

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 761 295**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/47 (2006.01)
A61K 31/4436 (2006.01)
A61K 31/4427 (2006.01)
A61K 31/428 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07D 215/58 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 417/04 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.03.2010 PCT/US2010/025984**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **10.09.2010 WO10101964**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.03.2010 E 10749239 (9)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.09.2019 EP 2403499**

(54) Título: **Métodos y composiciones para su uso en el tratamiento del cáncer y para reducir los efectos mediados por Wnt en una célula**

(30) Prioridad:

02.03.2009 US 156741 P

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

19.05.2020

(73) Titular/es:

STEMSYNERGY THERAPEUTICS, INC. (100.0%)
1951 NW 7th Avenue, Suite 300
Miami, FL 33136, US

(72) Inventor/es:

ORTON, DARREN

(74) Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

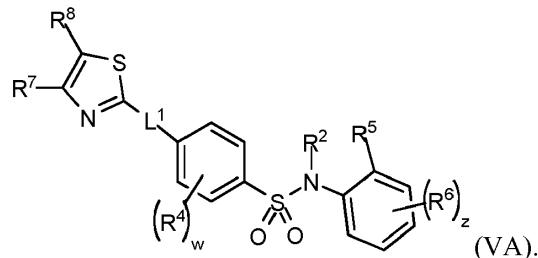
ES 2 761 295 T3

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

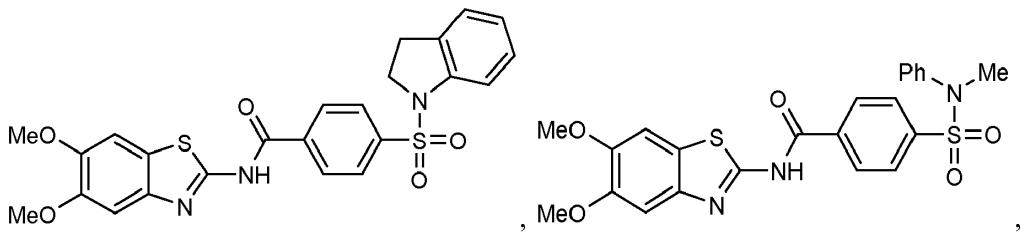
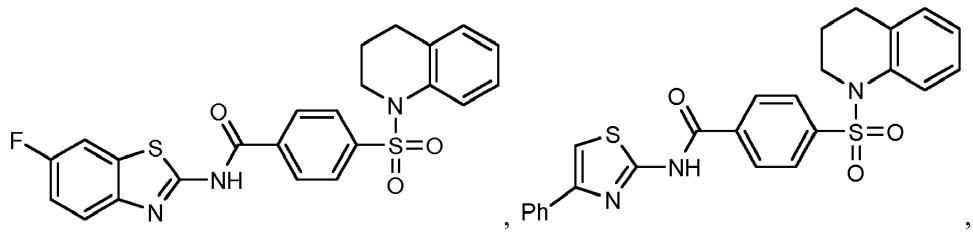
- Métodos y composiciones para su uso en el tratamiento del cáncer y para reducir los efectos mediados por Wnt en una célula
- 5 Antecedentes de la invención
- La vía Wnt es una vía de crecimiento conservada evolutivamente en organismos multicelulares que regula el desarrollo animal y desempeña papeles fundamentales en la enfermedad humana. La señalización a través de la vía Wnt se regula por proteínas Wnt secretadas, que actúan como morfógenos para mediar 1) la determinación y diferenciación del destino celular requerida para establecer el plan corporal, el patrón neural y la organogénesis, 2) la motilidad y polaridad celular, 3) la proliferación celular y la apoptosis, y 4) el mantenimiento de células madre.
- 10 En la señalización de Wnt, el coactivador transcripcional, la betacatenina, se degrada constitutivamente en ausencia de una señal de Wnt, lo que permite de esta manera que una célula mantenga niveles citoplasmáticos bajos de betacatenina y mantiene la vía de Wnt en la posición "apagada". La degradación de la betacatenina requiere su reclutamiento en un complejo que consiste principalmente en la glucógeno sintasa quinasa (Gsk3), la caseína quinasa 1 (CK1), la proteína fosfatasa 2A (PP2A), axina y el supresor tumoral de la poliposis adenomatosa del colon (APC). Dentro de este complejo, la betacatenina se fosforila por la CK1, lo que la prepara para una mayor fosforilación por Gsk3. La betacatenina fosforilada se reconoce por el complejo de ubiquitina ligasa SCF (Skip1, Cullen, F-box), cuyo determinante de la especificidad F-box es beta-TRCP, y se fija como objetivo para la poliubiquitinación y posterior degradación por el proteasoma. La vía Wnt pasa a "encendida" tras unirse los ligandos Wnt a la familia de receptores Frizzled y a los miembros de la familia coreceptor de la proteína 5 o 6 relacionada con el receptor de LDL (LRP5/6), lo que resulta en la translocación del complejo de destrucción de betacatenina a la membrana a través de la interacción de Axina con LRP5/6. La interacción entre Axina y LRP5/6 se promueve por la fosforilación de LRP5/6 por CK1 y Gsk3, y la interacción Axina-LRP5/6 resulta en la inhibición de la fosforilación y degradación de betacatenina. Debido a que la betacatenina se sintetiza continuamente en las células, su concentración citoplasmática aumenta, e ingresa al núcleo y forma un complejo con la familia de factores transcripcionales TCF/LEF1 (así como también las proteínas nucleares BCL9 y Pygopus) para regular un programa transcripcional específico para Wnt.
- 15 20 25 30 35 40 45 50 55 60
- Nuestros cuerpos se componen por numerosos tipos de células especializadas para realizar funciones específicas. Estas células especializadas o diferenciadas se derivan de un pequeño grupo de células madre y células progenitoras que tienen la capacidad de dividirse asimétricamente, lo que les permite regenerarse a sí mismas, y además, dan lugar a una célula hija que puede diferenciarse en tipos de células características de diversos órganos en nuestros cuerpos. Se reconoce que enfermedades como la diabetes, la enfermedad de Parkinson y las enfermedades cardíacas se provocan por la muerte o la disfunción de células diferenciadas en tejidos donde las células madre son limitantes. Estas enfermedades pueden provocarse por la pérdida de la actividad de las células madre y/o la mala regulación de las vías fundamentales de señalización en las células madre que residen en tejidos tales como el páncreas, el cerebro y el corazón. La vía Wnt es un reguladora clave del comportamiento y la viabilidad de las células madre, y la modulación de esta vía presenta un método para el tratamiento de enfermedades asociadas con la actividad disfuncional de las células madre. Por ejemplo, la activación de la vía Wnt se ha asociado con insuficiencia cardíaca, y se ha demostrado que la inhibición de la señalización de Wnt mejora la recuperación después de un ataque cardíaco en modelos animales. Por lo tanto, los inhibidores de Wnt podrían tener amplias aplicaciones en la medicina regenerativa (células madre) para el tratamiento de enfermedades humanas importantes, tales como enfermedades cardíacas.
- Se ha demostrado que el cáncer es una enfermedad relacionada con las células madre, que resulta de la incapacidad de las células para responder a las señales normales para detener la proliferación. Además, la señalización de Wnt es una vía crítica que impulsa la proliferación incontrolada de muchos tumores sólidos en células madre cancerosas (CSC). Por lo tanto, las terapias que regulan negativamente la actividad de la señalización de Wnt, una vía fundamental en las CSC, serían eficaces en el tratamiento del cáncer. Dichos inhibidores resultarían en un beneficio terapéutico a largo plazo porque las células capaces de repoblar el tumor serían destruidas. En particular, existe una clara evidencia de que el cáncer colorrectal surge de mutaciones en el compartimiento de células madre, y se ha demostrado que todos los principales cánceres sólidos en humanos (por ejemplo, melanoma, carcinoma hepatocelular y cáncer de mama) tienen una señalización de Wnt anormal. Por lo tanto, los inhibidores de Wnt pueden ser útiles en el tratamiento de la mayoría de los principales cánceres sólidos en humanos.
- El documento WO 2005/054216 A1 describe una composición farmacéutica que comprende como ingrediente activo un compuesto capaz de unirse específicamente a la malato deshidrogenasa citosólica. La malato deshidrogenasa citosólica es una proteína objetivo para los agentes contra el cáncer. Por lo tanto, un compuesto capaz de controlar la expresión y la actividad de la proteína y una composición farmacéutica que comprende el compuesto son muy útiles como un agente contra el cáncer.
- Breve resumen de la invención
- 65 Proporcionadas en la presente descripción, *entre otras*, están nuevas composiciones farmacéuticas y métodos para reducir los efectos mediados por Wnt y compuestos para su uso en el tratamiento del cáncer.

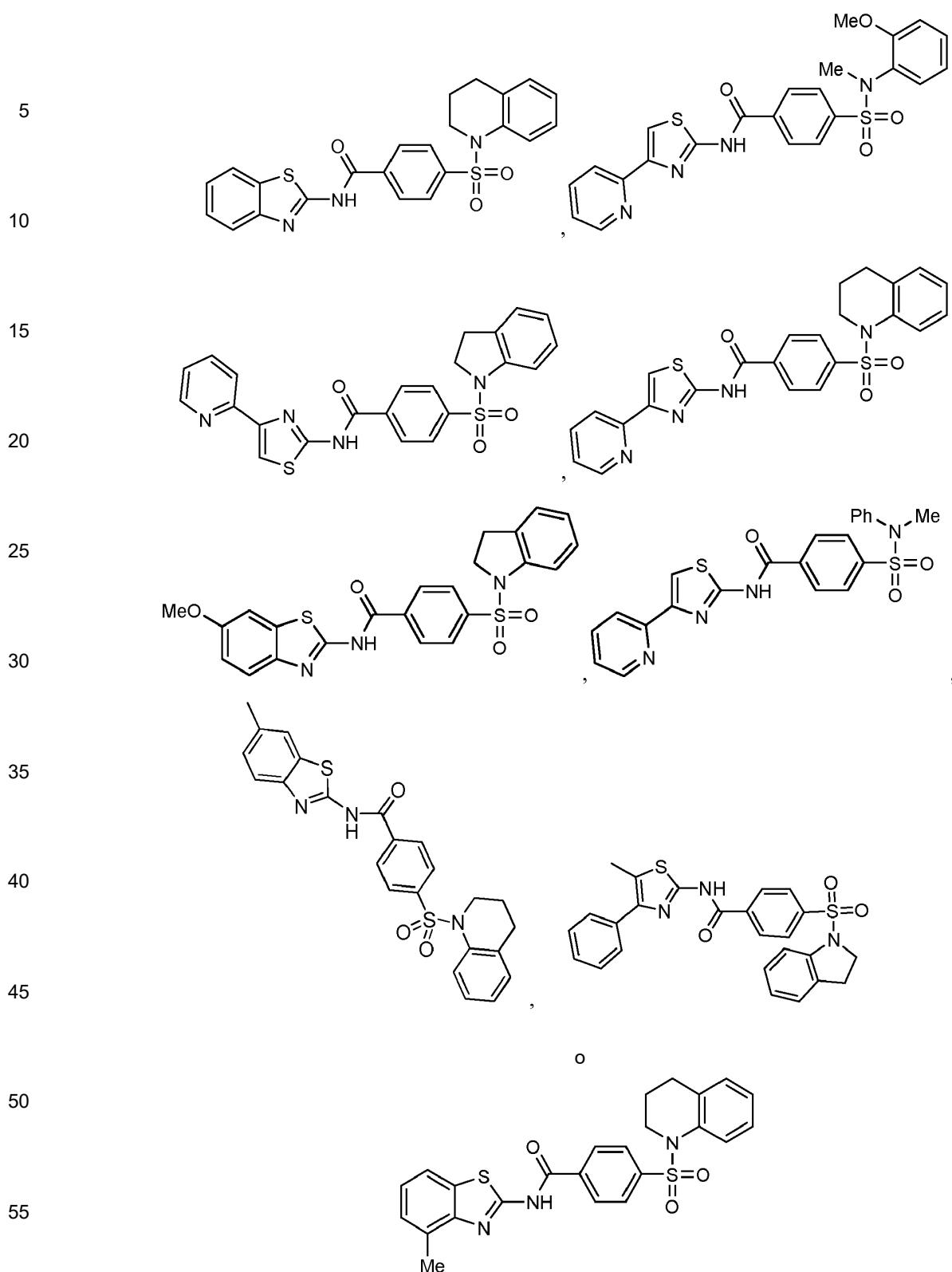
En un aspecto (de acuerdo con la reivindicación 1), un compuesto, o una sal aceptable farmacéuticamente de este, que tiene la fórmula:



