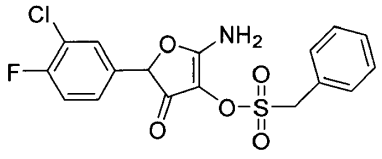
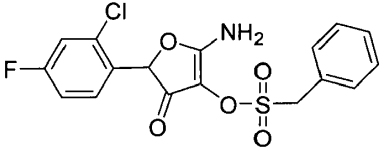
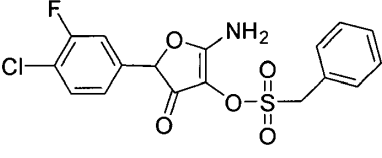
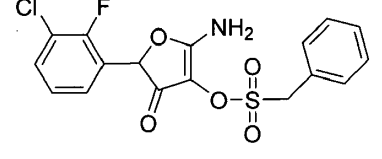
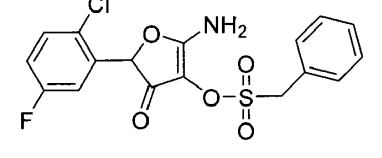
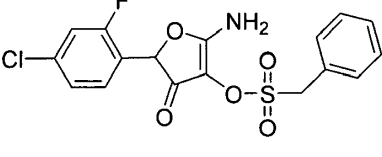
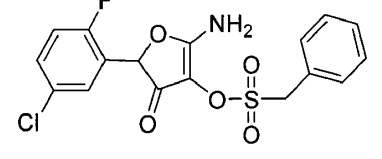
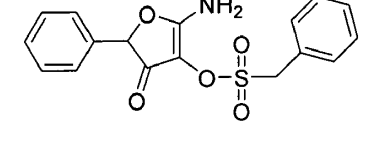
	<p>2-(4-clorofenil)-4-[[metilsulfonyl]oxi]-5-amino-3(2H)-furanona</p>
	<p>2-(4-clorofenil)-4-[[etilsulfonyl]oxi]-5-amino-3(2H)-furanona</p>
	<p>2-(4-clorofenil)-4-[[1-propilsulfonyl]oxi]-5-amino-3(2H)-furanona</p>
	<p>2-(4-clorofenil)-4-[[2-propilsulfonyl]oxi]-5-amino-3(2H)-furanona</p>

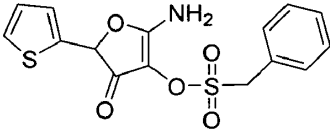
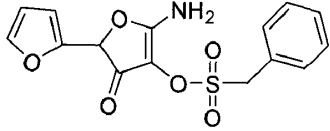
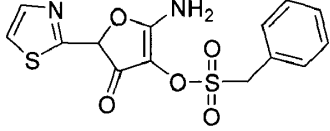
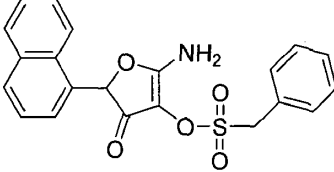
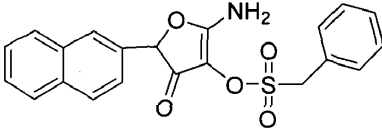
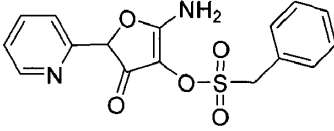
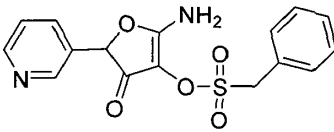
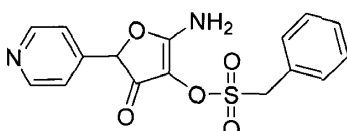
	2-(4-clorofenil)-4-[[1-butilsulfonyl]oxi]-5-amino-3(2H)-furanona
	2-(4-clorofenil)-4-[[1-propil-2-metilsulfonyl]oxi]-5-amino-3(2H)-furanona
	2-(4-clorofenil)-4-[[fenilsulfonyl]oxi]-5-amino-3(2H)-furanona
	2-(2-clorofenil)-4-[[fenilmetilsulfonyl]oxi]-5-amino-3(2H)-furanona
	2-(3-clorofenil)-4-[[fenilmetilsulfonyl]oxi]-5-amino-3(2H)-furanona
	2-(4-clorofenil)-4-[[fenilmetilsulfonyl]oxi]-5-amino-3(2H)-furanona
	2-(2,3-diclorofenil)-4-[[fenilmetilsulfonyl]oxi]-5-amino-3(2H)-furanona
	2-(2,4-diclorofenil)-4-[[fenilmetilsulfonyl]oxi]-5-amino-3(2H)-furanona

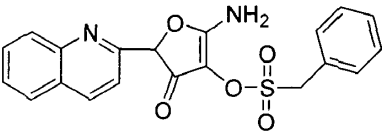
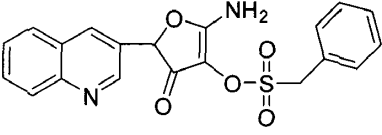
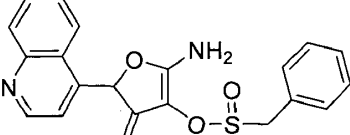
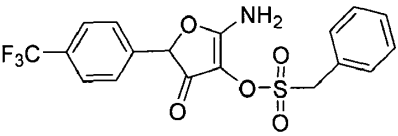
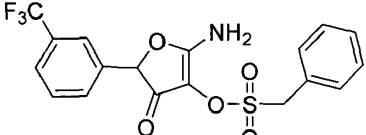
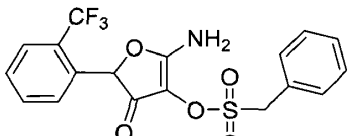
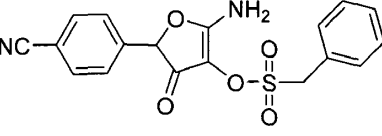
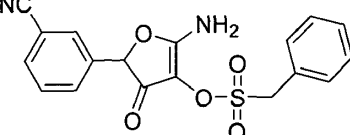
	2-(2,5-diclorofenil)-4-[[fenilmetilsulfonil]oxi]-5-amino-3(2H)-furanona
	2-(3-carboximetilfenil)-4-[[fenilmetilsulfonil]oxi]-5-amino-3(2H)-furanona
	2-(3,4-diclorofenil)-4-[[fenilmetilsulfonil]oxi]-5-amino-3(2H)-furanona
	2-(3,5-diclorofenil)-4-[[fenilmetilsulfonil]oxi]-5-amino-3(2H)-furanona
	2-(2-fluorofenil)-4-[[fenilmetilsulfonil]oxi]-5-amino-3(2H)-furanona
	2-(3-fluorofenil)-4-[[fenilmetilsulfonil]oxi]-5-amino-3(2H)-furanona
	2-(4-fluorofenil)-4-[[fenilmetilsulfonil]oxi]-5-amino-3(2H)-furanona
	2-(2,3-difluorofenil)-4-[[fenilmetilsulfonil]oxi]-5-amino-3(2H)-furanona

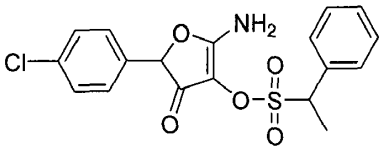
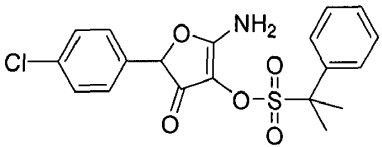
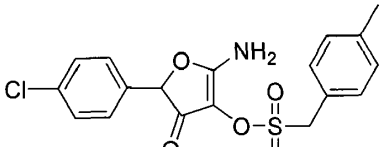
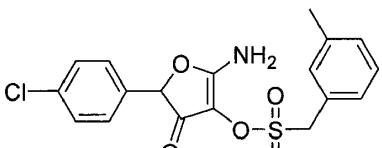
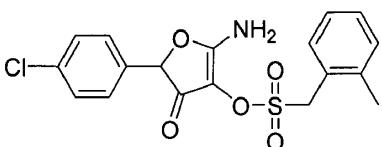
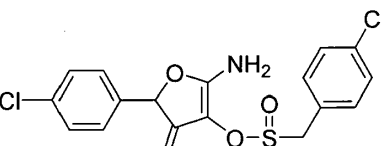
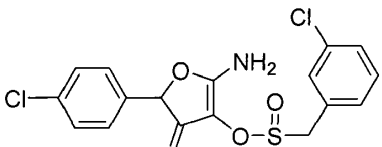
	2-(2,4-difluorofenil)-4-[[fenilmetilsulfonil]oksi]-5-amino-3(2H)-furanona
	2-(2,5-difluorofenil)-4-[[fenilmetilsulfonil]oksi]-5-amino-3(2H)-furanona
	2-(2,6-difluorofenil)-4-[[fenilmetilsulfonil]oksi]-5-amino-3(2H)-furanona
	2-(3,4-difluorofenil)-4-[[fenilmetilsulfonil]oksi]-5-amino-3(2H)-furanona
	2-(3,5-difluorofenil)-4-[[fenilmetilsulfonil]oksi]-5-amino-3(2H)-furanona
	2-(2-metoxifenil)-4-[[fenilmetilsulfonil]oksi]-5-amino-3(2H)-furanona
	2-(3-metoxifenil)-4-[[fenilmetilsulfonil]oksi]-5-amino-3(2H)-furanona
	2-(4-metoxifenil)-4-[[fenilmetilsulfonil]oksi]-5-amino-3(2H)-furanona

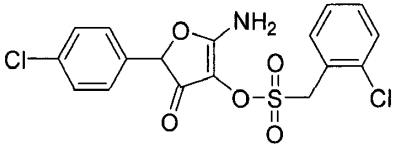
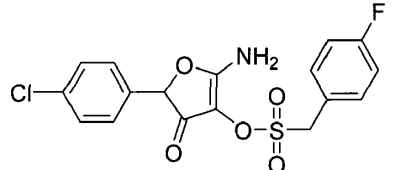
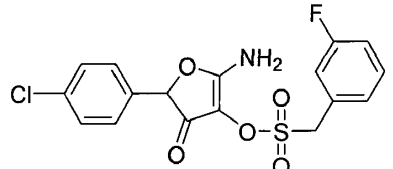
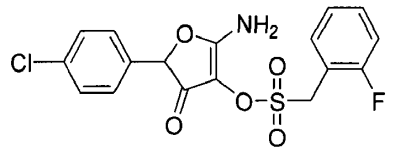
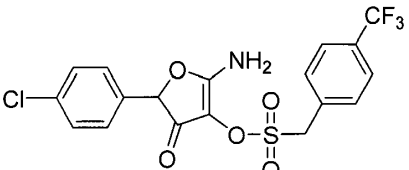
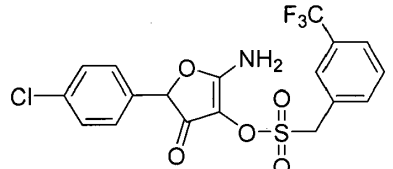
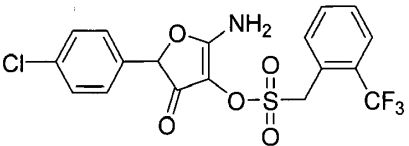
	2-(2,3-dimetoxifenil)-4-[[fenilmetilsulfonyl]oksi]-5-amino-3(2H)-furanona
	2-(2,4-dimetoxifenil)-4-[[fenilmetilsulfonyl]oksi]-5-amino-3(2H)-furanona
	2-(2,5-dimetoxifenil)-4-[[fenilmetilsulfonyl]oksi]-5-amino-3(2H)-furanona
	2-(2,6-dimetoxifenil)-4-[[fenilmetilsulfonyl]oksi]-5-amino-3(2H)-furanona
	2-(3,4-dimetoxifenil)-4-[[fenilmetilsulfonyl]oksi]-5-amino-3(2H)-furanona
	2-(3,5-dimetoxifenil)-4-[[fenilmetilsulfonyl]oksi]-5-amino-3(2H)-furanona
	2-(2-cloro-6-fluorofenil)-4-[[fenilmetilsulfonyl]oksi]-5-amino-3(2H)-furanona

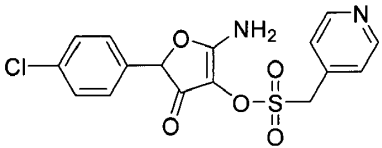
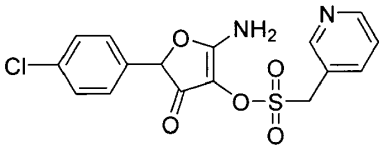
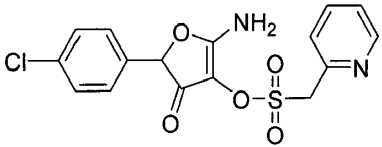
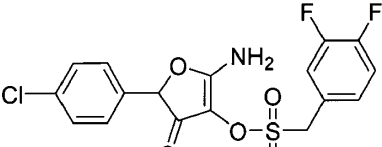
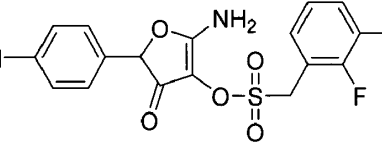
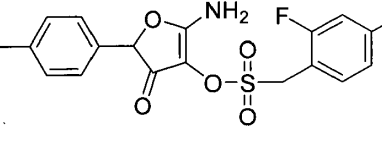
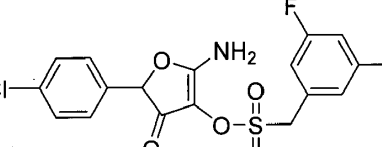
	2-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-[[fenilmetilsulfonil]oxi]-5-amino-3(2H)-furanona
	2-(2-cloro-4-fluorofenil)-4-[[fenilmetilsulfonil]oxi]-5-amino-3(2H)-furanona
	2-(4-cloro-3-fluorofenil)-4-[[fenilmetilsulfonil]oxi]-5-amino-3(2H)-furanona
	2-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-[[fenilmetilsulfonil]oxi]-5-amino-3(2H)-furanona
	2-(2-cloro-5-fluorofenil)-4-[[fenilmetilsulfonil]oxi]-5-amino-3(2H)-furanona
	2-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-[[fenilmetilsulfonil]oxi]-5-amino-3(2H)-furanona
	2-(3-cloro-5-fluorofenil)-4-[[fenilmetilsulfonil]oxi]-5-amino-3(2H)-furanona
	2-(fenil)-4-[[fenilmetilsulfonil]oxi]-5-amino-3(2H)-furanona