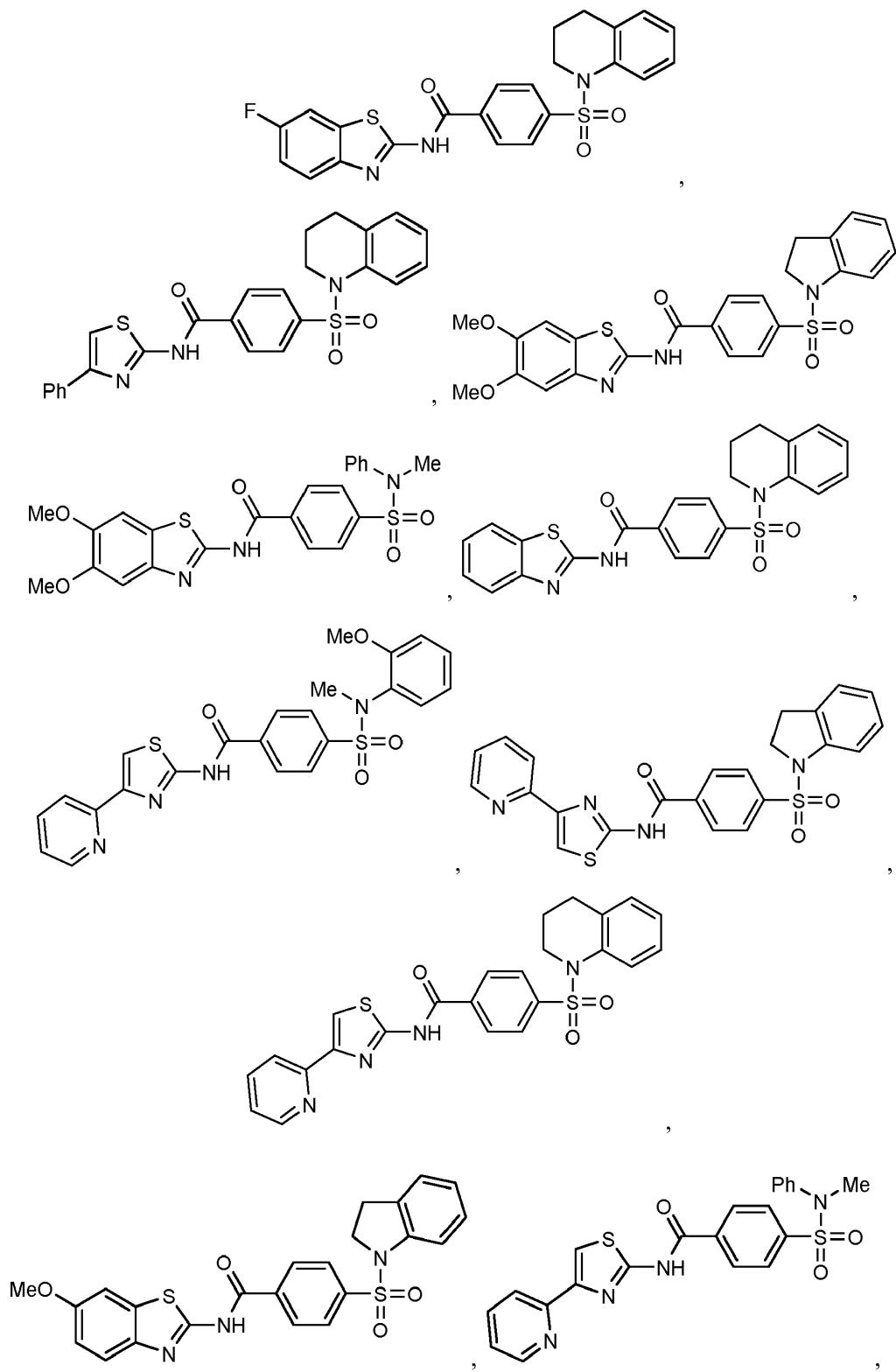
En la fórmula (VA) L^1 es $-NH-C(O)-$ o $-C(O)-NH$. R^2 es hidrógeno, halógeno, $-CN$, $-CF_3$, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido. R^4 es independientemente halógeno, $-CN$, $-CF_3$, $-NR^{4A}C(O)R^{4B}$, $-NR^{4A}C(O)-OR^{4B}$, $-C(O)NR^{4A}R^{4B}$, $-NR^{4A}S(O)R^{4B}$, $-S(O)N(R^{4A})$ (R^{4B}), $-SR^{4A}$, $-S(O)R^{4B}$, $-S(O)R^{4B}$, $-NR^{4A}R^{4B}$, $-OR^{4A}$, $-C(O)R^{4B}$, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido. R^5 es hidrógeno, halógeno, $-CN$, $-CF_3$, $-NR^{5A}C(O)R^{5B}$, $-NR^{5A}C(O)-OR^{5B}$, $-C(O)NR^{5A}R^{5B}$, $-NR^{5A}S(O)R^{5B}$, $-S(O)N(R^{5A})$ (R^{5B}), $-SR^{5A}$, $-S(O)R^{5B}$, $-S(O)R^{5B}$, $-NR^{5A}R^{5B}$, $-OR^{5A}$, $-C(O)R^{5B}$, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido; en donde R^2 se une, opcionalmente, con R^5 para formar un heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido. R^6 es independientemente halógeno, $-CN$, $-CF_3$, $-NR^{6A}C(O)R^{6B}$, $-NR^{6A}C(O)-OR^{6B}$, $-C(O)NR^{6A}R^{6B}$, $-NR^{6A}S(O)R^{6B}$, $-S(O)N(R^{6A})$ (R^{6B}), $-SR^{6A}$, $-S(O)R^{6B}$, $-S(O)R^{6B}$, $-NR^{6A}R^{6B}$, $-OR^{6A}$, $-C(O)R^{6B}$, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido. R^7 es hidrógeno, halógeno, $-CN$, $-CF_3$, $-NR^{7A}C(O)R^{7B}$, $-NR^{7A}C(O)-OR^{7B}$, $-C(O)NR^{7A}R^{7B}$, $-NR^{7A}S(O)R^{7B}$, $-S(O)N(R^{7A})$ (R^{7B}), $-SR^{7A}$, $-S(O)R^{7B}$, $-S(O)R^{7B}$, $-NR^{7A}R^{7B}$, $-OR^{7A}$, $-C(O)R^{7B}$, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido. R^8 es hidrógeno, halógeno, CN , $-NR^{8A}C(O)R^{8B}$, $-NR^{8A}C(O)-OR^{8B}$, $-C(O)NR^{8A}R^{8B}$, $-NR^{8A}S(O)R^{8B}$, $-S(O)N(R^{8A})$ (R^{8B}), $-SR^{8A}$, $-S(O)R^{8B}$, $-S(O)R^{8B}$, $-NR^{8A}R^{8B}$, $-OR^{8A}$, $-C(O)R^{8B}$, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido, en donde R^7 y R^8 se unen, opcionalmente, para formar un cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido. R^{4A} , R^{4B} , R^{5A} , R^{5B} , R^{6A} , R^{6B} , R^{7A} , R^{7B} , R^{8A} y R^{8B} son independientemente hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido. z es un número entero de 0 a 4; y w es un número entero de 0 a 4.

Este aspecto se supedita a la condición de que el compuesto no sea





60 En otro aspecto (de acuerdo con la reivindicación 14), se proporciona un compuesto para su uso como una composición terapéutica o farmacéutica que comprende un excipiente aceptable farmacéuticamente y el compuesto para su uso como un producto terapéutico, en donde el compuesto es un compuesto de fórmula (VA), o seleccionado de



5

10

15

20

25

En otro aspecto (de acuerdo con la reivindicación 16), se proporciona un método para reducir un efecto mediado por Wnt en una célula, siempre y cuando el método no sea un método para el tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia. El método incluye poner en contacto la célula con una cantidad eficaz de un compuesto proporcionado en la 30 presente descripción (por ejemplo, Fórmula (VA) y modalidades de este), o una sal aceptable farmacéuticamente de este.

En otro aspecto (de acuerdo con las reivindicaciones 11 y 15), se proporciona un compuesto para su uso en el tratamiento 35 del cáncer en un sujeto que necesita de esto. El uso incluye administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto proporcionado en la presente descripción (por ejemplo, Fórmula (VA) y modalidades de este), o una sal aceptable farmacéuticamente de este.

En otro aspecto (de acuerdo con la reivindicación 10), la presente invención proporciona una composición farmacéutica que incluye un excipiente aceptable farmacéuticamente y un compuesto proporcionado en la presente descripción (por 40 ejemplo, Fórmula (VA) y modalidades de este).

40 Descripción detallada de la invención

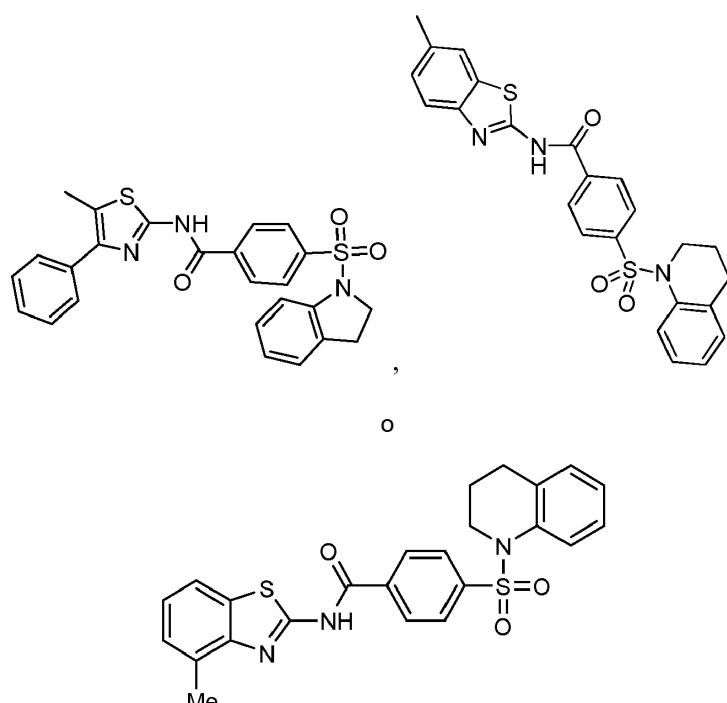
I. Definiciones

45 Las abreviaturas usadas en la presente descripción tienen su significado convencional dentro de las técnicas químicas y biológicas.

Cuando los grupos sustituyentes se especifican por su fórmula química convencional, escrita de izquierda a derecha, ellos 50 abarcan igualmente los sustituyentes químicamente idénticos, que podrían resultar de escribir la estructura de derecha a izquierda, por ejemplo, $-\text{CH}_2\text{O}-$ es equivalente a $-\text{OCH}_2-$.

El término "alquilo," por sí mismo o como parte de otro sustituyente, significa, a menos que se indique lo contrario, una 55 cadena lineal (es decir, no ramificada) o sus combinaciones, que pueden ser completamente saturados, mono o poliinsaturados y pueden incluir radicales di y polivalentes, que tienen el número de átomos de carbono indicados (es decir, $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ significa uno a diez carbonos). Los ejemplos de radicales hidrocarburo saturados incluyen, pero sin limitarse a, grupos tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, isobutilo, sec-butilo, ciclohexilo, (ciclohexilo) metilo, ciclopripilmetilo, homólogos e isómeros de, por ejemplo, n-pentilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo, y similares. Un grupo alquilo insaturado es uno que tiene uno o más enlaces dobles o triples. Los ejemplos de grupos alquilo insaturados incluyen, pero sin limitarse a, vinilo, 2-propenilo, crotilo, 2-isopentilo, 2-(butadienilo), 2,4-pentadienilo, 3-(1,4-pentadienilo), etinilo, 1- y 3-propinilo, 3-butinilo, y los homólogos e isómeros superiores.

El término "alquileno", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, significa un radical divalente derivado de un alquilo, como se exemplifica, pero sin limitar a, por $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$. Típicamente, un grupo alquilo (o alquileno) tendrá de 1 a 24 65 átomos de carbono, con aquellos grupos que tienen 10 o menos átomos de carbono, siendo los preferidos en la presente invención. Un "alquilo inferior" o "alquileno inferior" es un grupo alquilo o alquileno de cadena más corta, que tiene generalmente ocho o menos átomos de carbono.



- El término "heteroalquilo," por sí mismo o en combinación con otro término, significa, a menos que se indique lo contrario, una cadena lineal o ramificada estable, o radical hidrocarburo cíclico, o sus combinaciones, que consiste de al menos un átomo de carbono y al menos un heteroátomo que se seleccionan del grupo que consiste en O, N, P, Si y S, y en donde los átomos de nitrógeno y azufre, opcionalmente, pueden estar oxidados y el heteroátomo de nitrógeno puede estar, opcionalmente, en estado cuaternario. El(los) heteroátomo(s) O, N, P, S y Si puede(n) colocarse en cualquier posición 5 interior del grupo heteroalquilo o en la posición en la que el grupo alquilo se une al resto de la molécula. Los ejemplos incluyen, pero sin limitar a, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S(O)CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S(O)}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}=\text{CHOCH}_3$, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$, $-\text{CH}=\text{CHN}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$, OCH_3 , $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ y $-\text{CN}$. Hasta dos heteroátomos pueden ser consecutivos, tal como, por ejemplo, $-\text{CH}_2\text{NHOCH}_3$ y $-\text{CH}_2\text{O}(\text{Si}(\text{CH}_3)_3)$.
- 10 De manera similar, el término "heteroalquileno" por sí mismo o como parte de otro sustituyente significa un radical divalente derivado de heteroalquilo, como se ejemplifica, pero sin limitar a, por $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_2$ y $-\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2$. Para los grupos heteroalquileno, los heteroátomos también pueden ocupar cualquiera de los terminales de la cadena o ambos (por ejemplo, alquilenoxi, alquilendoxi, alquilenamino, alquilendiamino, y similares). Más aun, para los grupos de enlace alquileno y heteroalquileno, ninguna orientación del grupo de enlace está implícita en la dirección en la que se escribe la fórmula del grupo de enlace. Por ejemplo, la fórmula $-\text{C}(\text{O})_2\text{R}'$ representa tanto a $-\text{C}(\text{O})_2\text{R}'$ como a $-\text{R}'\text{C}(\text{O})_2$. Como se describió anteriormente, los grupos heteroalquilo, como se usan en la presente descripción, incluyen aquellos grupos que se unen al resto de la molécula a través de un heteroátomo, tal como $-\text{C}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}'$, $-\text{NR}'\text{R}'$, $-\text{OR}'$, $-\text{SR}'$ y/o $-\text{SO}_2\text{R}'$. Cuando se dice "heteroalquilo", seguido de enumeraciones de grupos heteroalquilo específicos, tales como $-\text{NR}'\text{R}'$ "o similares, debe entenderse que los términos heteroalquilo y $-\text{NR}'\text{R}'$ no son redundantes o mutuamente 15 excluyentes. Por el contrario, los grupos heteroalquilo específicos se enumeran para añadir claridad. Por lo tanto, el término "heteroalquilo" no debe interpretarse en la presente descripción como excluyente de grupos heteroalquilo específicos, tales como $-\text{NR}'\text{R}'$ "o similares.
- 20 Los términos "cicloalquilo" y "heterocicloalquilo", por sí mismos o en combinación con otros términos, representan, a menos que se indique lo contrario, versiones cíclicas de "alquilo" y "heteroalquilo", respectivamente, que pueden ser un único anillo o múltiples anillos (preferentemente, de 1 a 3 anillos) que se fusionan o se enlazan covalentemente. Además, para el heterocicloalquilo, un heteroátomo puede ocupar la posición en la cual el heterociclo se une al resto de la molécula. Los ejemplos de cicloalquilo incluyen, pero sin limitar a, ciclopentilo, ciclohexilo, 1-ciclohexenilo, 3-ciclohexenilo, 25 cicloheptilo, y similares. Los ejemplos de heterocicloalquilo incluyen, pero sin limitar a, 1-(1,2,5,6-tetrahidropiridilo), 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo, 4-morfolinilo, 3-morfolinilo, tetrahidrofurano-2-ilo, tetrahidrofurano-3-ilo, tetrahidrotien-2-ilo, tetrahidrotien-3-ilo, 1-piperazinilo, 2-piperazinilo, y similares. Un "cicloalquileno" y un "heterocicloalquileno" se refieren a un radical divalente derivado de cicloalquilo y heterocicloalquilo, respectivamente.
- 30 Los términos "halo" o "halógeno," por sí mismos o como parte de otro sustituyente, significa a menos que se indique lo contrario, un átomo de flúor, cloro, bromo, o yodo. Además, los términos tales como "haloalquilo," incluyen monohaloalquilo y polihaloalquilo. Por ejemplo, el término "haloalquilo(C₁-C₄)" incluye, pero sin limitar a, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 4-clorobutilo, 3-bromopropilo, y similares.
- 35 El término "arilo" significa, a menos que se indique lo contrario, un sustituyente hidrocarburo poliinsaturado y aromático que puede ser un único anillo o múltiples anillos (preferentemente de 1 a 3 anillos), que se fusionan o se enlazan covalentemente. El término "heteroarilo" se refiere a grupos arilo (o anillos) que contienen de uno a cuatro heteroátomos que se seleccionan de N, O, y S, en donde los átomos de nitrógeno y azufre están oxidados de manera opcional y el átomo(s) de nitrógeno está en estado cuaternario de manera opcional. Puede unirse un grupo heteroarilo al resto de la molécula a través de un carbono o heteroátomo. Los ejemplos no limitantes de los grupos arilo y heteroarilo incluyen 40 fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 4-bifenilo, 1-pirrolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, 3-pirazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, pirazinilo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 2-fenilo-4-oxazolilo, 5-oxazolilo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, 2-furilo, 3-furilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-pirimidilo, 4-pirimidilo, 5-benzotiazolilo, purinilo, 2-bencimidazolilo, 5-indolilo, 1-isooquinolilo, 5-isooquinolilo, 2-quinoxalinilo, 5-quinoxalinilo, 3-quinolilo, y 6-quinolilo. Los 45 sustituyentes para cada uno de los sistemas anulares arilo y heteroarilo anteriormente denotados son seleccionados del grupo de sustituyentes aceptables descritos más abajo. "Arileno" y "heteroarileno" se refiere a un radical divalente derivado de un arilo y heteroarilo, respectivamente.
- 50 El término "oxo," como se usa en la presente descripción, significa un oxígeno que se une por doble enlace a un átomo de carbono.
- 55 Cada uno de los términos anteriores (*por ejemplo*, "alquilo," "heteroalquilo," "arilo" y "heteroarilo"), a menos que se indique lo contrario, incluyen tanto las formas sustituidas como las no sustituidas del radical indicado. Cuando un sustituyente es R-sustituido (por ejemplo, un alquilo R¹⁶-sustituido), el sustituyente puede sustituirse con uno o más grupos R según lo permitido por las reglas de valencia química donde cada grupo R es opcionalmente diferente (por ejemplo, un alquilo R¹⁶-sustituido puede incluir múltiples grupos R¹⁶ en donde cada grupo R¹⁶ es opcionalmente diferente). Determinados 60 ejemplos de sustituyentes para cada tipo de radical se proporcionan más abajo.
- 65 Los sustituyentes para los radicales alquilo y heteroalquilo (lo que incluye aquellos grupos a los que se hace referencia frecuentemente como alquieno, alquenilo, heteroalquileno, heteroalquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, cicloalquenilo y heterocicloalquenilo) pueden ser uno o más de una variedad de grupos seleccionados de, pero no limitados a: $-\text{OR}'$, $=\text{O}$, $=\text{NR}'$, $=\text{N-OR}'$, $-\text{NR}'\text{R}'$, $-\text{SR}'$, -halógeno, $-\text{Si}(\text{R}')_2\text{R}''$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{CO}_2\text{R}'$, $-\text{CONR}'\text{R}''$, -

- OC(O)NR'R", -NR"C(O)R', -NR'-C(O)NR"R'", -NR"C(O)2R', -NR-C(NR'R"R"")=NR""", -NR-C(NR'R")=NR"", -S(O)R', -S(O)2R', -S(O)2NR'R", -NRSO₂R', -CN y -NO₂ en un número en el intervalo de cero a (2m'+1), donde m' es el número total de átomos de carbono en dicho radical. R', R", R"" y R"" se refieren cada uno preferentemente, e independientemente, a hidrógeno, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, arilo sustituido con 1-3 halógenos), alquilo sustituido o no sustituido, grupos alcoxi o tialcoxi, o grupos arilalquilo. Cuando un compuesto de la invención incluye más de un grupo R, por ejemplo, cada uno de los grupos R se selecciona independientemente como son cada uno de los grupos R', R", R"" y R"" cuando más de uno de estos grupos está presente. Cuando R' y R" se unen al mismo átomo de nitrógeno, estos pueden combinarse con el átomo de nitrógeno para formar un anillo de 4-, 5-, 6- o 7-miembros. Por ejemplo, -NR'R" incluye, pero no se limita a, 1-pirrolidinilo y 4-morfolinilo. A partir del análisis anterior de los sustituyentes, un experto en la técnica comprenderá que el término "alquilo" incluye grupos que incluyen átomos de carbono unidos a grupos diferentes a los grupos hidrógeno, tales como haloalquilo (por ejemplo, -CF₃ y -CH₂CF₃) y acilo (por ejemplo, -C(O)CH₃, -C(O)CF₃, -C(O)CH₂OCH₃, y similares).
- 5 De manera similar a los sustituyentes descritos para el radical alquilo, los sustituyentes para los grupos arilo y heteroarilo son variados y se seleccionan de, por ejemplo: halógeno, -OR', -NR'R", -SR', -halógeno, -SiR'R'R", -OC(O)R', -C(O)R', -CO₂R', -CONR'R", -OC(O)NR'R", -NR"C(O)R', -NR'-C(O)NR"R'", -NR"C(O)2R', -NR-C(NR'R"R"")=NR""", -NR-C(NR'R")=NR"", -S(O)R', -S(O)2R', -S(O)2NR'R", -NRSO₂R', -CN y -NO₂, -R', -N₃, -CH(Ph)₂, alcoxifluoro(C₁-C₄), y alquifluoro(C₁-C₄), en un número en el intervalo desde cero hasta el número total de valencias abiertas en el sistema de anillo aromático; y donde R', R", R"" y R"" se seleccionan preferentemente de manera independiente de hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y heteroarilo sustituido o no sustituido. Cuando un compuesto de la invención incluye más de un grupo R, por ejemplo, cada uno de los grupos R se selecciona independientemente como son cada uno de los grupos R', R", R"" y R"" cuando más de uno de estos grupos está presente.
- 10 25 Dos de los sustituyentes en los átomos adyacentes del anillo de arilo o heteroarilo pueden, opcionalmente, formar un anillo de la fórmula -T-C(O)-(CRR')_q-U-, en donde T y U son independientemente -NR-, -O-, -CRR'- o un enlace simple, y q es un número entero de 0 a 3. Alternativamente, dos de los sustituyentes en los átomos adyacentes del anillo de arilo o heteroarilo pueden reemplazarse, opcionalmente, con un sustituyente de la fórmula-A-(CH₂)_r-B-, en donde A y B son independientemente -CRR'-, -O-, -NR-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S(O)₂NR'- o un enlace simple, y r es un número entero de 1 a 4. Uno de los enlaces simples del nuevo anillo así formado puede estar opcionalmente sustituido con un doble enlace. Alternativamente, dos de los sustituyentes en los átomos adyacentes del anillo de arilo o heteroarilo pueden reemplazarse, opcionalmente, con un sustituyente de la fórmula -(CRR')_s-X'-(CR"R"")_d-, donde s y d son independientemente números enteros de 0 a 3, y X es -O-, -NR-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂- o -S(O)₂NR'-.
- 30 35 Los sustituyentes R, R', R" y R"" se seleccionan, preferentemente, independientemente de hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y heteroarilo sustituido o no sustituido.
- 40 Como se usa en la presente, el término "heteroátomo" o "heteroátomo en anillo" incluye oxígeno (O), nitrógeno (N), azufre (S), fósforo (P) y silicio (Si).
- 45 Un "grupo sustituyente", como se usa en la presente, significa un grupo seleccionado de los siguientes restos:
- (A) -OH, -NH₂, -SH, -CN, -CF₃, -NO₂, oxo, halógeno, alquilo no sustituido, heteroalquilo no sustituido, cicloalquilo no sustituido, heterocicloalquilo no sustituido, arilo no sustituido, heteroarilo no sustituido y
- (B) alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo, sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de:
- 50 (i) oxo (cuando se permite de acuerdo con las reglas de valencia), -OH, -NH₂, -SH, -CN, -CF₃, -NO₂, halógeno, alquilo no sustituido, heteroalquilo no sustituido, cicloalquilo no sustituido, heterocicloalquilo no sustituido, arilo no sustituido, heteroarilo no sustituido y
- 55 (ii) alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo, sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de:
- (a) oxo (cuando se permite de acuerdo con las reglas de valencia), -OH, -NH₂, -SH, -CN, -CF₃, -NO₂, halógeno, alquilo no sustituido, heteroalquilo no sustituido, cicloalquilo no sustituido, heterocicloalquilo no sustituido, arilo no sustituido, heteroarilo no sustituido y
- 60 (b) alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de oxo (cuando se permite de acuerdo con las reglas de valencia), -OH, -NH₂, -SH, -CN, -CF₃, -NO₂, halógeno, alquilo no sustituido, heteroalquilo no sustituido, cicloalquilo no sustituido, heterocicloalquilo no sustituido, arilo no sustituido y heteroarilo no sustituido.