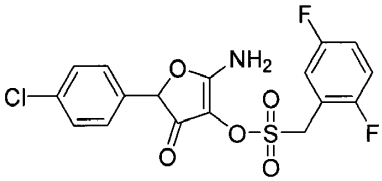
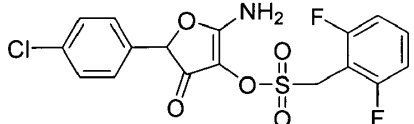
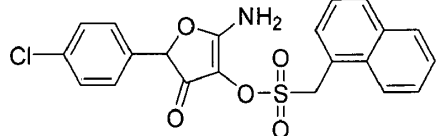
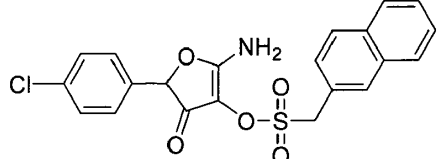
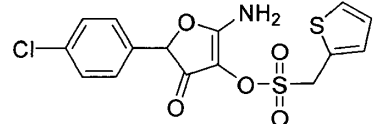
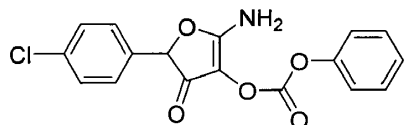
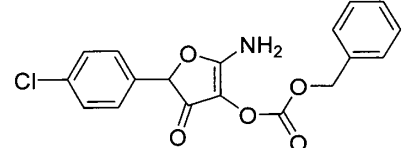
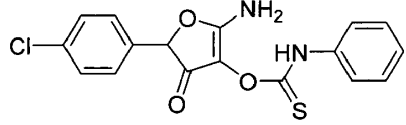
	2-(2-tiofen)-4-[[fenilmetilsulfonil]oksi]-5-amino-3(2H)-furanona
	2-(2-furanil)-4-[[fenilmetilsulfonil]oksi]-5-amino-3(2H)-furanona
	2-(2-tiazolil)-4-[[fenilmetilsulfonil]oksi]-5-amino-3(2H)-furanona
	2-(1-naftil)-4-[[fenilmetilsulfonil]oksi]-5-amino-3(2H)-furanona
	2-(2-naftil)-4-[[fenilmetilsulfonil]oksi]-5-amino-3(2H)-furanona
	2-(2-piridil)-4-[[fenilmetilsulfonil]oksi]-5-amino-3(2H)-furanona
	2-(3-piridil)-4-[[fenilmetilsulfonil]oksi]-5-amino-3(2H)-furanona
	2-(4-piridil)-4-[[fenilmetilsulfonil]oksi]-5-amino-3(2H)-furanona

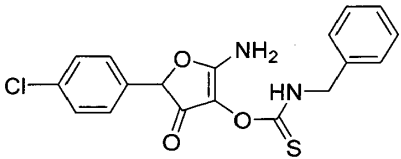
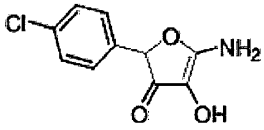
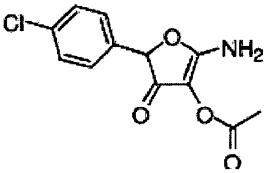
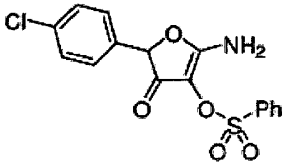
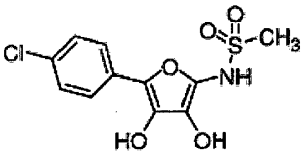
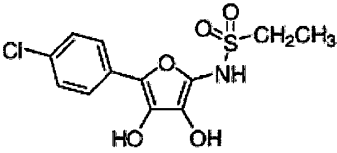
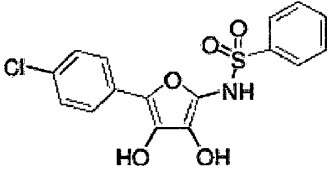
	2-(2-quinolinil)-4-[[fenilmetilsulfoni]oksi]-5-amino-3(2H)-furanona
	2-(3-quinolinil)-4-[[fenilmetilsulfoni]oksi]-5-amino-3(2H)-furanona
	2-(4-quinolinil)-4-[[fenilmetilsulfoni]oksi]-5-amino-3(2H)-furanona
	2-(4-trifluorometilfenil)-4-[[fenilmetilsulfoni]oksi]-5-amino-3(2H)-furanona
	2-(3-trifluorometilfenil)-4-[[fenilmetilsulfoni]oksi]-5-amino-3(2H)-furanona
	2-(2-trifluorometilfenil)-4-[[fenilmetilsulfoni]oksi]-5-amino-3(2H)-furanona
	2-(4-nitrilefenil)-4-[[fenilmetilsulfoni]oksi]-5-amino-3(2H)-furanona
	2-(3-nitrilefenil)-4-[[fenilmetilsulfoni]oksi]-5-amino-3(2H)-furanona

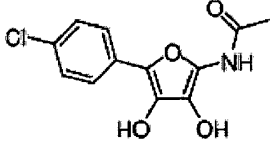
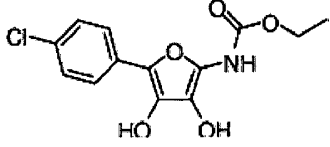
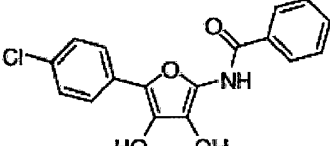
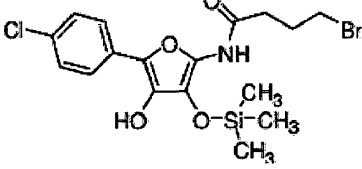
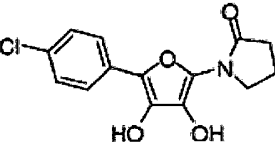
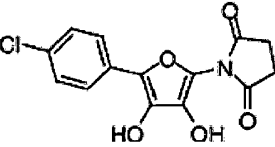
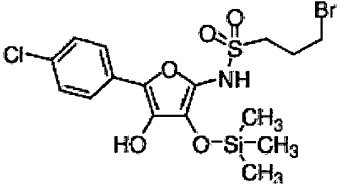
	2-(4-clorofenil)-4-[[1-feniletilsulfonyl]oxi]-5-amino-3(2H)-furanona
	2-(4-clorofenil)-4-[[1-metil-1-feniletilsulfonyl]oxi]-5-amino-3(2H)-furanona
	2-(4-clorofenil)-4-[[4-metilfenilmetilsulfonyl]oxi]-5-amino-3(2H)-furanona
	2-(4-clorofenil)-4-[[3-metilfenilmetilsulfonyl]oxi]-5-amino-3(2H)-furanona
	2-(4-clorofenil)-4-[[2-metilfenilmetilsulfonyl]oxi]-5-amino-3(2H)-furanona
	2-(4-clorofenil)-4-[[4-clorofenilmetilsulfonyl]oxi]-5-amino-3(2H)-furanona
	2-(4-clorofenil)-4-[[3-clorofenilmetilsulfonyl]oxi]-5-amino-3(2H)-furanona

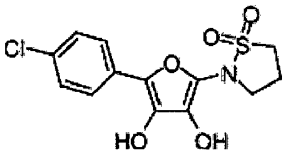
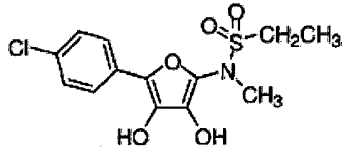
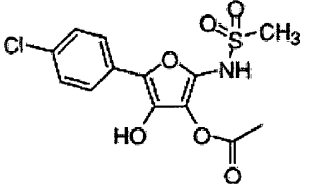
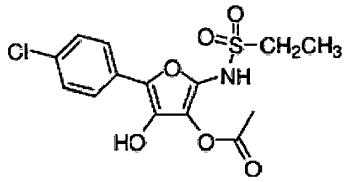
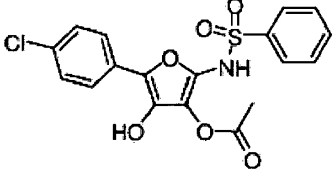
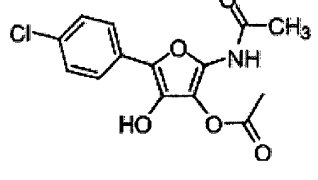
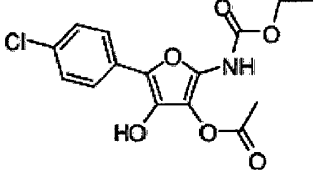
	2-(4-clorofenil)-4-[[2-clorofenilmetilsulfonyl]oxi]-5-amino-3(2H)-furanona
	2-(4-clorofenil)-4-[[4-fluorofenilmetilsulfonyl]oxi]-5-amino-3(2H)-furanona
	2-(4-clorofenil)-4-[[3-fluorofenilmetilsulfonyl]oxi]-5-amino-3(2H)-furanona
	2-(4-clorofenil)-4-[[2-fluorofenilmetilsulfonyl]oxi]-5-amino-3(2H)-furanona
	2-(4-clorofenil)-4-[[4-trifluorometilfenilmetilsulfonyl]oxi]-5-amino-3(2H)-furanona
	2-(4-clorofenil)-4-[[3-trifluorometilfenilmetilsulfonyl]oxi]-5-amino-3(2H)-furanona
	2-(4-clorofenil)-4-[[2-trifluorometilfenilmetilsulfonyl]oxi]-5-amino-3(2H)-furanona

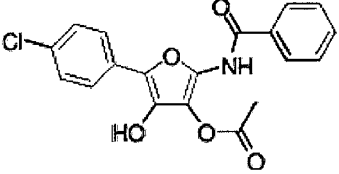
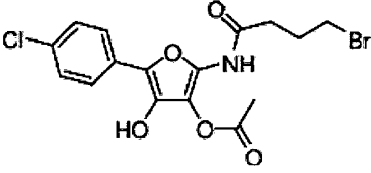
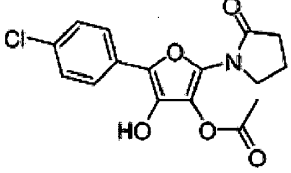
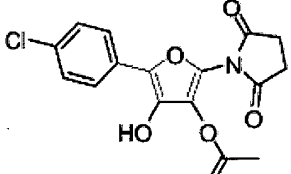
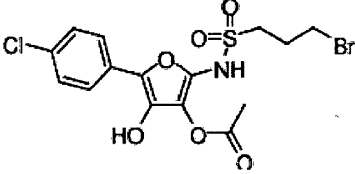
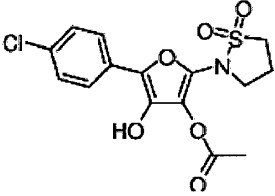
	2-(4-clorofenil)-4-[[4-piridilmetilsulfonil]oxi]-5-amino-3(2H)-furanona
	2-(4-clorofenil)-4-[[3-piridilmetilsulfonil]oxi]-5-amino-3(2H)-furanona
	2-(4-clorofenil)-4-[[2-piridilmetilsulfonil]oxi]-5-amino-3(2H)-furanona
	2-(4-clorofenil)-4-[[3,4-difluorofenilmetilsulfonil]oxi]-5-amino-3(2H)-furanona
	2-(4-clorofenil)-4-[[2,3-difluorofenilmetilsulfonil]oxi]-5-amino-3(2H)-furanona
	2-(4-clorofenil)-4-[[2,4-difluorofenilmetilsulfonil]oxi]-5-amino-3(2H)-furanona
	2-(4-clorofenil)-4-[[3,5-difluorofenilmetilsulfonil]oxi]-5-amino-3(2H)-furanona

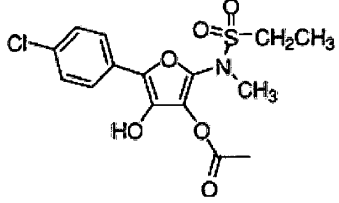
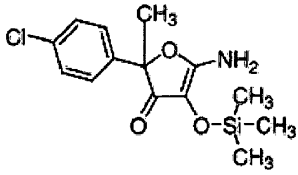
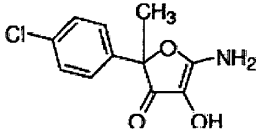
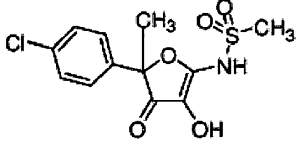
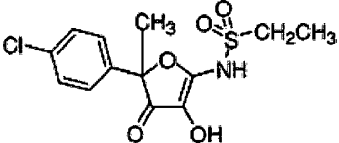
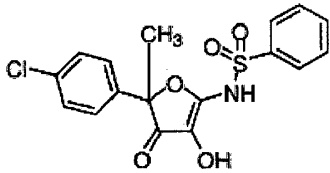
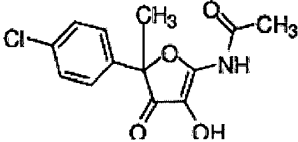
	2-(4-clorofenil)-4-[[2,5-difluorofenilmetilsulfonyl]oksi]-5-amino-3(2H)-furanona
	2-(4-clorofenil)-4-[[2,6-difluorofenilmetilsulfonyl]oksi]-5-amino-3(2H)-furanona
	2-(4-clorofenil)-4-[[1-naftilmetilsulfonyl]oksi]-5-amino-3(2H)-furanona
	2-(4-clorofenil)-4-[[2-naftilmetilsulfonyl]oksi]-5-amino-3(2H)-furanona
	2-(4-clorofenil)-4-[[2-tiofenmetilsulfonyl]oksi]-5-amino-3(2H)-furanona
	2-(4-clorofenil)-4-[[fenoxicarbonil]oksi]-5-amino-3(2H)-furanona
	2-(4-clorofenil)-4-[[benciloxicarbonil]oksi]-5-amino-3(2H)-furanona
	2-(4-clorofenil)-4-[[fenilaminotiocarbonil]oksi]-5-amino-3(2H)-furanona