- Un "sustituyente de tamaño limitado" o "grupo sustituyente de tamaño limitado", como se usa en la presente, significa un grupo seleccionado de todos los sustituyentes descritos anteriormente para un "grupo sustituyente", en donde cada alquilo sustituido o no sustituido es un alquilo C₁-C₂₀ sustituido o no sustituido, cada heteroalquilo sustituido o no sustituido es un heteroalquilo de 2 a 20 miembros sustituido o no sustituido, cada cicloalquilo sustituido o no sustituido es un cicloalquilo C₄-C₈ sustituido o no sustituido, y cada heterocicloalquilo sustituido o no sustituido es un heterocicloalquilo de 4 a 8 miembros sustituido o no sustituido.
- Un "sustituyente inferior" o "grupo sustituyente inferior", como se usa en la presente, significa un grupo seleccionado de todos los sustituyentes descritos anteriormente para un "grupo sustituyente", en donde cada alquilo sustituido o no sustituido es un alquilo C₁-C₈ sustituido o no sustituido, cada heteroalquilo sustituido o no sustituido es un heteroalquilo sustituido o no sustituido de 2 a 8 miembros, cada cicloalquilo sustituido o no sustituido es un cicloalquilo C₅-C₇ sustituido o no sustituido, y cada heterocicloalquilo sustituido o no sustituido es un heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros sustituido o no sustituido.
- El término "sales aceptables farmacéuticamente" incluye las sales de los compuestos activos que se preparan con ácidos o bases relativamente no tóxicas, en dependencia de los sustituyentes particulares encontrados en los compuestos descritos en la presente descripción. Cuando los compuestos de la presente invención contienen funcionalidades relativamente ácidas, las sales de adición básicas pueden obtenerse poniendo en contacto la forma neutra de tales compuestos con una cantidad suficiente de la base deseada, ya sea puro o en un disolvente inerte adecuado. Ejemplos de sales de adición básicas aceptables farmacéuticamente incluyen la sal de sodio, potasio, calcio, amonio, amino orgánico, o magnesio, o una sal similar. Cuando los compuestos de la presente invención contienen funcionalidades relativamente básicas, las sales de adición de ácido pueden obtenerse poniendo en contacto la forma neutra de tales compuestos con una cantidad suficiente del ácido deseado, ya sea puro o en un disolvente inerte adecuado. Los ejemplos de sales de adición de ácido aceptables farmacéuticamente incluyen las derivadas de ácidos inorgánicos como ácido clorhídrico, bromhídrico, nítrico, carbónico, monohidrogenocarbónico, fosfórico, monohidrogenofosfórico, dihidrogenofosfórico, sulfúrico, monohidrogenosulfúrico, yodídrico o fosforoso y similares, así como también las sales derivadas de ácidos orgánicos relativamente no tóxicos como ácido acético, propiónico, isobutírico, maleico, malónico, benzoico, succínico, subérico, fumárico, láctico, mandélico, ftálico, bencenosulfónico, p-tolilsulfónico, cítrico, tartárico, metanosulfónico, y similares. Además, se incluyen las sales de aminoácidos tales como arginato y similares, y sales de ácidos orgánicos como ácido glucurónico o galactunórico y similares (ver, por ejemplo, Berge y otros, "Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Science, 1977, 66: 1-19. Ciertos compuestos específicos de la presente invención contienen funcionalidades tanto básicas como ácidas que permiten que los compuestos se conviertan ya sea en sales de adición básicas o ácidas.
- Por lo tanto, los compuestos de la presente invención pueden existir como sales con ácidos aceptables farmacéuticamente. La presente invención incluye dichas sales. Ejemplos de dichas sales incluyen hidrocloruros, hidrobromuros, sulfatos, metanosulfonatos, nitratos, maleatos, acetatos, citratos, fumaratos, tartratos (por ejemplo (+)-tartratos, (-)-tartratos o mezclas de estos, lo que incluye mezclas racémicas, succinatos, benzoatos y sales con aminoácidos tales como el ácido glutámico. Esas sales pueden prepararse mediante métodos conocidos por los expertos en la técnica.
- Las formas neutras de los compuestos se regeneran preferentemente poniendo en contacto la sal con una base o ácido y aislando el compuesto original de la manera convencional. La forma parental del compuesto difiere de las diversas formas de sal en ciertas propiedades físicas, tales como solubilidad en disolventes polares.
- Los profármacos de los compuestos descritos en la presente descripción son aquellos compuestos que experimentan fácilmente cambios químicos en condiciones fisiológicas para proporcionar los compuestos de la presente invención. Además, los profármacos pueden convertirse a los compuestos de la presente invención mediante métodos químicos o bioquímicos en un ambiente *ex vivo*. Por ejemplo, los profármacos pueden convertirse lentamente en los compuestos de la presente invención cuando se colocan en un depósito de parche transdérmico con una enzima adecuada o reactivo químico.
- Ciertos compuestos de la presente invención pueden existir en formas no solvatadas así como en formas solvatadas, que incluyen las formas hidratadas. En general, las formas solvatadas son equivalentes a las formas no solvatadas y se incluyen dentro del alcance de la presente invención. Ciertos compuestos de la presente invención pueden existir en múltiples formas cristalinas o amorfas. Generalmente, todas las formas físicas son equivalentes para los usos contemplados en la presente invención y se pretenden que estén dentro del alcance de la presente invención.
- Ciertos compuestos de la presente invención poseen átomos de carbono asimétricos (centros ópticos) o dobles enlaces; los racematos, diastereómeros, tautómeros, isómeros geométricos e isómeros individuales se abarcan dentro del alcance de la presente invención. Los compuestos de la presente invención no incluyen los que se sabe en la técnica que son demasiado inestables para sintetizar y/o aislar.
- Los compuestos de la presente invención pueden contener también proporciones no naturales de isótopos atómicos en uno o más de los átomos que constituyen tales compuestos. Por ejemplo, los compuestos pueden etiquetarse radiactivamente con isótopos radiactivos, tales como por ejemplo tritio (³H), yodo-125 (¹²⁵I) o carbono-14 (¹⁴C). Todas las

variaciones isotópicas de los compuestos de la presente invención, sean radioactivos o no, se abarcan dentro del alcance de la presente invención.

5 Los términos "un" o "una", como se usan en la presente descripción, significan uno o más. Además, la frase "sustituido con un[n]", como se usa en la presente, significa que el grupo especificado puede sustituirse con uno o más de cualquiera o todos los sustituyentes nombrados. Por ejemplo, cuando un grupo, tal como un grupo alquilo o heteroarilo, se "sustituye con un alquilo C₁-C₂₀ no sustituido, o heteroalquilo de 2 a 20 miembros no sustituido," el grupo puede contener uno o más alquilos C₁-C₂₀ no sustituidos, y/o uno o más heteroalquilos no sustituidos de 2 a 20 miembros.

10 El símbolo



denota un punto de unión de un resto al remanente de un compuesto.

15 La frase "cantidad eficaz" se refiere a una cantidad suficiente para lograr el resultado deseado. La frase "cantidad eficaz terapéuticamente" significa una cantidad suficiente para producir el resultado terapéutico deseado. En general, el resultado terapéutico es una mejora objetiva o subjetiva de una enfermedad o afección, que se logra al inducir o mejorar un proceso fisiológico, bloquear o inhibir un proceso fisiológico o, en términos generales, realizar una función biológica que ayuda o contribuye a la eliminación o reducción de la enfermedad o condición.

20 Los términos "trata," "tratar" o "tratamiento," y otros equivalentes gramaticales como se usan en la presente, incluyen aliviar, disminuir o mejorar una enfermedad o afección o síntomas de la afección, prevenir síntomas adicionales, mejorar o prevenir las causas metabólicas subyacentes de los síntomas, inhibir la enfermedad o afección, por ejemplo, detener el desarrollo de la enfermedad o afección, aliviar la enfermedad o afección, provocar la regresión de la enfermedad o afección, aliviar una afección provocada por la enfermedad o afección, o detener los síntomas de la enfermedad o afección, y la profilaxis. Los términos incluyen además lograr un beneficio terapéutico y/o un beneficio profiláctico. Por beneficio terapéutico se entiende la erradicación o mejora del trastorno subyacente que se trata. Además, un beneficio terapéutico se logra con la erradicación o mejora de uno o más de los síntomas fisiológicos asociados con el trastorno subyacente de manera que se observa una mejora en el paciente, a pesar de que el paciente pueda aún estar aquejado 25 con el trastorno subyacente. Para beneficio profiláctico, las composiciones pueden administrarse a un paciente en riesgo de desarrollar una enfermedad particular, o a un paciente que reporta uno o más de los síntomas fisiológicos de una enfermedad, aun aunque puede no haberse hecho un diagnóstico de esta enfermedad.

30 Como se usa en la presente, el término "cáncer" se refiere a todos los tipos de cáncer, neoplasma o tumores malignos que se encuentran en mamíferos, lo que incluye carcinomas y sarcomas. Los cánceres ilustrativos incluyen cáncer de cerebro, mama, cérvix, colon, cabeza y cuello, hígado, riñón, pulmón, de pulmón de células no pequeñas, melanoma, mesotelioma, ovario, sarcoma, estómago, útero y meduloblastoma. Ejemplos adicionales incluyen, enfermedad de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, mieloma múltiple, neuroblastoma, cáncer de ovario, rhabdomiosarcoma, trombocitosis primaria, macroglobulinemia primaria, tumores cerebrales primarios, cáncer, insulanoma pancreático maligno, carcinoide maligno, cáncer de vejiga urinario, lesiones cutáneas premalignas, cáncer de testículos, linfomas, cáncer de tiroides, 35 neuroblastoma, cáncer de esófago, cáncer del tracto genitourinario, hipercalcemia maligna, cáncer de endometrio, cáncer cortical suprarrenal, neoplasias del páncreas endocrino y exocrino y cáncer de próstata.

40 El término "leucemia" se refiere ampliamente a enfermedades malignas, progresivas de los órganos formadores de sangre y se caracteriza generalmente por una proliferación y desarrollo distorsionados de leucocitos y sus precursores en la sangre y la médula ósea. Generalmente, la leucemia se clasifica clínicamente sobre la base de (1) la duración y el carácter 45 de la enfermedad-aguda o crónica; (2) el tipo de célula implicada; mieloide (mielogénica), linfoide (linfogénica) o monocítica; y (3) el aumento o no aumento del número de células anormales en la sangre-leucémica o aleucémica (subleucémica). El modelo de leucemia P₃₈₈ se acepta ampliamente como predictivo de la actividad antileucémica in vivo.

50 Se cree que un compuesto que da positivo en el ensayo P₃₈₈ exhibirá generalmente cierto nivel de actividad antileucémica in vivo independientemente del tipo de leucemia que se trata. En consecuencia, la presente invención incluye un método de compuestos para su uso en el tratamiento de la leucemia, y, preferentemente, un método de compuestos para su uso en el tratamiento de la leucemia no linfocítica aguda, leucemia linfocítica crónica, leucemia granulocítica aguda, leucemia granulocítica crónica, leucemia promielocítica aguda, leucemia de células T adultas, leucemia aleucémica, una leucemia leucocitémica, leucemia basofílica, leucemia de blastocitos, leucemia bovina, leucemia mielocítica crónica, leucemia cutis, leucemia embrionaria, leucemia eosinofílica, leucemia de Gross, leucemia de células pilosas, leucemia hemoblástica, leucemia hemocitoblástica, leucemia histiocítica, leucemia de células madre, leucemia monocítica aguda, leucemia leucopénica, leucemia linfática, leucemia linfoblástica, leucemia linfocítica, leucemia linfogénica, leucemia linfoide, leucemia de células de linfosarcoma, leucemia de mastocitos, leucemia de megacariocitos, leucemia micromieloblastica, leucemia 55 monocítica, leucemia mieloblastica, leucemia mielocítica, leucemia granulocítica mieloide, leucemia mielomonocítica, leucemia Naegeli, leucemia de células plasmáticas, mieloma múltiple, leucemia plasmacítica, leucemia promielocítica, leucemia de células de Rieder, leucemia de Schilling, leucemia de células madre, leucemia subleucémica y leucemia de células no diferenciadas.