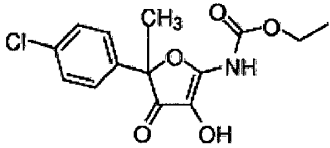
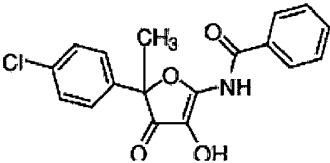
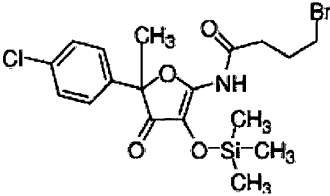
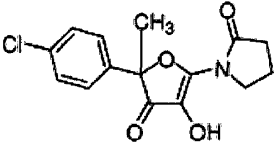
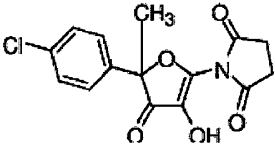
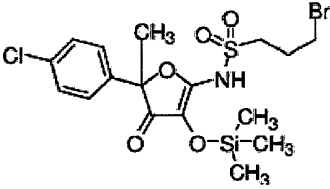
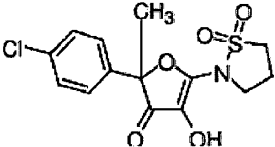
	2-(4-clorofenil)-4-[[benzilaminotiocarbonil]oxi]-5-amino-3(2H)-furanona
	5-amino-4-hidroxi-2-(4-clorofenil)-furan-3-ona
	2-(4-clorofenil)-4-(acetoxi)-5-amino-3(2H)-furanona
	2-(4-clorofenil)-4-[[fenilsulfonil]oxi]-5-amino-3(2H)-furanona
	N-(3,4-dihidroxi-5-(4-clorofenil)-2-furanil)metanosulfonamida
	N-(3,4-dihidroxi-5-(4-clorofenil)-2-furanil)etanosulfonamida
	N-(3,4-dihidroxi-5-(4-clorofenil)-2-furanil)benzenosulfonamida

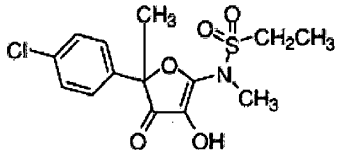
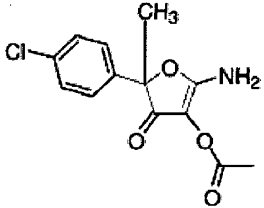
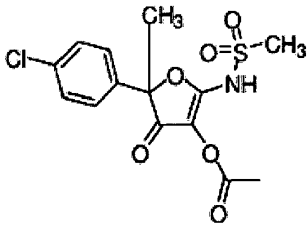
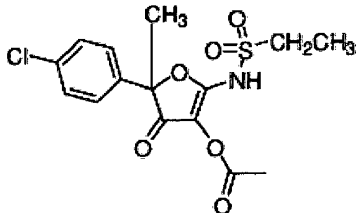
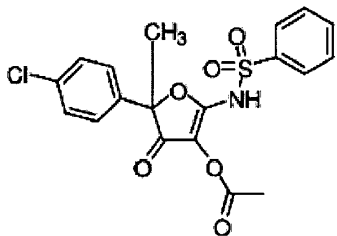
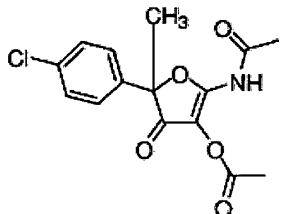
	N-(3,4-dihidroxi-5-(4-clorofenil)-2-furanil)acetamida
	Ácido N-(3,4-dihidroxi-5-(4-clorofenil)-2-furanil)-carbámico, etil éster
	N-(3,4-dihidroxi-5-(4-clorofenil)-2-furanil)benzamida
	N-(3-trimetilsililoxi-4-dihidroxi-5-(4-clorofenil)-2-furanil)-4-bromobutanamida
	N-(3,4-dihidroxi-5-(4-clorofenil)-2-furanil)-2-pirrolidinona
	N-(3,4-dihidroxi-5-(4-clorofenil)-2-furanil)succinimida
	N-(3-trimetilsililoxi-4-dihidroxi-5-(4-clorofenil)-2-furanil)-3-bromopropilsulfonamida

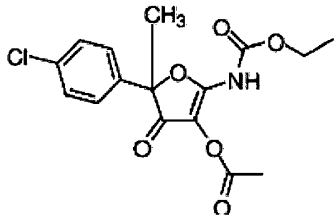
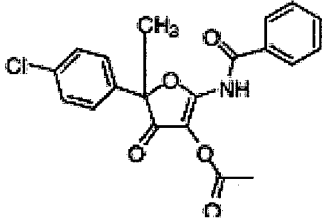
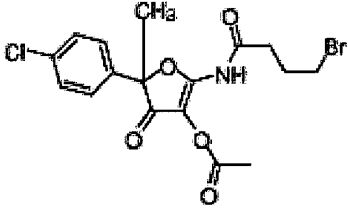
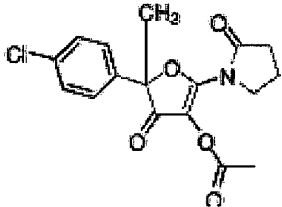
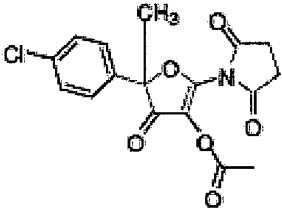
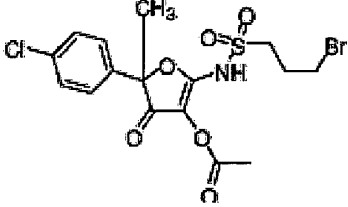
	N-(3,4-dihidroxi-5-(4-clorofenil)-2-furanil)-1,1-dióxido-isotiazolidina
	N-metil-N'-(3,4-dihidroxi-5-(4-clorofenil)-2-furanil)etanosulfonamida
	N-(3-acetoxi-4-hidroxi-5-(4-clorofenil)-2-furanil)metanosulfonamida
	N-(3-acetoxi-4-hidroxi-5-(4-clorofenil)-2-furanil)etanosulfonamida
	N-(3-acetoxi-4-hidroxi-5-(4-clorofenil)-2-furanil)bencenosulfonamida
	N-(3-acetoxi-4-hidroxi-5-(4-clorofenil)-2-furanil)-acetamida
	Ácido N-(3-acetoxi-4-hidroxi-5-(4-clorofenil)-2-furanil)-carbámico, etil éster

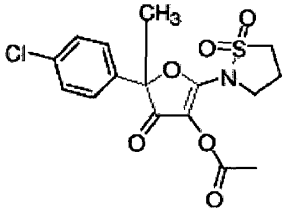
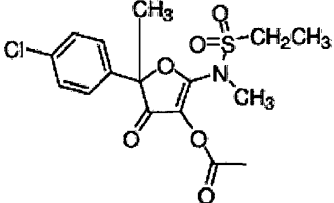
	N-(3-acetoxi-4-hidroxi-5-(4-clorofenil)-2-furanil)benzamida
	N-(3-acetoxi-4-hidroxi-5-(4-clorofenil)-2-furanil)-4-bromo-butanamida
	N-(3-acetoxi-4-hidroxi-5-(4-clorofenil)-2-furanil)-2-pirrolidinona
	N-(3-acetoxi-4-hidroxi-5-(4-clorofenil)-2-furanil)succinimida
	N-(3-acetoxi-4-hidroxi-5-(4-clorofenil)-2-furanil)-3-bromo-propilsulfonamida
	N-(3-acetoxi-4-hidroxi-5-(4-clorofenil)-2-furanil)-1,1-dióxido-isotiazolidina

	N-metil-N'-(3-acetoxi-4-hidroxi-5-(4-clorofenil)-2-furanil)etanosulfonamida
	5-amino-2-(4-clorofenil)-2-metil-4-trimetilsililoxi-3(2H)-furanona
	5-amino-2-(4-clorofenil)-2-metil-4-hidroxi-3(2H)-furanona
	N'-(3-hidroxi-5-(4-clorofenil)-5-metil-2-3(2H)-furanonil)-metanosulfonamida
	N-(3-hidroxi-5-(4-clorofenil)-5-metil-2-3(2H)-furanonil)-etanosulfonamida
	N-(3-hidroxi-5-(4-clorofenil)-5-metil-2-3(2H)-furanonil)-bencenosulfonamida
	N-(3-hidroxi-5-(4-clorofenil)-5-metil-2-3(2H)-furanonil)-acetamida

	<p>Ácido N-(3-hidroxi-5-(4-clorofenil)-5-metil-2-3(2H)-furanonil)-carbámico, etil éster</p>
	<p>N-(3-hidroxi-5-(4-clorofenil)-5-metil-2-3(2H)-furanonil)-benzamida</p>
	<p>N-(3-hidroxi-5-(4-clorofenil)-5-metil-2-3(2H)-furanonil)-4-bromo-butanamida</p>
	<p>N-(3-hidroxi-5-(4-clorofenil)-5-metil-2-3(2H)-furanonil)-2-pirrolidinona</p>
	<p>N-(3-hidroxi-5-(4-clorofenil)-5-metil-2-3(2H)-furanonil)-succinimida</p>
	<p>N-(3,4-dihidroxi-5-(4-clorofenil)-2-furanil)-3-bromo-propilsulfonamida</p>
	<p>N-(3-hidroxi-5-(4-clorofeni)-5-metil-2-3(2H)-furanonil)-1,1-dióxido-isotiazolidina,</p>

	<p>N-metil-N'-(3-hidroxi-5-(4-clorofenil)-5-metil-2-3(2H)-furanonil)-etanosulfonamida</p>
	<p>5-amino-2-(4-clorofenil)-2-metil-4-acetoxi-3(2H)-furanona</p>
	<p>N-(3-acetoxi-5-(4-clorofenil)-5-metil-2-3(2H)-furanonil)-metanosulfonamida</p>
	<p>N-(3-acetoxi-5-(4-clorofenil)-5-metil-2-3(2H)-furanonil)-etanosulfonamida</p>
	<p>N-(3-acetoxi-5-(4-clorofenil)-5-metil-2-3(2H)-furanonil)-bencenosulfonamida</p>
	<p>N-(3-acetoxi-5-(4-clorofenil)-5-metil-2-3(2H)-furanonil)-acetamida</p>

	<p>Ácido N-(3-acetoxi-5-(4-clorofenil)-5-metil-2-3(2H)-furanonil)-carbámico, etil éster</p>
	<p>N-(3-acetoxi-5-(4-clorofenil)-5-metil-2-3(2H)-furanonil)-benzamida</p>
	<p>N-(3-acetoxi-5-(4-clorofenil)-5-metil-2-3(2H)-furanonil)-4-bromobutanamida</p>
	<p>N-(3-acetoxi-5-(4-clorofenil)-5-metil-2-3(2H)-furanonil)-2-pirrolidinona</p>
	<p>N-(3-acetoxi-5-(4-clorofenil)-5-metil-2-3(2H)-furanonil)-succinimida</p>
	<p>N-(3-acetoxi-5-(4-clorofenil)-5-metil-2-3(2H)-furanonil)-3-bromopropilsulfonamida</p>

	<p>N-(3-acetoxi-5-(4-clorofenil)-5-metil-2-3(2H)furanonil)-1,1-dióxido-isotiazolidina</p>
	<p>N-metil-N'-(3-acetoxi-5-(4-clorofenil)-5-metil-2-3(2H)-furanonil)-etanosulfonamida</p>

8. El compuesto inhibidor de ASPH para el uso de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde

a) dicha célula tumoral expresa ASPH;

y/o

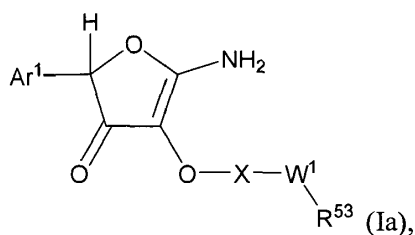
5 b) dicho trastorno proliferativo celular comprende cáncer de páncreas, cáncer hepatocelular, colangiocarcinoma, cáncer de pulmón, cáncer de colon, cáncer de mama, cáncer de próstata y glioblastoma;

y/o

c) dicho compuesto se administra por vía intravenosa, oral o subcutánea; y/o

d) dicho compuesto se administra a una dosis de 0.01 a 50 miligramos/kilogramo de peso corporal.

10 9. Un compuesto de Fórmula Ia:



o una sal, éster o solvato del mismo, en donde

15 Ar¹ es arilo C₆-C₂₀ sustituido o no sustituido o heteroarilo de 5 a 20 miembros;

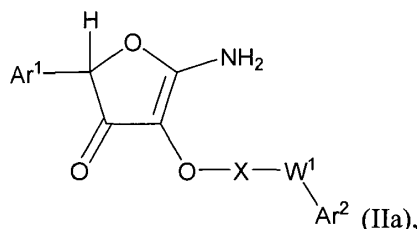
X es S(O)₂, C(O) o C(S);

W¹ es CR⁵⁰R⁵¹, un enlace sencillo, o NR⁵² cuando X es SO₂, y W¹ es un enlace sencillo, O, CR⁵⁰R⁵¹ o NR⁵² cuando X es CO; y

20 cada uno de R⁵⁰, R⁵¹, R⁵² y R⁵³ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, alqueno C₂-C₆ sustituido o no sustituido, alquino C₂-C₆ sustituido o no sustituido, arilo C₆-C₂₀ sustituido o no sustituido, arilalquilo C₇-C₂₆ sustituido o no sustituido, heteroarilo de 5 a 20 miembros sustituido o

no sustituido, y heteroarilalquilo de 6-26 miembros sustituido o no sustituido, con la condición de que cuando Ar¹ es 4-clorofenilo, X es C(O) y W¹ es un enlace sencillo, luego R⁵³ no es metilo no sustituido o fenilo no sustituido;

preferiblemente a) en donde el compuesto es de Fórmula IIa:



5

o una sal, éster o solvato del mismo, en donde

10 cada uno de Ar¹ y Ar² independientemente es arilo C₆-C₁₄ no sustituido, heteroarilo de 5 a 14 miembros no sustituido, o arilo C₆-C₁₄ o heteroarilo de 5 a 14 miembros, cada uno sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, CN, NO₂, NO, N₃, OR_a, NR_aR_b, C(O)R_a, C(O)OR_a, C(O)NR_aR_b, NR_bC(O)R_a, -S(O)_bR_a, -S(O)_bNR_aR_b o R_{S1}, en donde R_{S1} es alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5 o 6 miembros, o heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros, b es 0, 1 o 2, cada uno de R_a y R_b, independientemente es H o R_{S2}, y R_{S2} es alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, arilo C₆-C₁₀, de heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros, o heteroarilo de 5 o 6 miembros; y cada uno de R_{S1} y R_{S2} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, OH, oxo, C(O)OH, C(O)O-alquilo C₁-C₆, CN, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, amino, mono-alquilamino C₁-C₆, di-alquilamino C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, arilo C₆-C₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros y heteroarilo de 5 o 6 miembros, o b) en el que R_{S3} es alquilo C₁-C₆ no sustituido o alquilo C₁-C₆ sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, OH, CN y amino.

10. El compuesto de la reivindicación 9,

20 a) en donde X es S(O)₂ y W¹ es CR⁵⁰R⁵¹;

X es S(O)₂ y W¹ es un enlace sencillo;

X es C(O) y W¹ es O; o

X es C(S) y W¹ es NR⁵²;

y/o

25 b) en el que cada uno de R⁵⁰, R⁵¹ y R⁵² es independientemente H, alquilo C₁-C₆ no sustituido o alquilo C₁-C₆ sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, OH, CN y amino;

y/o

30 c) en donde cada uno de Ar¹ y Ar² es independientemente fenilo, naftilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, CN, NO₂, NO, N₃, OR_a, NR_aR_b, C(O)R_a, C(O)OR_a, C(O)NR_aR_b, NR_bC(O)R_a, -S(O)_bR_a, -S(O)_bNR_aR_b o R_{S1}, en donde R_{S1} es alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5 o 6 miembros, o heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros, b es 0, 1 o 2, cada uno de R_a y R_b, independientemente es H o R_{S2}, y R_{S2} es alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, arilo C₆-C₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros, o heteroarilo de 5 o 6 miembros; y cada uno de R_{S1} y R_{S2} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, OH, oxo, C(O)OH, C(O)O-alquilo C₁-C₆, CN, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, amino, mono-alquilamino C₁-C₆, di-alquilamino C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, arilo C₆-C₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros y heteroarilo de 5 o 6 miembros,

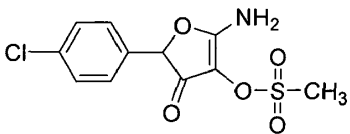
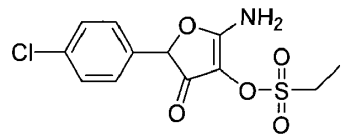
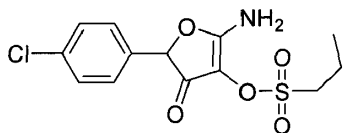
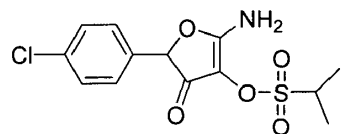
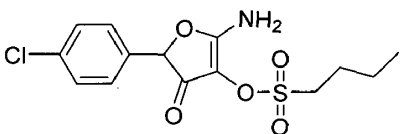
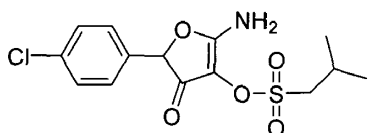
40 preferiblemente c1 en donde cada uno de Ar¹ y Ar² es independientemente fenilo, naftilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, CN, NO₂, NO, N₃, OR_a, NR_aR_b, C(O)R_a, C(O)OR_a, o R_{S1}, en donde R_{S1} es alquilo C₁-C₆, cada uno de R_a y R_b, independientemente es H o R_{S2}, y R_{S2} es alquilo C₁-C₆; y cada uno de R_{S1} y R_{S2} está opcionalmente

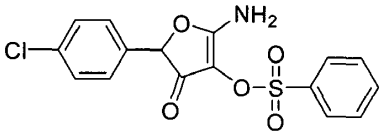
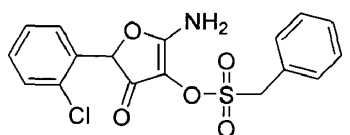
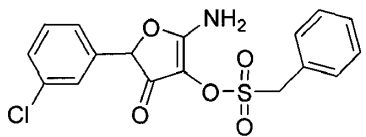
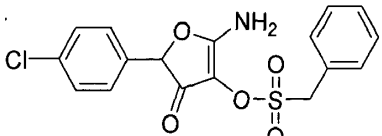
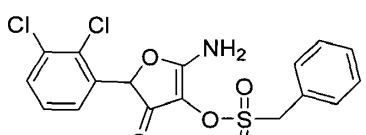
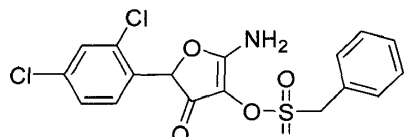
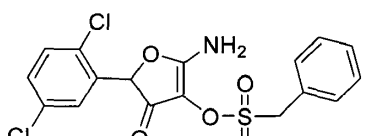
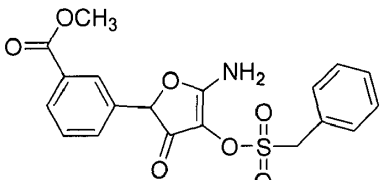
sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, OH, alcoxilo C₁-C₆, amino, mono-alquilamino C₁-C₆, y di-alquilamino C₁-C₆, y/o

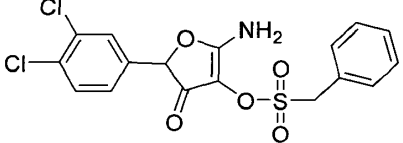
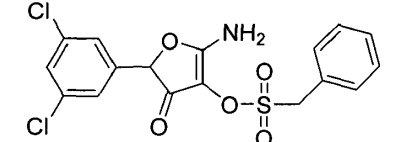
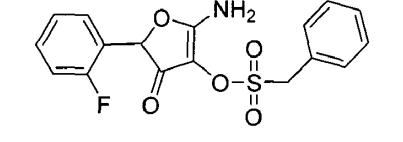
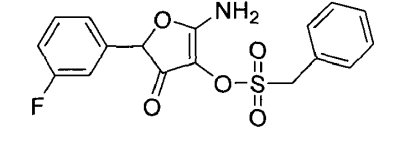
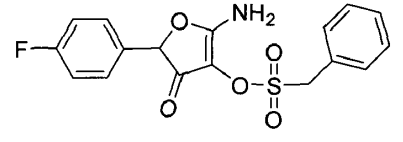
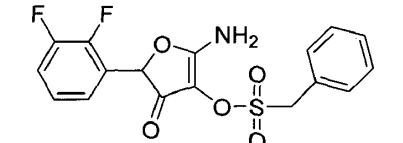
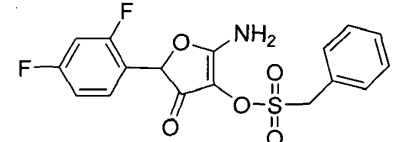
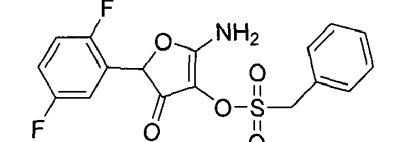
- 5 c2) en el que cada uno de Ar¹ y Ar² se selecciona independientemente de fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 2-furanilo, 2-tiazolilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-quinolinilo, 3-quinolinilo, 4-quinolinilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2-trifluorometilfenilo, 3-trifluorometilfenilo, 4-trifluorometilfenilo, 2-cianofenilo, 3-cianofenilo, 4-cianofenilo, 3-carboximetilfenilo, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 2,3-diclorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 2,5-diclorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 3,5-diclorofenilo, 2,3-difluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 2,5-difluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 3,5-difluorofenilo, 2,3-dimetoxifenilo, 2,4-dimetoxifenilo, 2,5-dimetoxifenilo, 3,4-dimetoxifenilo, 3,5-dimetoxifenilo, 2-cloro-6-fluorofenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo, 2-cloro-4-fluorofenilo, 4-cloro-3-fluorofenilo, 3-cloro-2-fluorofenilo, 2-cloro-5-fluorofenilo, 4-cloro-2-fluorofenilo y 5-cloro-2-fluorofenilo.

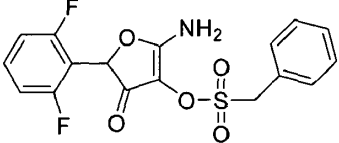
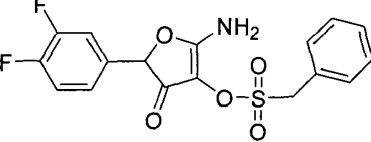
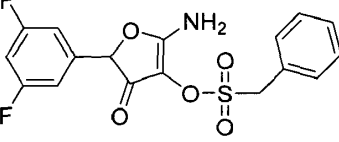
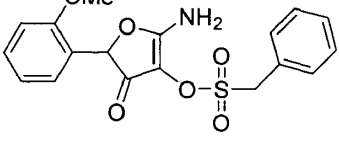
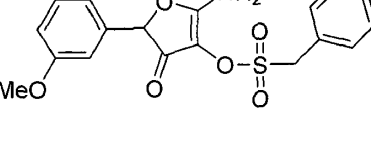
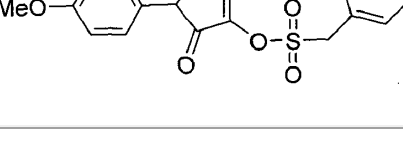
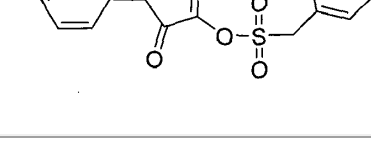
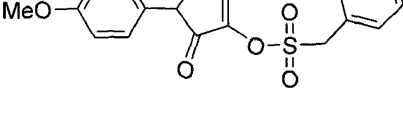
10

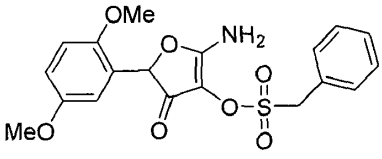
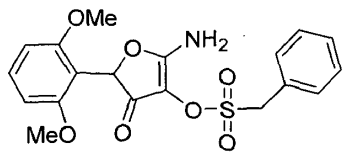
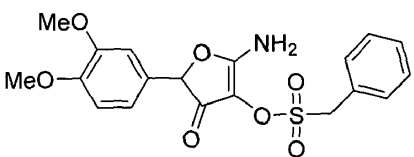
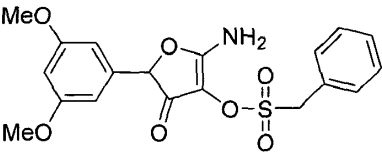
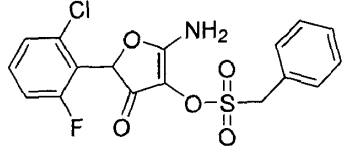
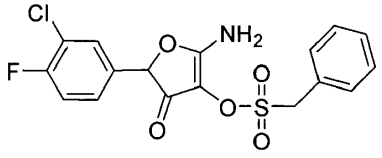
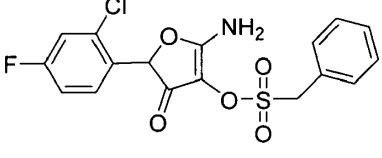
11. El compuesto de la reivindicación 9, en el que el compuesto se selecciona de

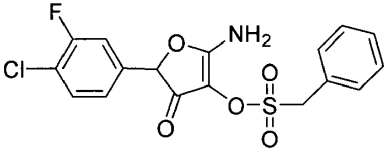
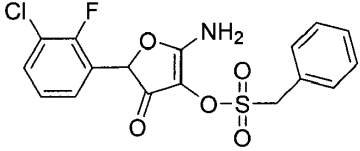
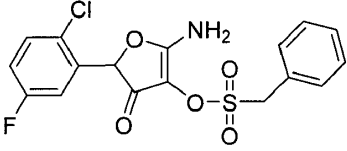
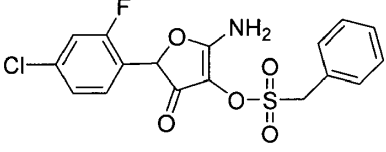
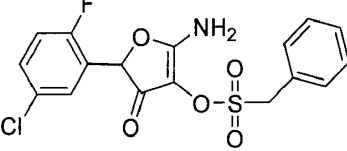
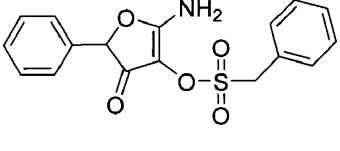
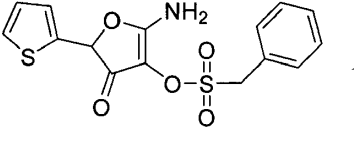
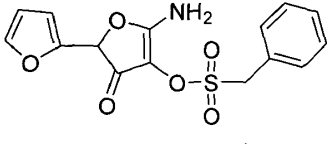
	2-(4-clorofenil)-4-[[metilsulfonyl]oxi]-5-amino-3(2H)-furanona
	2-(4-clorofenil)-4-[[etilsulfonyl]oxi]-5-amino-3(2H)-furanona
	2-(4-clorofenil)-4-[[1-propilsulfonyl]oxi]-5-amino-3(2H)-furanona
	2-(4-clorofenil)-4-[[2-propilsulfonyl]oxi]-5-amino-3(2H)-furanona
	2-(4-clorofenil)-4-[[1-butilsulfonyl]oxi]-5-amino-3(2H)-furanona
	2-(4-clorofenil)-4-[[1-propil-2-metilsulfonyl]oxi]-5-amino-3(2H)-furanona