60 65 El término "sarcoma" se refiere generalmente a un tumor que se crea de una sustancia como el tejido conectivo embrionario y se compone generalmente de células estrechamente compactadas incorporadas en una sustancia

homogénea o fibrilar. Los sarcomas que pueden tratarse con una combinación de oxidante mitocondrial de unión a tiol antineoplásico y un agente contra el cáncer incluyen un condrosarcoma, fibrosarcoma, linfosarcoma, melanosarcoma, mixosarcoma, osteosarcoma, sarcoma de Abemethy, sarcoma adiposo, liposarcoma, sarcoma de la parte blanda alveolar, sarcoma ameloblastico, sarcoma botriode, sarcoma cloroma, coriocarcinoma, sarcoma embrionario, sarcoma de tumor de Wilms, sarcoma endometrial, sarcoma del estroma, sarcoma de Ewing, sarcoma facial, sarcoma fibroblástico, sarcoma de células gigantes, sarcoma granulocítico, sarcoma de Hodgkin, sarcoma hemorrágico pigmentado múltiples idiopático, sarcoma inmunoblastico de células B, linfoma, sarcoma inmunoblastico de células T, sarcoma de Jensen, sarcoma de Kaposi, sarcoma de células de Kupffer, angiosarcoma, leucosarcoma, sarcoma mesenquimoma maligno, sarcoma parosteal, sarcoma reticulocítico, sarcoma de Rous, sarcoma seroquístico, sarcoma sinovial y sarcoma telangiectásico.

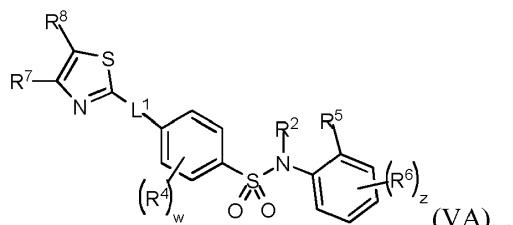
10 El término "melanoma" se usa para significar un tumor que surge del sistema melanocítico de la piel y otros órganos. Los melanomas que pueden tratarse con una combinación de un oxidante mitocondrial de unión a tiol antineoplásico incluyen, por ejemplo, melanoma acral lentiginoso, melanoma amelanótico, melanoma juvenil benigno, melanoma de Cloudman, melanoma S91, melanoma de Harding-Passey, melanoma juvenil, melanoma lentigo maligno, melanoma maligno, melanoma nodular, melanoma subungueal y melanoma de extensión superficial.

15 El término "carcinoma" se refiere a un nuevo crecimiento maligno compuesto por células epiteliales que tienden a infiltrarse en los tejidos circundantes y dan lugar a metástasis. Los carcinomas ilustrativos que pueden tratarse con una combinación de un oxidante mitocondrial de unión a tiol antineoplásico y un agente contra el cáncer incluyen, por ejemplo, carcinoma acinar, carcinoma acinous, carcinoma adenoquístico, carcinoma adenoide quístico, carcinoma adenomatoso, carcinoma de la corteza suprarrenal, carcinoma alveolar, carcinoma de células alveolares, carcinoma de células basales, carcinoma basocelular, carcinoma basaloide, carcinoma de células basoescamosas, carcinoma broncoalveolar, carcinoma bronquiolar, carcinoma broncogénico, carcinoma cerebriforme, carcinoma colangiocelular, carcinoma coriónico, carcinoma colorrectal, carcinoma coloide, comedocarcinoma, carcinoma corpus, carcinoma cribiforme, carcinoma en coraza, carcinoma cutáneo, carcinoma cilíndrico, carcinoma de células cilíndricas, carcinoma de los conductos, carcinoma duro, carcinoma embrionario, carcinoma encefaloide, carcinoma epidermoide, carcinoma de adenoides epitelial, carcinoma exofítico, carcinoma ex ulcera, carcinoma fibroso, carcinoma gelatiniforme, carcinoma gelatinoso, carcinoma de células gigantes, carcinoma gigantocelular, carcinoma glandular, carcinoma de células granulosas, carcinoma pelo-matriz, carcinoma hematoide, carcinoma hepatocelular, carcinoma de Hurthle, carcinoma hialina, carcinoma hipermefroide, carcinoma embrionario infantil, carcinoma in situ, carcinoma intraepidérmico, carcinoma intraepitelial, carcinoma de Krompecher, carcinoma de células Kulchitzky, carcinoma de células grandes, carcinoma lenticular, carcinoma lenticulare, carcinoma lipomatoso, carcinoma linfoepitelial, carcinoma medular, carcinoma medular, carcinoma melanótico, carcinoma molle, carcinoma mucinoso, carcinoma muciparo, carcinoma mucocelular, carcinoma mucoepidermoide, carcinoma mucoso, carcinoma mucosa, carcinoma mixomatoso, carcinoma nasofaríngeo, carcinoma de células avenoides, carcinoma osificante, carcinoma osteoide, carcinoma papilar, carcinoma periportal, carcinoma preinvasivo, carcinoma de células espinosas, carcinoma pultáceo, carcinoma de células renales del riñón, carcinoma de células de reserva, carcinoma sarcomátkido, carcinoma de Schneider, carcinoma escirroso, carcinoma del escroto, carcinoma de células en anillo de sella, carcinoma simplex, carcinoma de célula pequeña, carcinoma solanoide, carcinoma de células esferoides, carcinoma de células fusiformes, carcinoma esponjoso, carcinoma escamoso, carcinoma de células escamosas, carcinoma del intestino, carcinoma telangiectásico, carcinoma telangiectoides, carcinoma de células de transición, carcinoma tuberoso, carcinoma del túbulo, carcinoma verrugoso y carcinoma veloso.

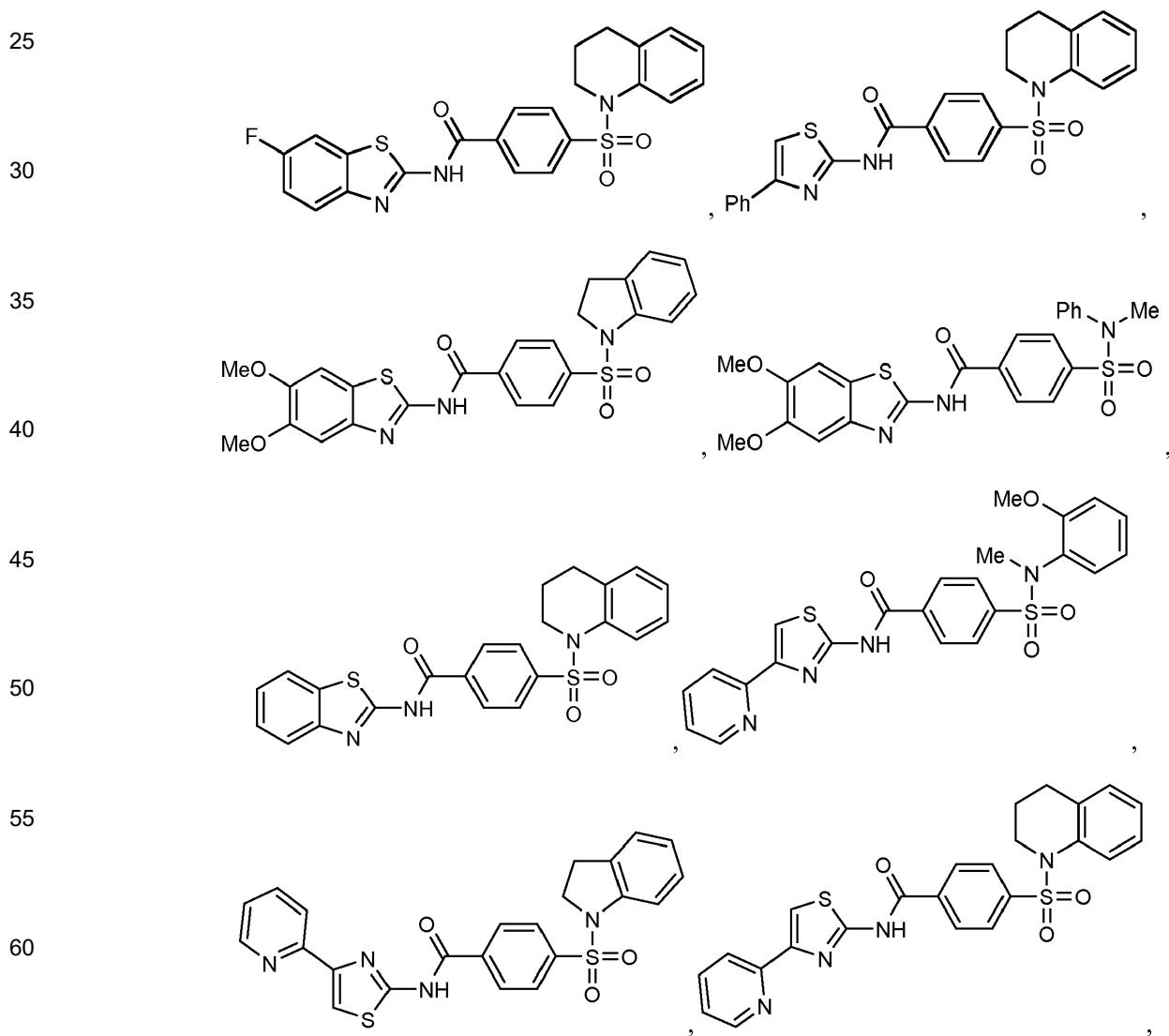
II. Compuestos

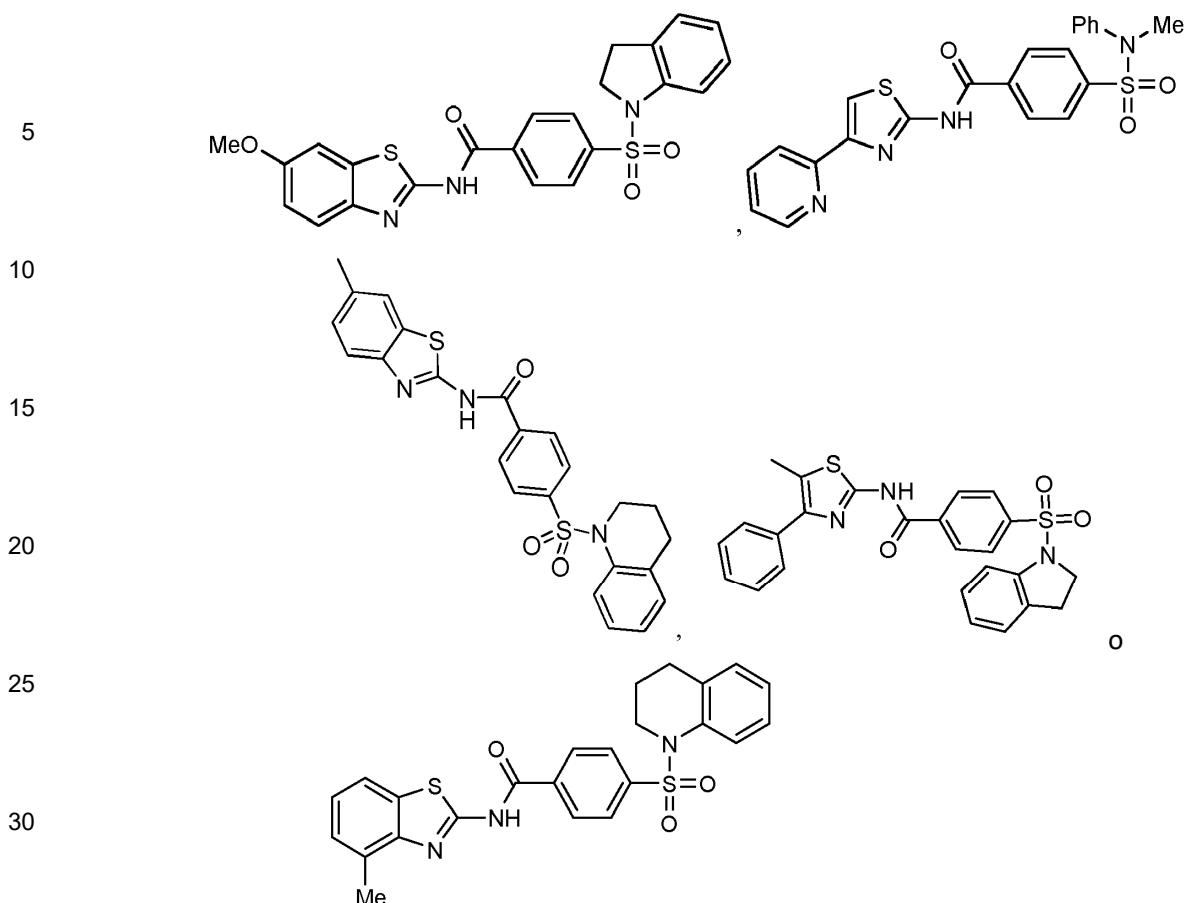
45 En un aspecto, se proporcionan compuestos. En un aspecto, los compuestos son para su incorporación en ciertas composiciones farmacéuticas descritas en la presente descripción. En otros aspectos, los compuestos son para su uso como se especifica en las reivindicaciones. En un aspecto, los compuestos son para su uso en un método para reducir un efecto mediado por Wnt en una célula, siempre y cuando el método no sea un método para el tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia.