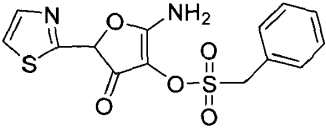
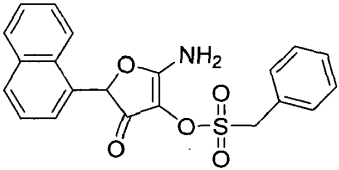
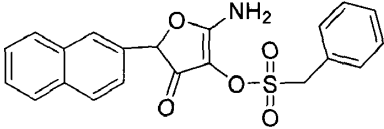
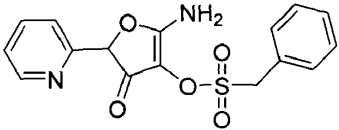
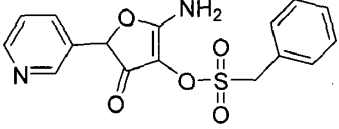
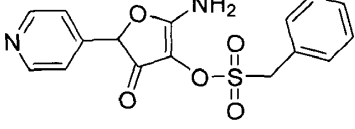
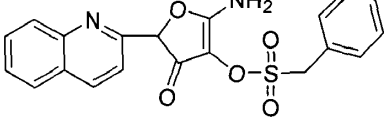
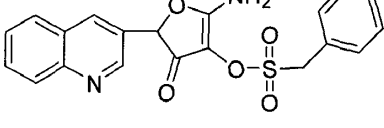
	2-(4-clorofenil)-4-[[fenilsulfonil]oxi]-5-amino-3(2H)-furanona
	2-(2-clorofenil)-4-[[fenilmetilsulfonil]oxi]-5-amino-3(2H)-furanona
	2-(3-clorofenil)-4-[[fenilmetilsulfonil]oxi]-5-amino-3(2H)-furanona
	2-(4-clorofenil)-4-[[fenilmetilsulfonil]oxi]-5-amino-3(2H)-furanona
	2-(2,3-diclorofenil)-4-[[fenilmetilsulfonil]oxi]-5-amino-3(2H)-furanona
	2-(2,4-diclorofenil)-4-[[fenilmetilsulfonil]oxi]-5-amino-3(2H)-furanona
	2-(2,5-diclorofenil)-4-[[fenilmetilsulfonil]oxi]-5-amino-3(2H)-furanona
	2-(3-carboximetilfenil)-4-[[fenilmetilsulfonil]oxi]-5-amino-3(2H)-furanona

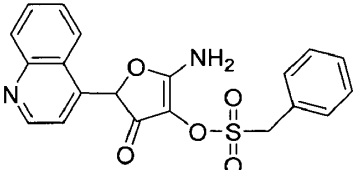
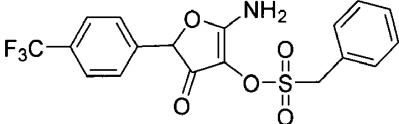
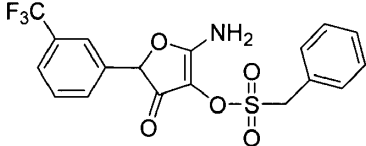
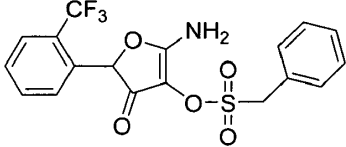
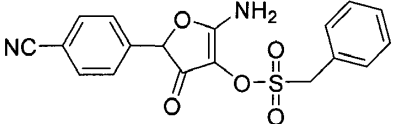
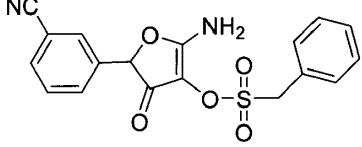
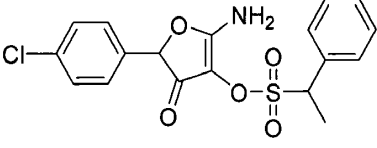
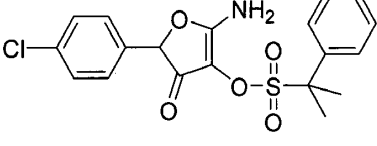
	2-(3,4-diclorofenil)-4-[[fenilmetilsulfonil]oksi]-5-amino-3(2H)-furanona
	2-(3,5-diclorofenil)-4-[[fenilmetilsulfonil]oksi]-5-amino-3(2H)-furanona
	2-(2-fluorofenil)-4-[[fenilmetilsulfonil]oksi]-5-amino-3(2H)-furanona
	2-(3-fluorofenil)-4-[[fenilmetilsulfonil]oksi]-5-amino-3(2H)-furanona
	2-(4-fluorofenil)-4-[[fenilmetilsulfonil]oksi]-5-amino-3(2H)-furanona
	2-(2,3-difluorofenil)-4-[[fenilmetilsulfonil]oksi]-5-amino-3(2H)-furanona
	2-(2,4-difluorofenil)-4-[[fenilmetilsulfonil]oksi]-5-amino-3(2H)-furanona
	2-(2,5-difluorofenil)-4-[[fenilmetilsulfonil]oksi]-5-amino-3(2H)-furanona

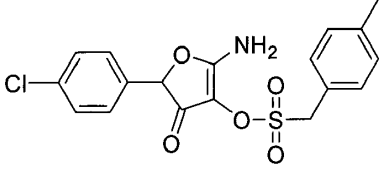
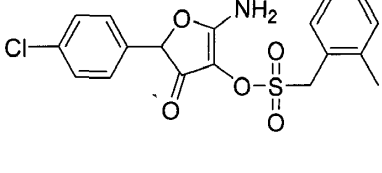
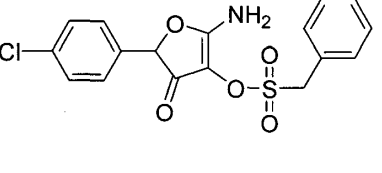
	2-(2,6-difluorofenil)-4-[[[fenilmetilsulfonil]oksi]-5-amino-3(2H)-furanona
	2-(3,4-difluorofenil)-4-[[[fenilmetilsulfonil]oksi]-5-amino-3(2H)-furanona
	2-(3,5-difluorofenil)-4-[[[fenilmetilsulfonil]oksi]-5-amino-3(2H)-furanona
	2-(2-metoxifenil)-4-[[[fenilmetilsulfonil]oksi]-5-amino-3(2H)-furanona
	2-(3-metoxifenil)-4-[[[fenilmetilsulfonil]oksi]-5-amino-3(2H)-furanona
	2-(4-metoxifenil)-4-[[[fenilmetilsulfonil]oksi]-5-amino-3(2H)-furanona
	2-(2,3-dimetoxifenil)-4-[[[fenilmetilsulfonil]oksi]-5-amino-3(2H)-furanona
	2-(2,4-dimetoxifenil)-4-[[[fenilmetilsulfonil]oksi]-5-amino-3(2H)-furanona

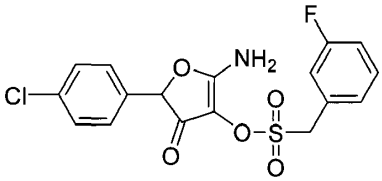
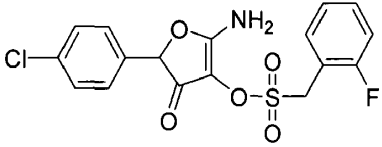
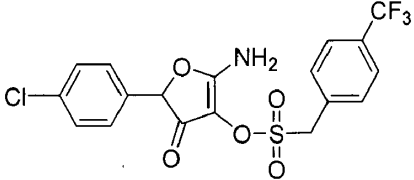
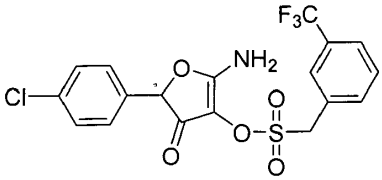
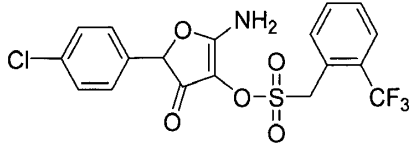
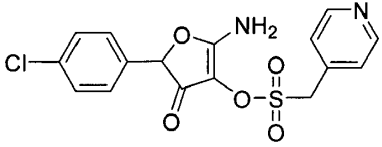
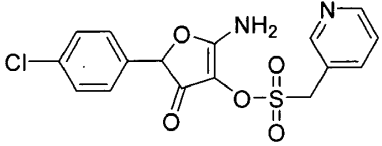
	2-(2,5-dimetoxifenil)-4-[[[fenilmetilsulfonyl]oksi]-5-amino-3(2H)-furanona
	2-(2,6-dimetoxifenil)-4-[[[fenilmetilsulfonyl]oksi]-5-amino-3(2H)-furanona
	2-(3,4-dimetoxifenil)-4-[[[fenilmetilsulfonyl]oksi]-5-amino-3(2H)-furanona
	2-(3,5-dimetoxifenil)-4-[[[fenilmetilsulfonyl]oksi]-5-amino-3(2H)-furanona
	2-(2-cloro-6-fluorofenil)-4-[[[fenilmetilsulfonyl]oksi]-5-amino-3(2H)-furanona
	2-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-[[[fenilmetilsulfonyl]oksi]-5-amino-3(2H)-furanona
	2-(2-cloro-4-fluorofenil)-4-[[[fenilmetilsulfonyl]oksi]-5-amino-3(2H)-furanona

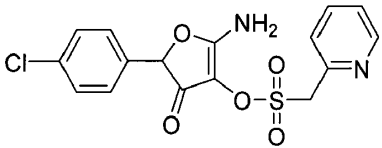
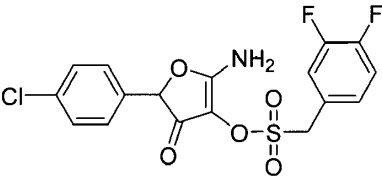
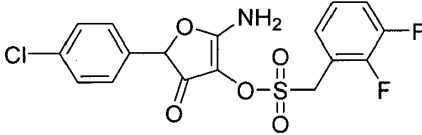
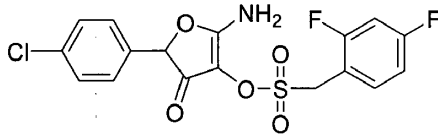
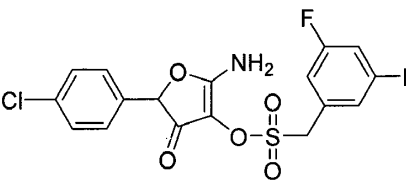
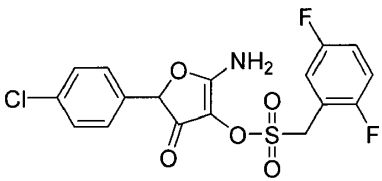
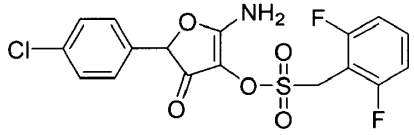
	2-(4-cloro-3-fluorofenil)-4-[[fenilmetilsulfonyl]oxi]-5-amino-3(2H)-furanona
	2-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-[[fenilmetilsulfonyl]oxi]-5-amino-3(2H)-furanona
	2-(2-cloro-5-fluorofenil)-4-[[fenilmetilsulfonyl]oxi]-5-amino-3(2H)-furanona
	2-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-[[fenilmetilsulfonyl]oxi]-5-amino-3(2H)-furanona
	2-(3-cloro-5-fluorofenil)-4-[[fenilmetilsulfonyl]oxi]-5-amino-3(2H)-furanona
	2-(fenil)-4-[[fenilmetilsulfonyl]oxi]-5-amino-3(2H)-furanona
	2-(2-tiofen)-4-[[fenilmetilsulfonyl]oxi]-5-amino-3(2H)-furanona
	2-(2-furanil)-4-[[fenilmetilsulfonyl]oxi]-5-amino-3(2H)-furanona

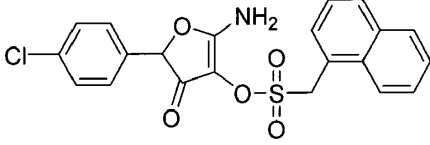
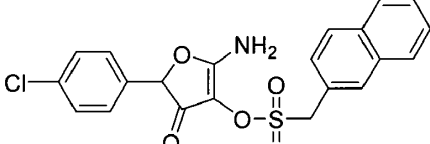
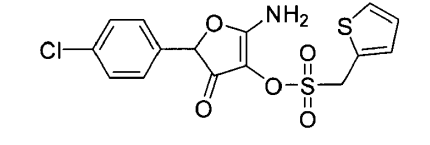
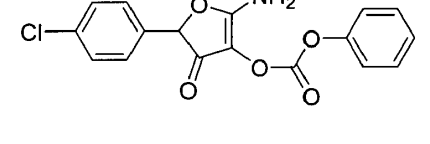
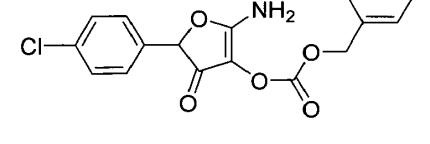
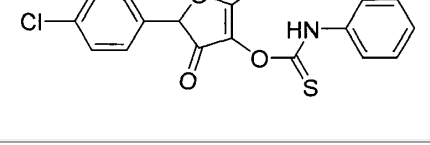
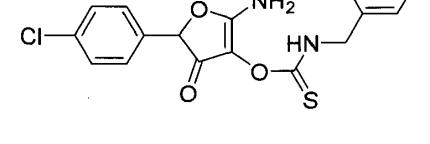
	2-(2-tiazolil)-4-[[fenilmetilsulfonil]oksi]-5-amino-3(2H)-furanona
	2-(1-naftil)-4-[[fenilmetilsulfonil]oksi]-5-amino-3(2H)-furanona
	2-(2-naftil)-4-[[fenilmetilsulfonil]oksi]-5-amino-3(2H)-furanona
	2-(2-piridil)-4-[[fenilmetilsulfonil]oksi]-5-amino-3(2H)-furanona
	2-(3-piridil)-4-[[fenilmetilsulfonil]oksi]-5-amino-3(2H)-furanona
	2-(4-piridil)-4-[[fenilmetilsulfonil]oksi]-5-amino-3(2H)-furanona
	2-(2-quinolinil)-4-[[fenilmetilsulfonil]oksi]-5-amino-3(2H)-furanona
	2-(3-quinolinil)-4-[[fenilmetilsulfonil]oksi]-5-amino-3(2H)-furanona

	2-(4-quinolinil)-4-[[fenilmetilsulfonil]oxi]-5-amino-3(2H)-furanona
	2-(4-trifluorometilfenil)-4-[[fenilmetilsulfonil]oxi]-5-amino-3(2H)-furanona
	2-(3-trifluorometilfenil)-4-[[fenilmetilsulfonil]oxi]-5-amino-3(2H)-furanona
	2-(2-trifluorometilfenil)-4-[[fenilmetilsulfonil]oxi]-5-amino-3(2H)-furanona
	2-(4-nitrilefenil)-4-[[fenilmetilsulfonil]oxi]-5-amino-3(2H)-furanona
	2-(3-nitrilefenil)-4-[[fenilmetilsulfonil]oxi]-5-amino-3(2H)-furanona
	2-(4-clorofenil)-4-[[1-feniletilsulfonil]oxi]-5-amino-3(2H)-furanona
	2-(4-clorofenil)-4-[[1-metil-1-feniletilsulfonil]oxi]-5-amino-3(2H)-furanona

	2-(4-clorofenil)-4-[[4-metilfenilmetilsulfonyl]oksi]-5-amino-3(2H)-furanona
	2-(4-clorofenil)-4-[[3-metilfenilmetilsulfonyl]oksi]-5-amino-3(2H)-furanona
	2-(4-clorofenil)-4-[[2-metilfenilmetilsulfonyl]oksi]-5-amino-3(2H)-furanona
	2-(4-clorofenil)-4-[[4-clorofenilmetilsulfonyl]oksi]-5-amino-3(2H)-furanona
	2-(4-clorofenil)-4-[[3-clorofenilmetilsulfonyl]oksi]-5-amino-3(2H)-furanona
	2-(4-clorofenil)-4-[[2-clorofenilmetilsulfonyl]oksi]-5-amino-3(2H)-furanona
	2-(4-clorofenil)-4-[[4-fluorofenilmetilsulfonyl]oksi]-5-amino-3(2H)-furanona

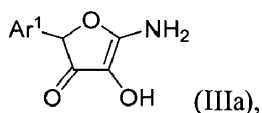
	2-(4-clorofenil)-4-[[3-fluorofenilmetilsulfonyl]oxi]-5-amino-3(2H)-furanona
	2-(4-clorofenil)-4-[[2-fluorofenilmetilsulfonyl]oxi]-5-amino-3(2H)-furanona
	2-(4-clorofenil)-4-[[4-trifluorometilfenilmetilsulfonyl]oxi]-5-amino-3(2H)-furanona
	2-(4-clorofenil)-4-[[3-trifluorometilfenilmetilsulfonyl]oxi]-5-amino-3(2H)-furanona
	2-(4-clorofenil)-4-[[2-trifluorometilfenilmetilsulfonyl]oxi]-5-amino-3(2H)-furanona
	2-(4-clorofenil)-4-[[4-piridilmetilsulfonyl]oxi]-5-amino-3(2H)-furanona
	2-(4-clorofenil)-4-[[3-piridilmetilsulfonyl]oxi]-5-amino-3(2H)-furanona

	2-(4-clorofenil)-4-[[2-piridilmetilsulfonil]oxi]-5-amino-3(2H)-furanona
	2-(4-clorofenil)-4-[[3,4-difluorofenilmetilsulfonil]oxi]-5-amino-3(2H)-furanona
	2-(4-clorofenil)-4-[[2,3-difluorofenilmetilsulfonil]oxi]-5-amino-3(2H)-furanona
	2-(4-clorofenil)-4-[[2,4-difluorofenilmetilsulfonil]oxi]-5-amino-3(2H)-furanona
	2-(4-clorofenil)-4-[[3,5-difluorofenilmetilsulfonil]oxi]-5-amino-3(2H)-furanona
	2-(4-clorofenil)-4-[[2,5-difluorofenilmetilsulfonil]oxi]-5-amino-3(2H)-furanona
	2-(4-clorofenil)-4-[[2,6-difluorofenilmetilsulfonil]oxi]-5-amino-3(2H)-furanona

	2-(4-clorofenil)-4-[[1-naftilmetilsulfonil]oxi]-5-amino-3(2H)-furanona
	2-(4-clorofenil)-4-[[2-naftilmetilsulfonil]oxi]-5-amino-3(2H)-furanona
	2-(4-clorofenil)-4-[[2-tiofenmetilsulfonil]oxi]-5-amino-3(2H)-furanona
	2-(4-clorofenil)-4-[[fenoxicarbonil]oxi]-5-amino-3(2H)-furanona
	2-(4-clorofenil)-4-[[benciloxicarbonil]oxi]-5-amino-3(2H)-furanona
	2-(4-clorofenil)-4-[[fenilaminotiocarbonil]oxi]-5-amino-3(2H)-furanona
	2-(4-clorofenil)-4-[[bencilaminotiocarbonil]oxi]-5-amino-3(2H)-furanona

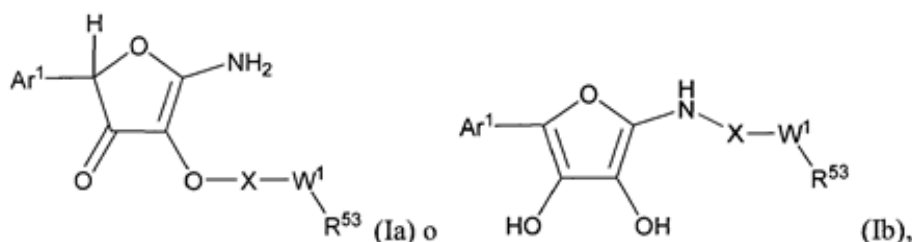
12. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 9-11, o una sal, éster o solvato del mismo.

- 5 13. Un método para producir un compuesto de la reivindicación 10, que comprende poner en contacto un compuesto de amina de fórmula (IIIa)



con un cloruro de sulfonilo de la fórmula $\text{ClSO}_2(\text{CR}^{50}\text{R}^{51})\text{Ar}^2$ en una condición adecuada para producir un compuesto de la reivindicación 10.

- 5 14. Un compuesto de Fórmula Ia o Ib para uso en un método para tratar o prevenir un trastorno proliferativo celular, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho compuesto de Fórmula Ia o Ib:



o una sal, éster o solvato del mismo, en donde

- 10 Ar^1 es arilo $\text{C}_6\text{-C}_{20}$ sustituido o no sustituido o heteroarilo de 5 a 20 miembros;

X es $\text{S}(\text{O})_2$, $\text{C}(\text{O})$ o $\text{C}(\text{S})$;

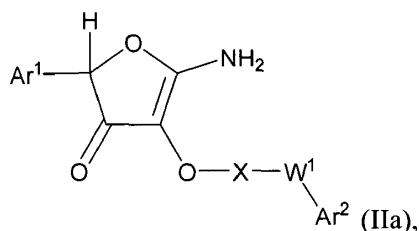
W^1 es $\text{CR}^{50}\text{R}^{51}$, un enlace sencillo, o NR^{52} cuando X es SO_2 , y W^1 es un enlace sencillo, O, $\text{CR}^{50}\text{R}^{51}$ o NR^{52} cuando X es CO; y

- 15 cada uno de R^{50} , R^{51} y R^{52} se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ sustituido o no sustituido, alqueno $\text{C}_2\text{-C}_6$ sustituido o no sustituido, alquino $\text{C}_2\text{-C}_6$ sustituido o no sustituido, arilo $\text{C}_6\text{-C}_{20}$ sustituido o no sustituido, arilalquilo $\text{C}_7\text{-C}_{26}$ sustituido o no sustituido, heteroarilo de 5 a 20 miembros sustituido o no sustituido, y heteroarilalquilo de 6-26 miembros sustituido o no sustituido;

- 20 R^{53} se selecciona independientemente del grupo que consiste en arilo $\text{C}_6\text{-C}_{20}$ no sustituido o sustituido, hidrógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ sustituido o no sustituido, alqueno $\text{C}_2\text{-C}_6$ sustituido o no sustituido, alquino $\text{C}_2\text{-C}_6$ sustituido o no sustituido, arilalquilo $\text{C}_7\text{-C}_{26}$ sustituido o no sustituido, heteroarilo de 5 a 20 miembros sustituido o no sustituido, y heteroarilalquilo de 6-26 miembros sustituido o no sustituido;

preferiblemente

a) en donde el compuesto es de Fórmula IIa:



- 25 o una sal, éster o solvato del mismo, en donde

cada uno de Ar^1 y Ar^2 independientemente es arilo $\text{C}_6\text{-C}_{14}$ no sustituido, heteroarilo de 5 a 14 miembros no sustituido, o arilo $\text{C}_6\text{-C}_{14}$ o heteroarilo de 5 a 14 miembros, cada uno sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, CN, NO_2 , NO, N_3 , OR_a , NR_aR_b , $\text{C}(\text{O})\text{R}_a$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}_a$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}_a\text{R}_b$, $\text{NR}_b\text{C}(\text{O})\text{R}_a$, $-\text{S}(\text{O})_b\text{R}_a$, $-\text{S}(\text{O})_b\text{NR}_a\text{R}_b$ o $\text{R}_{\text{S}1}$, en donde $\text{R}_{\text{S}1}$ es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alqueno $\text{C}_2\text{-C}_6$, alquino $\text{C}_2\text{-C}_6$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_8$, arilo $\text{C}_6\text{-C}_{10}$,

heteroarilo de 5 o 6 miembros, o heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros, b es 0, 1 o 2, cada uno de R_a y R_b, independientemente es H o R_{S2}, y R_{S2} es alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, arilo C₆-C₁₀, de heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros, o heteroarilo de 5 o 6 miembros; y cada uno de R_{S1} y R_{S2},

5 está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, OH, oxo, C(O)OH, C(O)O-alquilo C₁-C₆, CN, alquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆, amino, monoalquilamino C₁-C₆, di-alquilamino C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, arilo C₆-C₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros y heteroarilo de 5 o 6 miembros;

o

b) en el que el compuesto es de fórmula Ib, o una sal, éster o solvato del mismo; particularmente cuando R⁵³ es alquilo C₁-C₆ no sustituido o alquilo C₁-C₆ sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, OH, CN y amino.