50 En algunas modalidades, el compuesto tiene la fórmula:



sustituido. R^5 es hidrógeno, halógeno, -CN, -CF₃, -NR^{5A}-C(O)R^{5B}, -NR^{5A}-C(O)-OR^{5B}, -C(O)NR^{5A}R^{5B}, -NR^{5A}S(O)₂R^{5B}, -S(O)₂N(R^{5A})(R^{5B}), -SR^{5A}, -S(O)R^{5B}, -S(O)₂R^{5B}, -NR^{5A}R^{5B}, -OR^{5A}, -C(O)R^{5B}, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido; en donde R^2 se une, opcionalmente, con R^5 para formar un heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido. R^6 es independientemente halógeno, -CN, -CF₃, -NR^{6A}-C(O)R^{6B}, -NR^{6A}-C(O)-OR^{6B}, -C(O)NR^{6A}R^{6B}, -NR^{6A}S(O)₂R^{6B}, -S(O)₂N(R^{6A})(R^{6B}), -SR^{6A}, -S(O)R^{6B}, -S(O)₂R^{6B}, -NR^{6A}R^{6B}, -OR^{6A}, -C(O)R^{6B}, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido. R^7 es hidrógeno, halógeno, -CN, -CF₃, -NR^{7A}-C(O)R^{7B}, -NR^{7A}-C(O)-OR^{7B}, -C(O)NR^{7A}R^{7B}, -NR^{7A}S(O)₂R^{7B}, -S(O)₂N(R^{7A})(R^{7B}), -SR^{7A}, -S(O)R^{7B}, -S(O)₂R^{7B}, -NR^{7A}R^{7B}, -OR^{7A}, -C(O)R^{7B}, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido. R^8 es hidrógeno, halógeno, CN, -NR^{8A}-C(O)R^{8B}, -NR^{8A}-C(O)-OR^{8B}, -C(O)NR^{8A}R^{8B}, -NR^{8A}S(O)₂R^{8B}, -S(O)₂N(R^{8A})(R^{8B}), -SR^{8A}, -S(O)R^{8B}, -S(O)₂R^{8B}, -NR^{8A}R^{8B}, -OR^{8A}, -C(O)R^{8B}, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido, en donde R^7 y R^8 se unen, opcionalmente, para formar un cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido. R^{4A} , R^{4B} , R^{5A} , R^{5B} , R^{6A} , R^{6B} , R^{7A} , R^{7B} , R^{8A} y R^{8B} son independientemente hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido. z es un número entero de 0 a 4; y w es un número entero de 0 a 4. Donde el compuesto es un compuesto *per se* (y no, por ejemplo, una composición farmacéutica o compuesto para su uso) el compuesto no es





- 35 En algunas modalidades, w es 0. En otras modalidades, w es 1. En algunas modalidades, L¹ es -NH-C(O)-. R² puede unirse con R⁵ para formar un heterocicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, R⁶- sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 14 miembros que incluye estructuras de anillos fusionados) o heteroarilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 14 miembros que incluye estructuras de anillos fusionados). En algunas modalidades de Fórmula (VA), R² y R⁵ no se unen para formar un heterocicloalquilo sustituido o no sustituido o un heteroarilo sustituido o no sustituido. En algunas modalidades, R² es hidrógeno o alquilo no sustituido (por ejemplo, alquilo C₁ a C₁₀). En algunas modalidades, R² es hidrógeno. En algunas modalidades, R² es alquilo C₁ a C₅ no sustituido. En algunas modalidades, R² es metilo. En algunas modalidades, R² es metilo, etilo, propilo, butilo terciario, metileno ciclopropilo (-CH₂-ciclopropilo), metoxi, etoxi, propoxi, butoxi o -CF₃.

40

45 R⁴ puede ser halógeno, -CN, -CF₃, -OH, -NH₂, alquilo C₁ a C₅ R₂₅-sustituido o no sustituido, o heteroalquilo de 2 a 6 miembros R²⁵-sustituido o no sustituido, en donde R²⁵ es oxo, halógeno, -CN, -CF₃, -OH, -NH₂, alquilo C₁ a C₅ no sustituido, o heteroalquilo de 2 a 6 miembros no sustituido. En algunas modalidades, R⁴ no es F. En algunas modalidades, R⁴ no es halógeno. En algunas modalidades, R⁴ es -CF₃, -OH, -NH₂, alquilo C₁ a C₅ R₂₅-sustituido o no sustituido o heteroalquilo de 2 a 6 miembros R²⁵-sustituido o no sustituido, en donde R²⁵ es -CF₃, -OH, -NH₂, alquilo C₁ a C₅ no sustituido o heteroalquilo de 2 a 6 miembros no sustituido. En algunas modalidades, R⁴ es metilo, metoxi, -CF₃ u -OH. En algunas modalidades, R⁶ es halógeno, -CN, -CF₃, -OH, -NH₂, alquilo C₁ a C₅ R₃₁-sustituido o no sustituido o heteroalquilo de 2 a 6 miembros R³¹-sustituido o no sustituido, en donde R³¹ es oxo, halógeno, -CN, -CF₃, -OH, -NH₂, alquilo C₁ a C₅ no sustituido, heteroalquilo de 2 a 6 miembros no sustituido. En algunas modalidades, R⁶ es metoxi, etoxi, propoxi, Cl, F o CF₃. En algunas modalidades, R⁶ es metoxi, etoxi o propoxi. En algunas modalidades, R⁶ es metoxi. El símbolo z es un número entero de 0 a 4. En algunas modalidades, z es 0. En otras modalidades, z es uno. Donde z es uno, R⁶ puede unirse al anillo de fenilo en posición para con respecto al resto sulfonamida. En otras modalidades donde z es uno, R⁶ se une al anillo de fenilo en posición meta con respecto al resto sulfonamida.

50

55

60 R⁷ es hidrógeno, halógeno, -CN, -CF₃, -NR^{7A}-C(O)R^{7B}, -NR^{7A}-C(O)-OR^{7B}, -C(O)NR^{7A}R^{7B}, -NR^{7A}S(O)₂R^{7B}, -S(O)₂N(R^{7A})(R^{7B}), -SR^{7A}, -S(O)R^{7B}, -S(O)₂R^{7B}, -NR^{7A}R^{7B}, -OR^{7A}, -C(O)R^{7B}, alquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, alquilo C₁ a C₂₀ sustituido o no sustituido), heteroalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 20 miembros sustituido o no sustituido), cicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, cicloalquilo C₃ a C₁₄ que incluye estructuras de anillos fusionados), heterocicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 14 miembros que incluye estructuras de anillos fusionados), arilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, un arilo C₆ a C₁₄ que incluye estructuras de anillos fusionados), o heteroarilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 14 miembros que incluye estructuras de anillos fusionados).

65

R^{7A} y R^{7B} son independientemente hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, alquilo C₁ a C₂₀ sustituido o no sustituido), heteroalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 20 miembros sustituido o no sustituido), cicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, cicloalquilo C₃ a C₁₄ que incluye estructuras de anillos fusionados), heterocicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 14 miembros que incluye estructuras de anillos fusionados), arilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, un arilo C₆ a C₁₄ que incluye estructuras de anillos fusionados), o heteroarilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 14 miembros que incluye estructuras de anillos fusionados).

10 En algunas modalidades, donde R^7 , R^{7A} y R^{7B} son sustituyentes sustituidos, R^7 , R^{7A} y R^7 se sustituyen independientemente con R^{34} . Por ejemplo, en algunas modalidades, R^7 , R^{7A} y R^7 son independientemente alquilo R^{34} -sustituido o no sustituido (por ejemplo, alquilo C_1 a C_{20} sustituido o no sustituido), heteroalquilo R^{34} -sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 20 miembros sustituido o no sustituido), cicloalquilo R^{34} -sustituido o no sustituido (por ejemplo, cicloalquilo C_3 a C_{14} que incluye estructuras de anillos fusionados), heterocicloalquilo R^{34} -sustituido o no sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 14 miembros, que incluye estructuras de anillos fusionados), arilo R^{34} -sustituido o no sustituido (por ejemplo, un arilo C_6 a C_{14} que incluye estructuras de anillos fusionados), o heteroarilo R^{34} -sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 14 miembros que incluye estructuras de anillos fusionados).

15

20 R³⁴ es independientemente oxo (donde se permite de acuerdo con las reglas de valencia), halógeno, -CN, -CF₃, -NR^{34A}, C(O)R^{34B}, -NR^{34A}-C(O)-OR^{34B}, -C(O)NR^{34A}R^{34B}, -NR^{34A}S(O)R^{34B}, -S(O)N(R^{34A}) (R^{34B}), -SR^{34A}, -S(O)R^{34B}, -S(O)R^{34B}, -NR^{34A}R^{34B}, -OR^{34A}, -C(O)R^{34B}, alquilo R³⁵-sustituido o no sustituido (por ejemplo, alquilo C₁ a C₂₀ sustituido o no sustituido), heteroalquilo R³⁵-sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 20 miembros sustituido o no sustituido), cicloalquilo R³⁵-sustituido o no sustituido (por ejemplo, cicloalquilo C₃ a C₁₄ que incluye estructuras de anillos fusionados), heterocicloalquilo R³⁵-sustituido o no sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 14 miembros, que incluye estructuras de anillos fusionados), arilo R³⁵-sustituido o no sustituido (por ejemplo, un arilo C₆ a C₁₄ que incluye estructuras de anillos fusionados), o heteroarilo R³⁵-sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 14 miembros que incluye estructuras de anillos fusionados).

30 R^{34A} y R^{34B} son independientemente hidrógeno, alquilo R^{35} -sustituido o no sustituido (por ejemplo, alquilo C₁ a C₂₀ sustituido o no sustituido), heteroalquilo R^{35} -sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 20 miembros sustituido o no sustituido), cicloalquilo R^{35} -sustituido o no sustituido (por ejemplo, cicloalquilo C₃ a C₁₄ que incluye estructuras de anillos fusionados), heterocicloalquilo R^{35} -sustituido o no sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 14 miembros, que incluye estructuras de anillos fusionados), arilo R^{35} -sustituido o no sustituido (por ejemplo, un arilo C₆ a C₁₄ que incluye estructuras de anillos fusionados), o heteroarilo R^{35} -sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 14 miembros que incluye estructuras de anillos fusionados).

35 R^{35} es independientemente oxo (donde se permite de acuerdo con las reglas de valencia), halógeno, -CN, -CF₃, -NR^{35A}-C(O)R^{35B}, -NR^{35A}-C(O)-OR^{35B}, -C(O)NR^{35A}R^{35B}, -NR^{35A}S(O)R^{35B}, -S(O)N(R^{35A})(R^{35B}), -SR^{35A}, -S(O)R^{35B}, -S(O)R^{35B}, -NR^{35A}R^{35B}, -OR^{35A}, -C(O)R^{35B}, alquilo R³⁶-sustituido o no sustituido (por ejemplo, alquilo C₁ a C₂₀ sustituido o no sustituido), heteroalquilo R³⁶-sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 20 miembros sustituido o no sustituido), cicloalquilo R³⁶-sustituido o no sustituido (por ejemplo, cicloalquilo C₃ a C₁₄ que incluye estructuras de anillos fusionados), heterocicloalquilo R³⁶-sustituido o no sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 14 miembros, que incluye estructuras de anillos fusionados), arilo R³⁶-sustituido o no sustituido (por ejemplo, un arilo C₆ a C₁₄ que incluye estructuras de anillos fusionados), o heteroarilo R³⁶-sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 14 miembros que incluye estructuras de anillos fusionados).

45 R^{35A} y R^{35B} son independientemente hidrógeno, alquilo R^{36} -sustituido o no sustituido (por ejemplo, alquilo C₁ a C₂₀ sustituido o no sustituido), heteroalquilo R^{36} -sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 20 miembros sustituido o no sustituido), cicloalquilo R^{36} -sustituido o no sustituido (por ejemplo, cicloalquilo C₃ a C₁₄ que incluye estructuras de anillos fusionados), heterocicloalquilo R^{36} -sustituido o no sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 50 14 miembros, que incluye estructuras de anillos fusionados), arilo R^{36} -sustituido o no sustituido (por ejemplo, un arilo C₆ a C₁₄ que incluye estructuras de anillos fusionados), o heteroarilo R^{36} -sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 14 miembros que incluye estructuras de anillos fusionados).

55 R³⁶ es independientemente oxo (donde se permite de acuerdo con las reglas de valencia), halógeno, -CN, -CF₃, -NR^{36A}, C(O)R^{36B}, -NR^{36A}-C(O)-OR^{36B}, -C(O)NR^{36A}R^{36B}, -NR^{36A}S(O)R^{36B}, -S(O)N(R^{36A}) (R^{36B}), -SR^{36A}, -S(O)R^{36B}, -S(O)R^{36B}, -NR^{36A}R^{36B}, -OR^{36A}, -C(O)R^{36B}, alquilo no sustituido (por ejemplo, alquilo C₁ a C₂₀ sustituido o no sustituido), heteroalquilo no sustituido (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 20 miembros sustituido o no sustituido), cicloalquilo no sustituido (por ejemplo, cicloalquilo C₃ a C₁₄ que incluye estructuras de anillos fusionados), heterocicloalquilo no sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 14 miembros que incluye estructuras de anillos fusionados), arilo no sustituido (por ejemplo, un arilo C₆ a C₁₄ que incluye estructuras de anillos fusionados), o heteroarilo no sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 14 miembros que incluye estructuras de anillos fusionados).

60

65 R^{36A} y R^{36B} son independientemente hidrógeno, alquilo no sustituido (por ejemplo, alquilo C₁ a C₂₀ sustituido o no sustituido), heteroalquilo no sustituido (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 20 miembros sustituido o no sustituido), cicloalquilo no sustituido (por ejemplo, cicloalquilo C₃ a C₁₄ que incluye estructuras de anillos fusionados), heterocicloalquilo no sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 14 miembros que incluye estructuras de anillos

fusionados), arilo no sustituido (por ejemplo, un arilo C₆ a C₁₄ que incluye estructuras de anillos fusionados), o heteroarilo no sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 14 miembros que incluye estructuras de anillos fusionados).

R^8 es hidrógeno, halógeno, -CN, $-NR^{8A}C(O)R^{8B}$, $-NR^{8A}C(O)-OR^{8B}$ -C(O)NR $^{8A}R^{8B}$, $-NR^{8A}S(O)R^{8B}$, $-S(O)N(R^{8A})(R^{8B})$, $-SR^{8A}$, $-S(O)R^{8B}$, $-S(O)_2R^{8B}$, $-NR^{8A}R^{8B}$, $-OR^{8A}$, -C(O)R 8B , alquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, alquilo C₁ a C₂₀ sustituido o no sustituido), heteroalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 20 miembros sustituido o no sustituido), cicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, cicloalquilo C₃ a C₁₄ que incluye estructuras de anillos fusionados), heterocicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 14 miembros que incluye estructuras de anillos fusionados), arilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, un arilo C₆ a C₁₄ que incluye estructuras de anillos fusionados), o heteroarilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 14 miembros que incluye estructuras de anillos fusionados).

R^7 y R^8 se unen, opcionalmente, para formar un cicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, R^{15} -sustituido como se define más abajo) (por ejemplo, cicloalquilo C_3 a C_{14} que incluye estructuras de anillos fusionados), heterocicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo R^{15} -sustituido como se define más abajo) (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 14 miembros, que incluye estructuras de anillos fusionados), arilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, R^{15} -sustituido como se define más abajo) (por ejemplo, un arilo C_6 a C_{14} que incluye estructuras de anillos fusionados), o heteroarilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, R^{15} -sustituido como se define más abajo) (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 14 miembros que incluye estructuras de anillos fusionados).

R^{8A} y R^{8B} son independientemente hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, alquilo C_1 a C_{20} sustituido o no sustituido), heteroalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 20 miembros sustituido o no sustituido), cicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, cicloalquilo C_3 a C_{14} que incluye estructuras de anillos fusionados), heterocicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 14 miembros que incluye estructuras de anillos fusionados), arilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, un arilo C_6 a C_{14} que incluye estructuras de anillos fusionados), o heteroarilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 14 miembros que incluye estructuras de anillos fusionados).

En algunas modalidades, donde R^8 , R^{8A} y R^{8B} son sustituyentes sustituidos, R^8 , R^{8A} y R^8 se sustituyen independientemente con R^{37} . Por ejemplo, en algunas modalidades, R^8 , R^{8A} y R^8 son independientemente alquilo R^{37} -sustituido o no sustituido (por ejemplo, alquilo C_1 a C_{20} sustituido o no sustituido), heteroalquilo R^{37} -sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 20 miembros sustituido o no sustituido), cicloalquilo R^{37} -sustituido o no sustituido (por ejemplo, cicloalquilo C_3 a C_{14} que incluye estructuras de anillos fusionados), heterocicloalquilo R^{37} -sustituido o no sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 14 miembros que incluye estructuras de anillos fusionados), arilo R^{37} -sustituido o no sustituido (por ejemplo, un arilo C_6 a C_{14} que incluye estructuras de anillos fusionados), o heteroarilo R^{37} -sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 14 miembros que incluye estructuras de anillos fusionados).

R^{37} es independientemente oxo (donde se permite de acuerdo con las reglas de valencia), halógeno, -CN, -CF₃, -NR^{37A}-C(O)R^{37B}, -NR^{37A}-C(O)-OR^{37B}, -C(O)NR^{37A}R^{37B}, -NR^{37A}S(O)₂R^{37B}, -S(O)₂N(R^{37A}) (R^{37B}), -SR^{37A}, -S(O)R^{37B}, -S(O)₂R^{37B}, -NR^{37A}R^{37B}, -OR^{37A}, -C(O)R^{37B}, alquilo R³⁸-sustituido o no sustituido (por ejemplo, alquilo C₁ a C₂₀ sustituido o no sustituido), heteroalquilo R³⁸-sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 20 miembros sustituido o no sustituido), cicloalquilo R³⁸-sustituido o no sustituido (por ejemplo, cicloalquilo C₃ a C₁₄ que incluye estructuras de anillos fusionados), heterocicloalquilo R³⁸-sustituido o no sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 14 miembros, que incluye estructuras de anillos fusionados), arilo R³⁸-sustituido o no sustituido (por ejemplo, un arilo C₆ a C₁₄ que incluye estructuras de anillos fusionados), o heteroarilo R³⁸-sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 14 miembros que incluye estructuras de anillos fusionados).

R^{37A} y R^{37B} son independientemente hidrógeno, alquilo R^{38} -sustituido o no sustituido (por ejemplo, alquilo C_1 a C_{20} sustituido o no sustituido), heteroalquilo R^{38} -sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 20 miembros sustituido o no sustituido), cicloalquilo R^{38} -sustituido o no sustituido (por ejemplo, cicloalquilo C_3 a C_{14} que incluye estructuras de anillos fusionados), heterocicloalquilo R^{38} -sustituido o no sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 14 miembros, que incluye estructuras de anillos fusionados), arilo R^{38} -sustituido o no sustituido (por ejemplo, un arilo C_6 a C_{14} que incluye estructuras de anillos fusionados), o heteroarilo R^{38} -sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 14 miembros que incluye estructuras de anillos fusionados).

R^{38} es independientemente oxo (donde se permite de acuerdo con las reglas de valencia), halógeno, -CN, -CF₃, -NR^{38A}-C(O)R^{38B}, -NR^{38A}-C(O)-OR^{38B}, -C(O)NR^{38A}R^{38B}, -NR^{38A}S(O)₂R^{38B}, -S(O)₂N(R^{38A}) (R^{38B}), -SR^{38A}, -S(O)R^{38B}, -S(O)₂R^{38B}, -NR^{38A}R^{38B}, -OR^{38A}, -C(O)R^{38B}, alquilo R³⁹-sustituido o no sustituido (por ejemplo, alquilo C₁ a C₂₀ sustituido o no sustituido), heteroalquilo R³⁹-sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 20 miembros sustituido o no sustituido), cicloalquilo R³⁹-sustituido o no sustituido (por ejemplo, cicloalquilo C₃ a C₁₄ que incluye estructuras de anillos fusionados), heterocicloalquilo R³⁹-sustituido o no sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 14 miembros, que incluye estructuras de anillos fusionados), arilo R³⁹-sustituido o no sustituido (por ejemplo, un arilo C₆ a C₁₄ que incluye estructuras de anillos fusionados), o R³⁹-heteroarilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 14 miembros que incluye estructuras de anillos fusionados).

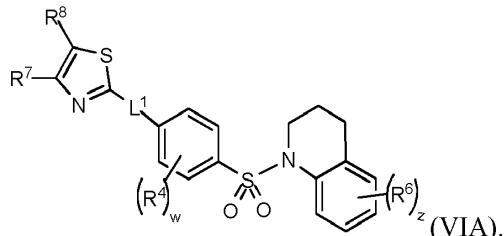
5 R^{38A} y R^{38B} son independientemente hidrógeno, alquilo R^{39} -sustituido o no sustituido (por ejemplo, alquilo C₁ a C₂₀ sustituido o no sustituido), heteroalquilo R^{39} -sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 20 miembros sustituido o no sustituido), cicloalquilo R^{39} -sustituido o no sustituido (por ejemplo, cicloalquilo C₃ a C₁₄ que incluye estructuras de anillos fusionados), heterocicloalquilo R^{39} -sustituido o no sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 14 miembros, que incluye estructuras de anillos fusionados), arilo R^{39} -sustituido o no sustituido (por ejemplo, un arilo C₆ a C₁₄ que incluye estructuras de anillos fusionados), o heteroarilo R^{39} -sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 14 miembros que incluye estructuras de anillos fusionados).

10 R^{39} es independientemente oxo (donde se permite de acuerdo con las reglas de valencia), halógeno, -CN, -CF₃, -NR^{39A}-C(O)R^{39B}, -NR^{39A}-C(O)-OR^{39B}, -C(O)NR^{39A}R^{39B}, -NR^{39A}S(O)R^{39B}, -S(O)N(R^{39A})(R^{39B}), -SR^{39A}, -S(O)R^{39B}, -S(O)R^{39B}, -NR^{39A}R^{39B}, -OR^{39A}, -C(O)R^{39B}, alquilo no sustituido (por ejemplo, alquilo C₁ a C₂₀ sustituido o no sustituido), heteroalquilo no sustituido (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 20 miembros sustituido o no sustituido), cicloalquilo no sustituido (por ejemplo, cicloalquilo C₃ a C₁₄ que incluye estructuras de anillos fusionados), heterocicloalquilo no sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 14 miembros que incluye estructuras de anillos fusionados), arilo no sustituido (por ejemplo, un arilo C₆ a C₁₄ que incluye estructuras de anillos fusionados), o heteroarilo no sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 14 miembros que incluye estructuras de anillos fusionados).

15 R^{39A} y R^{39B} son independientemente hidrógeno, alquilo no sustituido (por ejemplo, alquilo C₁ a C₂₀ sustituido o no sustituido), heteroalquilo no sustituido (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 20 miembros sustituido o no sustituido), 20 cicloalquilo no sustituido (por ejemplo, cicloalquilo C₃ a C₁₄ que incluye estructuras de anillos fusionados), heterocicloalquilo no sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 14 miembros que incluye estructuras de anillos fusionados), arilo no sustituido (por ejemplo, un arilo C₆ a C₁₄ que incluye estructuras de anillos fusionados), o heteroarilo no sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 14 miembros que incluye estructuras de anillos fusionados).