FIG. 1A

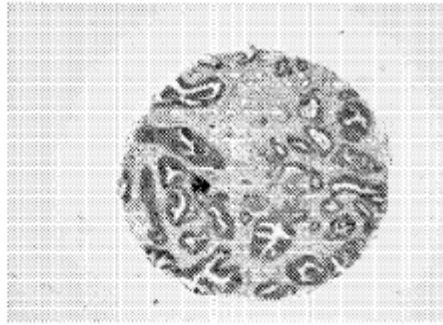


FIG. 1B

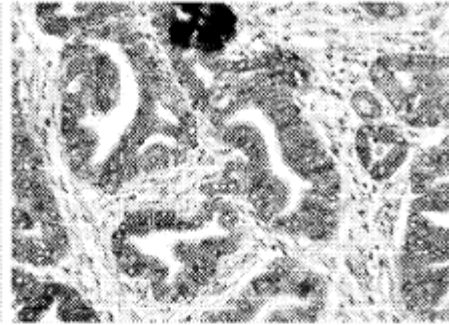


FIG. 1C

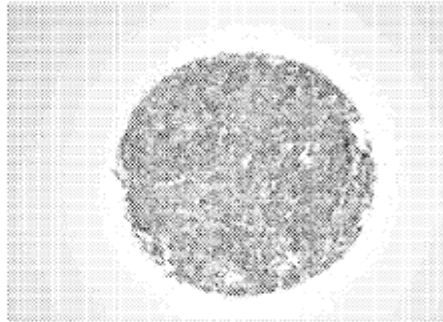


FIG. 1D

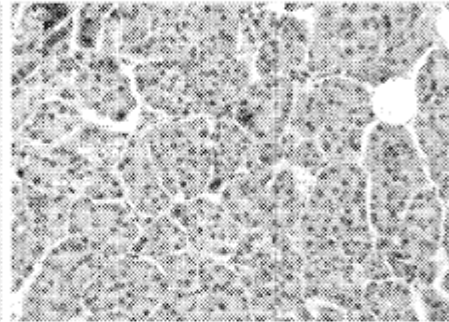


FIG. 1E

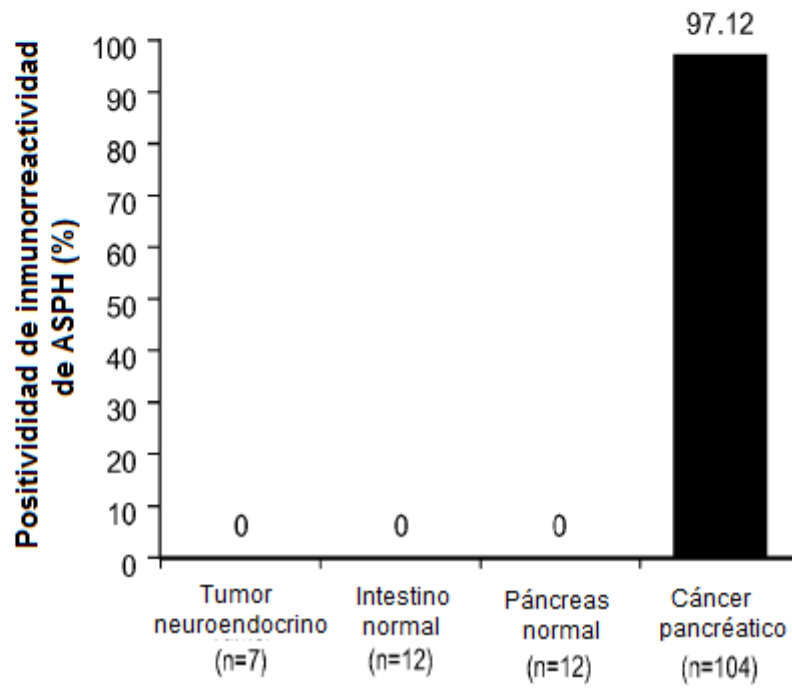


FIG. 2A

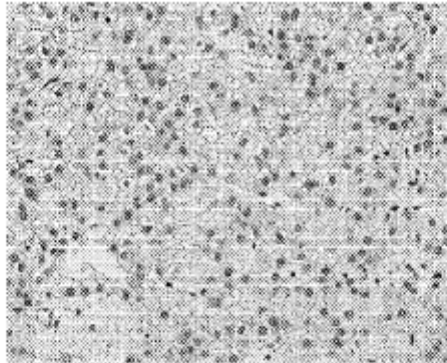


FIG. 2B

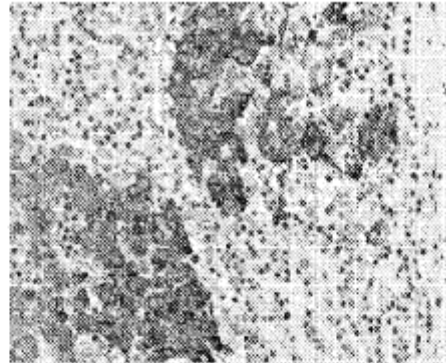


FIG. 2C

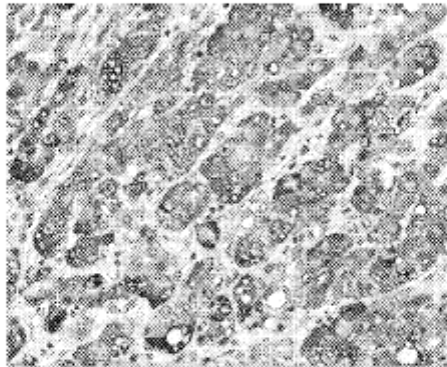


FIG. 2D

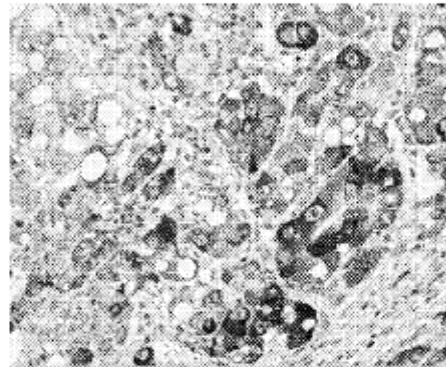


FIG. 3A

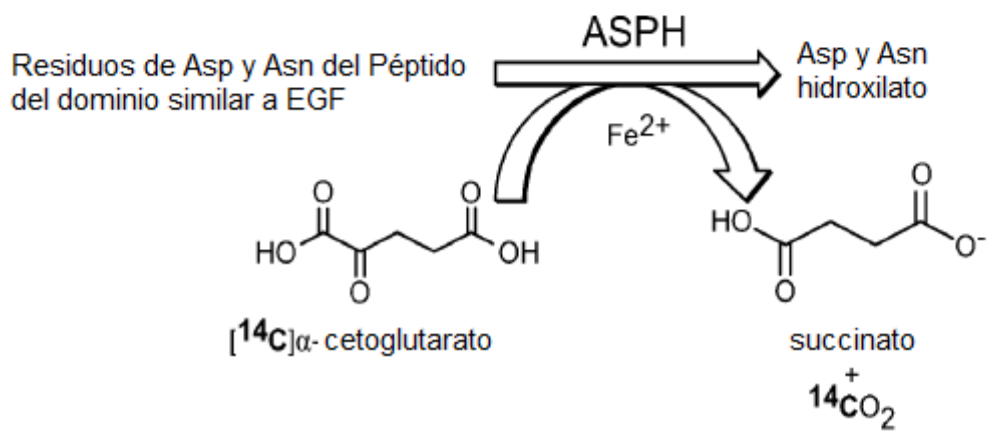


FIG. 3B

Membrana de filtro de fibra de vidrio impregnada $\text{Ca}(\text{OH})_2$

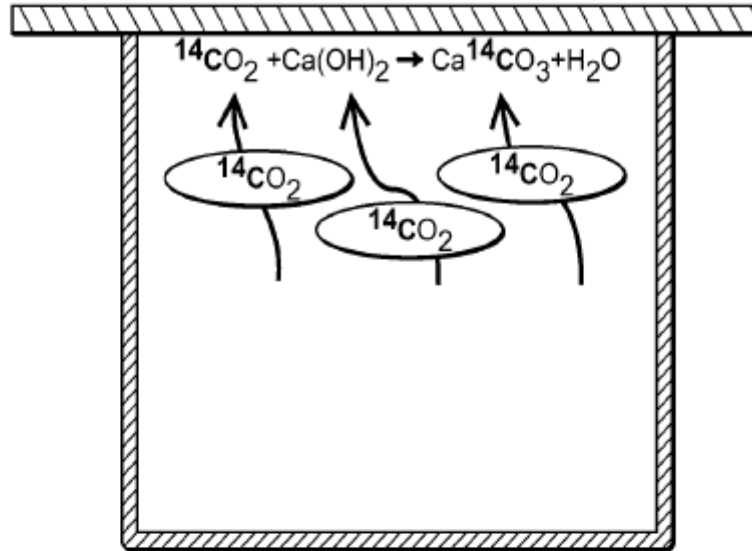


FIG. 3C

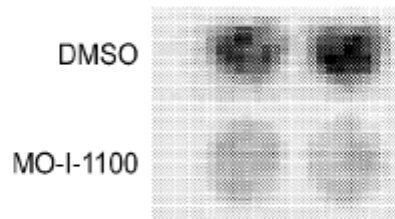


FIG. 3D

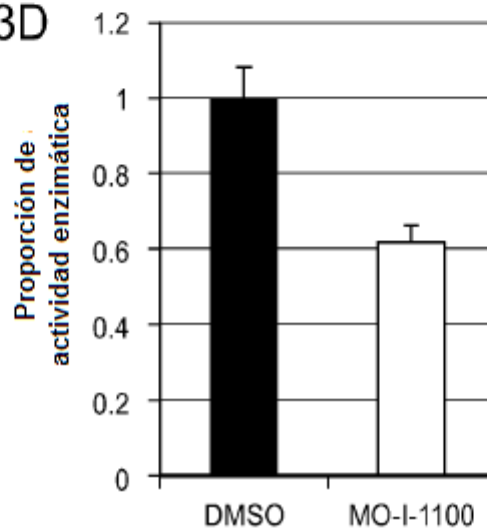


FIG. 4A

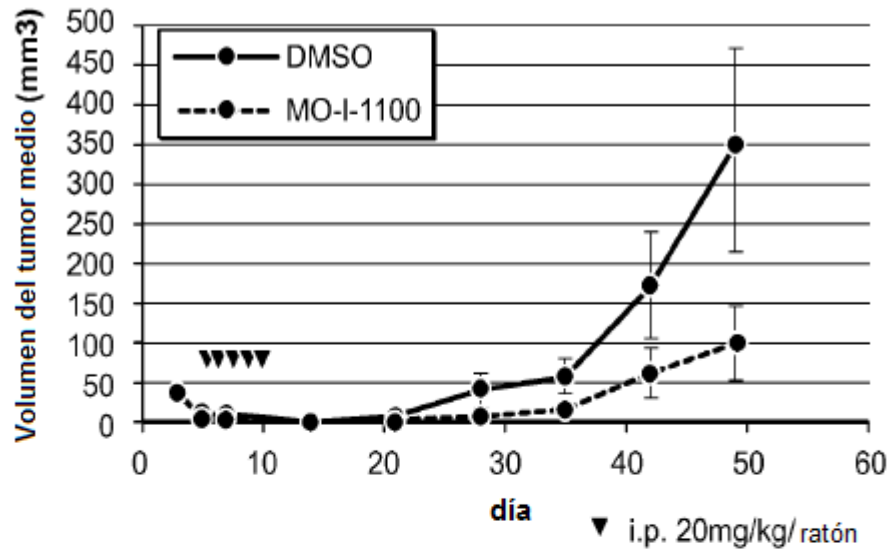
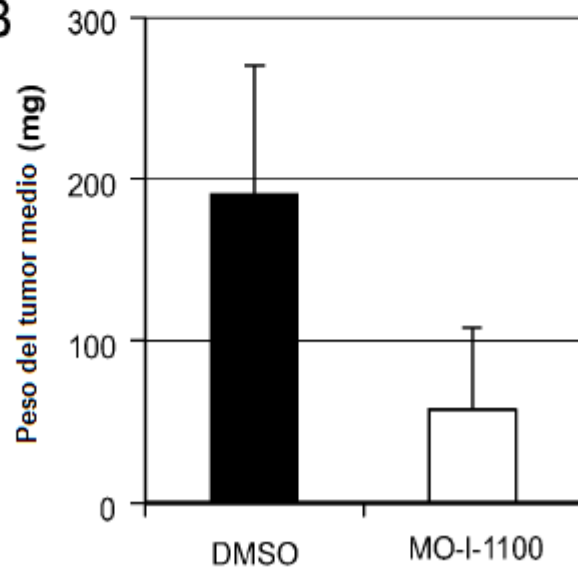


FIG. 4B



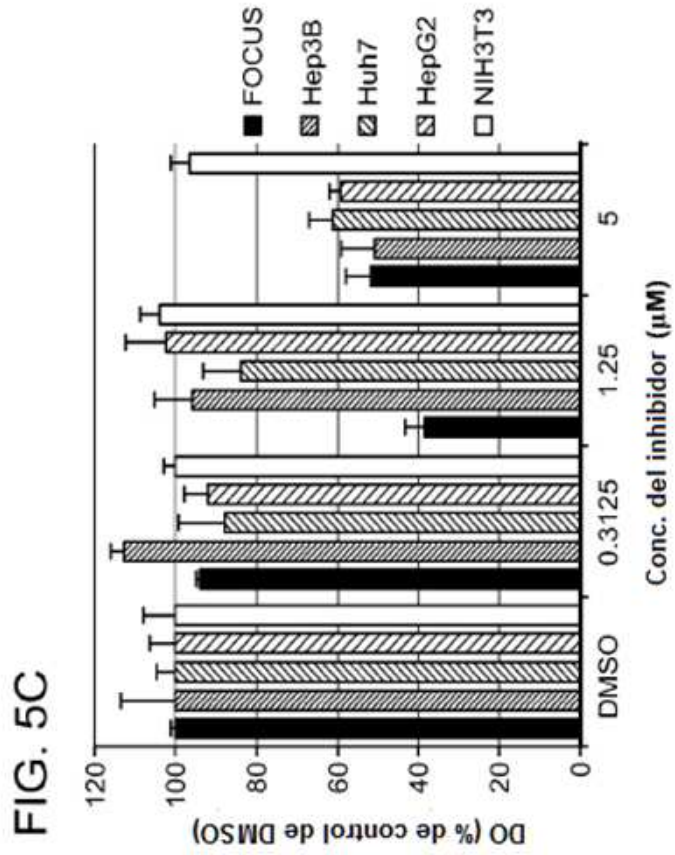
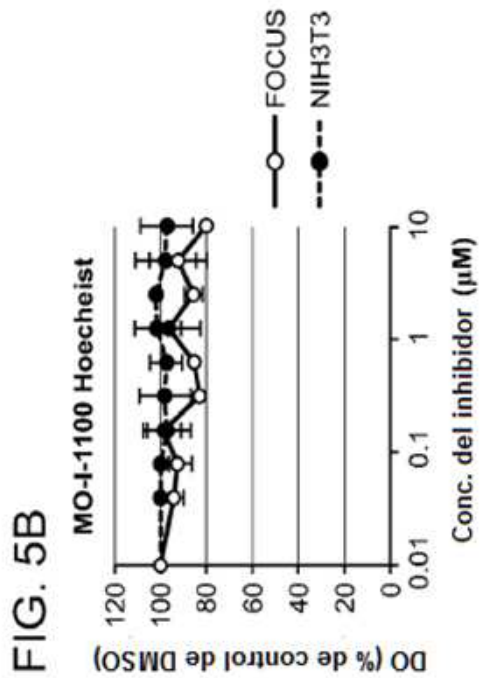
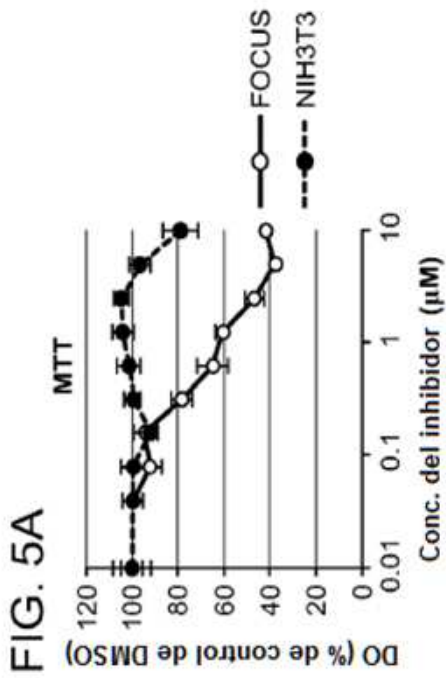


FIG. 6A

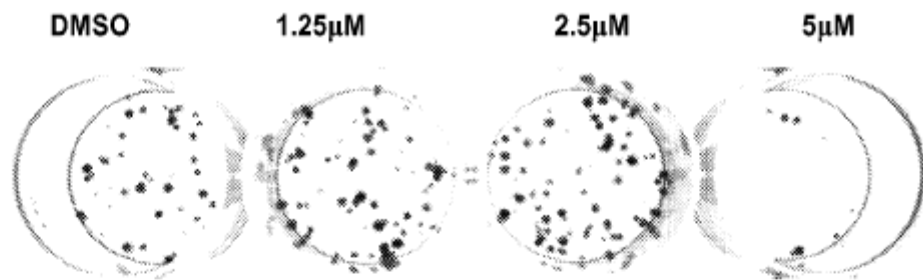


FIG. 6B

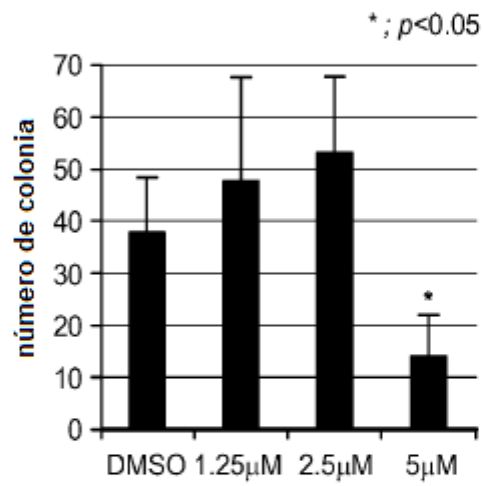


FIG. 7A

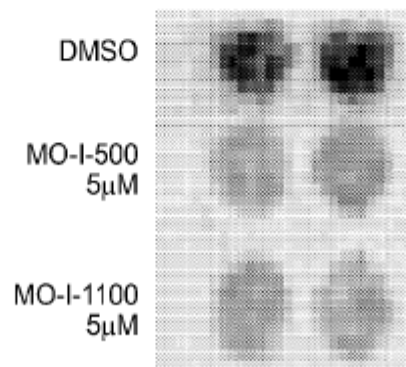
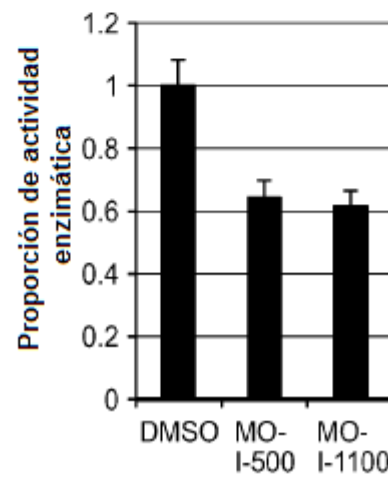


FIG. 7B



Ensayo MTT y tinción Hoechst 33342

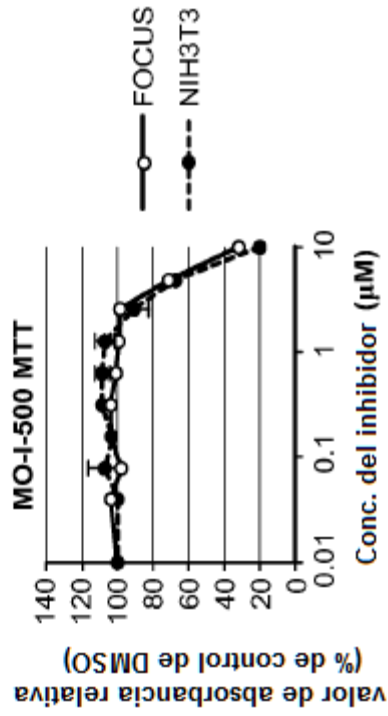


FIG. 8A

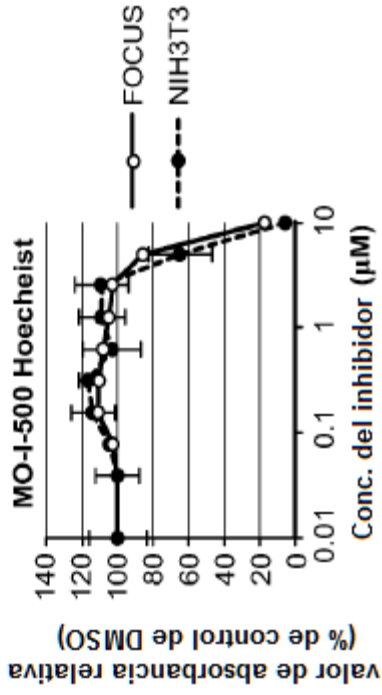


FIG. 8B

FIG. 8C Ensayo de formación de colonia



FIG. 8D

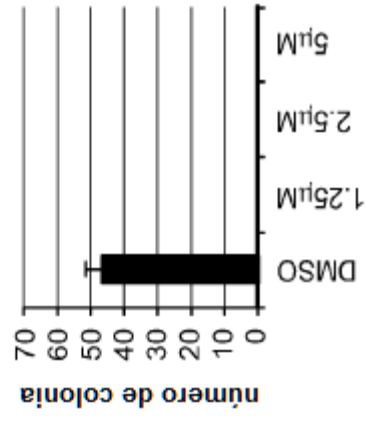


FIG. 9A

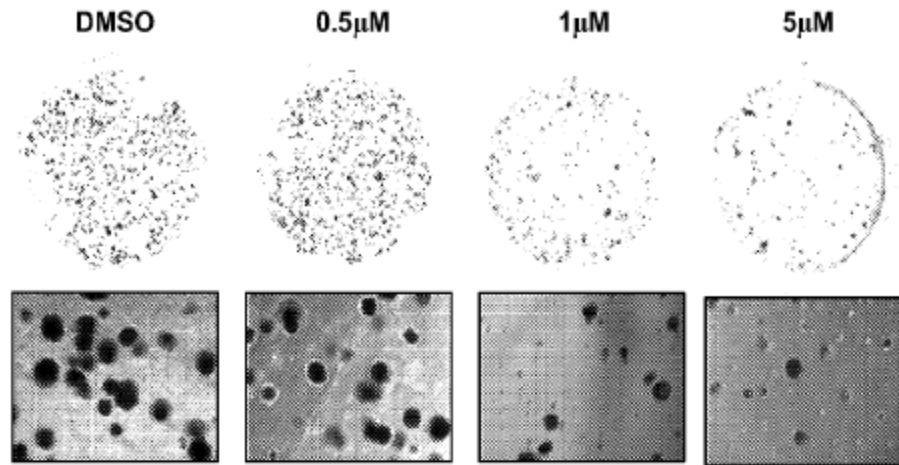


FIG. 9B

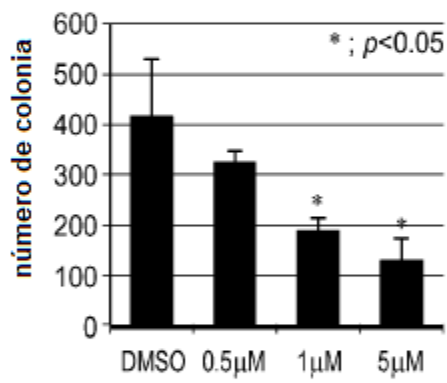


FIG. 9C

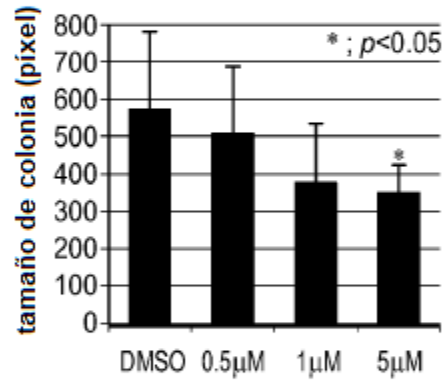


FIG. 10A

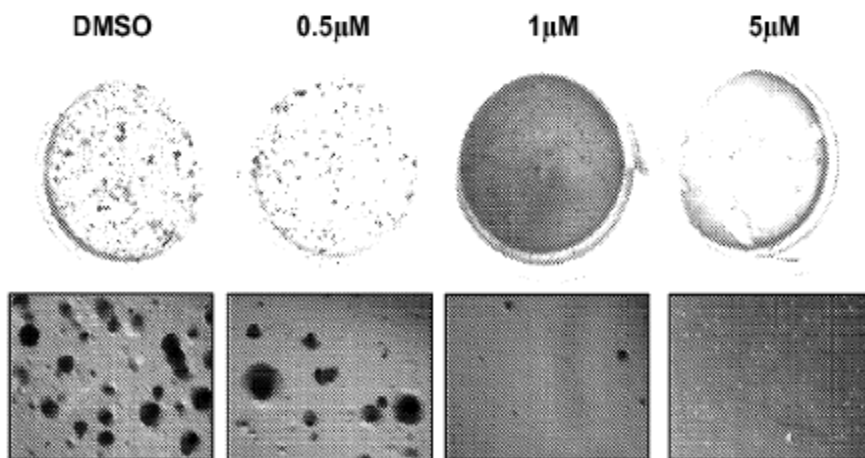


FIG. 10B

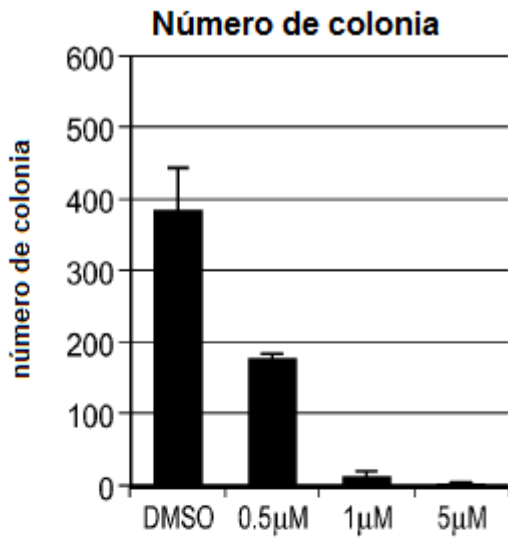


FIG. 10C

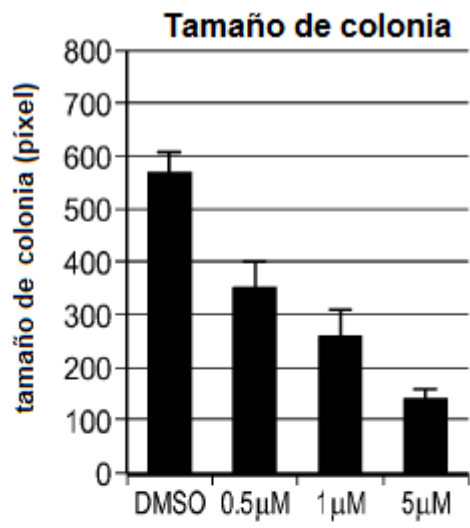


FIG. 11A

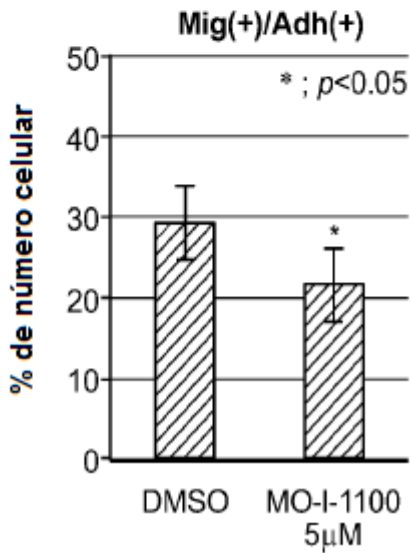


FIG. 11B

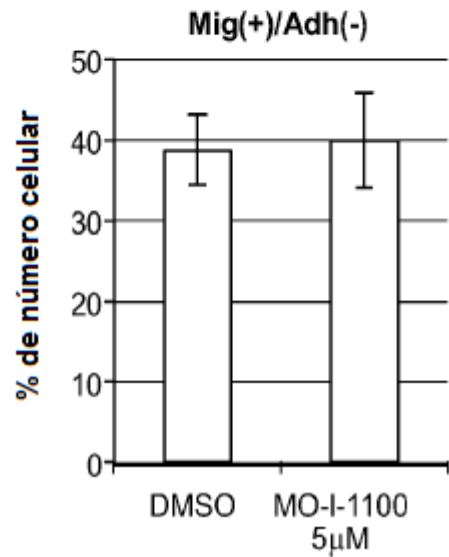


FIG. 11C Mig(+)/Adh(-)
 Mig(+)/Adh(+)

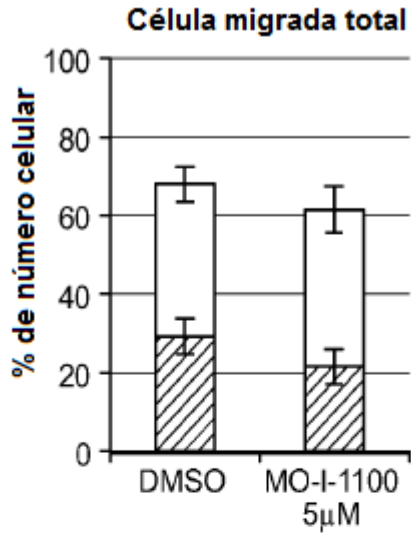


FIG. 11D

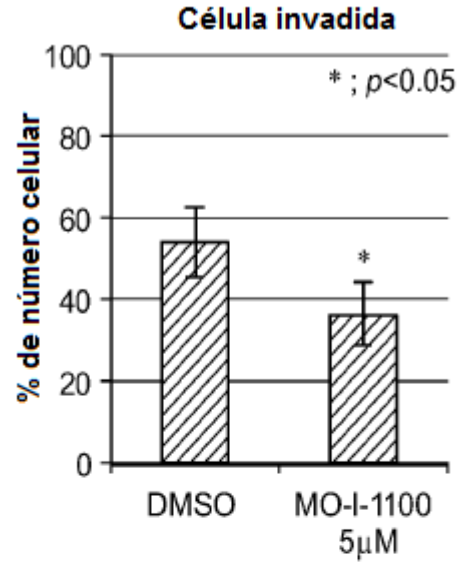


FIG. 12A Mig(+)/Adh(-)
 Mig(+)/Adh(+)

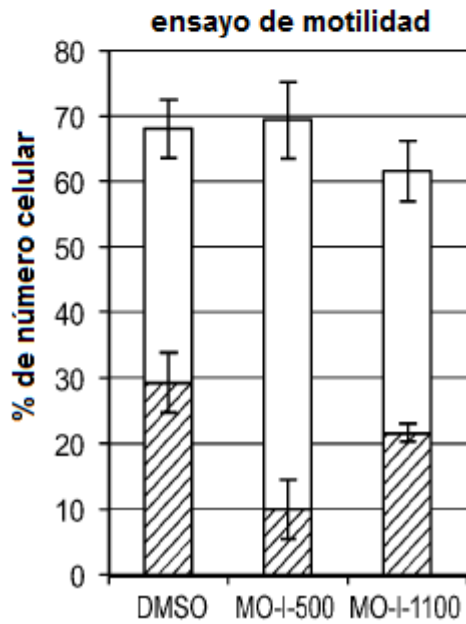


FIG. 12B