25 R^5 En algunas modalidades, R^5 es hidrógeno, halógeno, -CN, -CF₃, -OH, -NH₂, alquilo C₁ a C₅ R₂₈-sustituido o no sustituido o heteroalquilo de 2 a 6 miembros R²⁸-sustituido o no sustituido, en donde R²⁸ es oxo, halógeno, -CN, -CF₃, -OH, -NH₂, alquilo C₁ a C₅ no sustituido, heteroalquilo de 2 a 6 miembros no sustituido. En algunas modalidades, R^5 es metoxi, etoxi, propoxi, Cl, F o CF₃. En algunas modalidades, R^5 es metoxi, etoxi o propoxi. En algunas modalidades, R^5 es metoxi. En algunas modalidades, R^8 es hidrógeno, halógeno, -CN, -OH, -NH₂, alquilo C₁ a C₅ R₃₇-sustituido o no sustituido o heteroalquilo de 2 a 6 miembros R³⁷-sustituido o no sustituido, en donde R³⁷ es oxo, halógeno, -CN, -CF₃, -OH, -NH₂, alquilo C₁ a C₅ no sustituido, heteroalquilo de 2 a 6 miembros no sustituido. En algunas modalidades, R^8 es hidrógeno, metilo, etilo, propilo, -Cl, -F, -CF₃, metoxi, etoxi, propoxi. En algunas modalidades, R^8 es hidrógeno, -F, metilo o metoxi. En algunas modalidades, R^8 es hidrógeno.

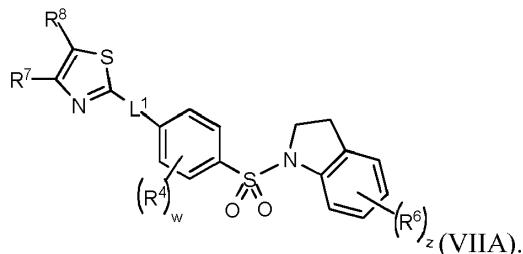
35 En algunas modalidades, el compuesto tiene la fórmula:



45 En la Fórmula (VIA), R^4 , R^6 , R^7 , R^8 , L^1 , w y z son como se definió anteriormente. En algunas modalidades, w es 0. En otras modalidades, w es 1. En algunas modalidades, L^1 es -NH-C(O)-. R^4 puede ser halógeno, -CN, -CF₃, -OH, -NH₂, alquilo C₁ a C₅ R₂₅-sustituido o no sustituido o heteroalquilo de 2 a 6 miembros R²⁵-sustituido o no sustituido, en donde R²⁵ es oxo, halógeno, -CN, -CF₃, -OH, -NH₂, alquilo C₁ a C₅ no sustituido o heteroalquilo de 2 a 6 miembros no sustituido. 50 En algunas modalidades, R^4 no es F. En algunas modalidades, R^4 no es halógeno. En algunas modalidades, R^4 es -CF₃, -OH, -NH₂, alquilo C₁ a C₅ R₂₅-sustituido o no sustituido o heteroalquilo de 2 a 6 miembros R²⁵-sustituido o no sustituido, en donde R²⁵ es -CF₃, -OH, -NH₂, alquilo C₁ a C₅ no sustituido o heteroalquilo de 2 a 6 miembros no sustituido. En algunas modalidades, R^4 es metilo, metoxi, -CF₃ u -OH. En algunas modalidades, R^6 es halógeno, -CN, -CF₃, -OH, -NH₂, alquilo C₁ a C₅ R₃₁-sustituido o no sustituido o heteroalquilo de 2 a 6 miembros R³¹-sustituido o no sustituido, en donde R³¹ es oxo, halógeno, -CN, -CF₃, -OH, -NH₂, alquilo C₁ a C₅ no sustituido, heteroalquilo de 2 a 6 miembros no sustituido. En algunas modalidades, R^6 es metoxi, etoxi, propoxi, Cl, F o CF₃. En algunas modalidades, R^6 es metoxi, etoxi o propoxi. En algunas modalidades, R^6 es metoxi. El símbolo z es un número entero de 0 a 4. En algunas modalidades, z es 0. En otras modalidades, z es uno. Donde z es uno, R^6 puede unirse al anillo de fenilo en posición para con respecto al resto sulfonamida. En otras modalidades donde z es uno, R^6 se une al anillo de fenilo en posición meta con respecto al resto sulfonamida.

60 En algunas modalidades, R^8 es hidrógeno, halógeno, -CN, -OH, -NH₂, alquilo C₁ a C₅ R₃₇-sustituido o no sustituido o heteroalquilo de 2 a 6 miembros R³⁷-sustituido o no sustituido, en donde R³⁷ es oxo, halógeno, -CN, -CF₃, -OH, -NH₂, alquilo C₁ a C₅ no sustituido, heteroalquilo de 2 a 6 miembros no sustituido. En algunas modalidades, R^8 es hidrógeno, metilo, etilo, propilo, -Cl, -F, -CF₃, metoxi, etoxi, propoxi. En algunas modalidades, R^8 es hidrógeno, -F, metilo o metoxi. En algunas modalidades, R^8 es hidrógeno.

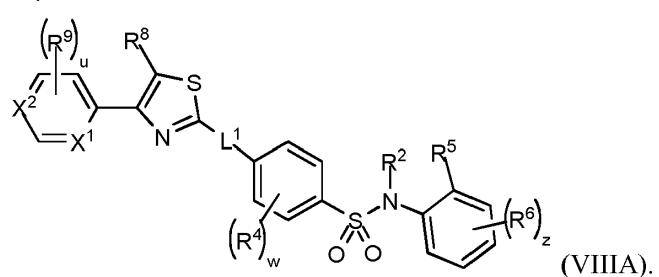
En algunas modalidades, el compuesto tiene la fórmula:



En la Fórmula (VIIA), R^4 , R^6 , R^7 , R^8 , L^1 , w y z son como se definió anteriormente. En algunas modalidades, w es 0. En otras modalidades, w es 1. En algunas modalidades, L^1 es $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-$. R^4 puede ser halógeno, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, alquilo C^1 a C_5 R_{25} -sustituido o no sustituido o heteroalquilo de 2 a 6 miembros R^{25} -sustituido o no sustituido, en donde R^{25} es oxo, halógeno, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, alquilo C^1 a C_5 no sustituido o heteroalquilo de 2 a 6 miembros no sustituido. En algunas modalidades, R^4 no es F . En algunas modalidades, R^4 no es halógeno. En algunas modalidades, R^4 es $-\text{CF}_3$, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, alquilo C^1 a C_5 R_{25} -sustituido o no sustituido o heteroalquilo de 2 a 6 miembros R^{25} -sustituido o no sustituido, en donde R^{25} es $-\text{CF}_3$, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, alquilo C^1 a C_5 no sustituido o heteroalquilo de 2 a 6 miembros no sustituido. En algunas modalidades, R^4 es metilo, metoxi, $-\text{CF}_3$ u $-\text{OH}$. En algunas modalidades, R^6 es halógeno, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, alquilo C^1 a C_5 R_{31} -sustituido o no sustituido o heteroalquilo de 2 a 6 miembros R^{31} -sustituido o no sustituido, en donde R^{31} es oxo, halógeno, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, alquilo C^1 a C_5 no sustituido, heteroalquilo de 2 a 6 miembros no sustituido. En algunas modalidades, R^6 es metoxi, etoxi, propoxi, Cl , F o CF_3 . En algunas modalidades, R^6 es metoxi, etoxi o propoxi. En algunas modalidades, R^6 es metoxi. El símbolo z es un número entero de 0 a 4. En algunas modalidades, z es 0. En otras modalidades, z es uno. Donde z es uno, R^6 puede unirse al anillo de fenilo en posición para con respecto al resto sulfonamida. En otras modalidades donde z es uno, R^6 se une al anillo de fenilo en posición meta con respecto al resto sulfonamida.

En algunas modalidades, R⁸ es hidrógeno, halógeno, -CN, -OH, -NH₂, alquilo C₁ a C₅ R³⁷-sustituido o no sustituido o heteroalquilo de 2 a 6 miembros R³⁷-sustituido o no sustituido, en donde R³⁷ es oxo, halógeno, -CN, -CF₃, -OH, -NH₂, alquilo C₁ a C₅ no sustituido, heteroalquilo de 2 a 6 miembros no sustituido. En algunas modalidades, R⁸ es hidrógeno, metilo, etilo, propilo, -Cl, -F, metoxi, etoxi, propoxi. En algunas modalidades, R⁸ es hidrógeno, -F, metilo o metoxi. En algunas modalidades, R⁸ es hidrógeno.

En algunas modalidades, el compuesto tiene la fórmula:



En la Fórmula (VIIIA), R^2 , R^4 , R^5 , R^6 , R^8 , L^1 , w y z son como se definió anteriormente. En algunas modalidades, w es 0. En otras modalidades, w es 1. En algunas modalidades, L^1 es $-NH-C(O)-$. X^1 y X^2 son independientemente carbono o nitrógeno. Un experto en la técnica reconocerá inmediatamente que cuando son carbonos, X^1 y/o X^2 puede unirse opcionalmente al sustituyente R^9 .

Como se establece anteriormente en la Fórmula (VA) anterior, R^2 puede unirse con R^5 para formar un heterocicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, R^6 -sustituido) (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 14 miembros que incluye estructuras de anillos fusionados) o heteroarilo sustituido (por ejemplo, R^{16} -sustituido) o no sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 14 miembros que incluye estructuras de anillos fusionados). En algunas modalidades de Fórmula (VIIIA), R^2 y R^5 no se unen para formar un heterocicloalquilo sustituido o no sustituido o un heteroarilo sustituido o no sustituido. En algunas modalidades, R^2 es hidrógeno o alquilo no sustituido (por ejemplo, alquilo C_1 a C_{10}). En algunas modalidades, R^2 es hidrógeno. En algunas modalidades, R^2 es alquilo C_1 a C_5 no sustituido. En algunas modalidades, R^2 es metilo. En algunas modalidades, R^2 es metilo, etilo, propilo, butilo terciario, metileno ciclopropilo (-CH₂-ciclopropilo), metoxi, etoxi, propoxi, butoxi o -CF₃.

R^4 puede ser halógeno, $-CN$, $-CF_3$, $-OH$, $-NH_2$, alquilo C^1 a C_5 R_{25} -sustituido o no sustituido o heteroalquilo de 2 a 6 miembros R^{25} -sustituido o no sustituido, en donde R^{25} es oxo, halógeno, $-CN$, $-CF_3$, $-OH$, $-NH_2$, alquilo C_1 a C_5 no sustituido o heteroalquilo de 2 a 6 miembros no sustituido. En algunas modalidades, R^4 no es F. En algunas modalidades, R^4 no es halógeno. En algunas modalidades, R^4 es $-CF_3$, $-OH$, $-NH_2$, alquilo C^1 a C_5 R_{25} -sustituido o no sustituido o heteroalquilo de 2 a 6 miembros R^{25} -sustituido o no sustituido, en donde R^{25} es $-CF_3$, $-OH$, $-NH_2$, alquilo C_1 a C_5 no sustituido o heteroalquilo de 2 a 6 miembros no sustituido. En algunas modalidades, R^4 es metilo, metoxi, $-CF_3$, $-OH$. En algunas

- 5 modalidades, R⁶ es halógeno, -CN, -CF₃, -OH, -NH₂, alquilo C¹ a C₅ R₃₇-sustituido o no sustituido o heteroalquilo de 2 a 6 miembros R³¹-sustituido o no sustituido, en donde R³¹ es oxo, halógeno, -CN, -CF₃, -OH, -NH₂, alquilo C¹ a C₅ no sustituido, heteroalquilo de 2 a 6 miembros no sustituido. En algunas modalidades, R⁶ es metoxi, etoxi, propoxi, Cl, F o CF₃. En algunas modalidades, R⁶ es metoxi, etoxi o propoxi. En algunas modalidades, R⁶ es metoxi. El símbolo z es un número entero de 0 a 4. En algunas modalidades, z es 0. En otras modalidades, z es uno. Donde z es uno, R⁶ puede unirse al anillo de fenilo en posición para con respecto al resto sulfonamida. En otras modalidades donde z es uno, R⁶ se une al anillo de fenilo en posición meta con respecto al resto sulfonamida.
- 10 En algunas modalidades, R⁸ es hidrógeno, halógeno, -CN, -OH, -NH₂, alquilo C¹ a C₅ R₃₇-sustituido o no sustituido o heteroalquilo de 2 a 6 miembros R³⁷-sustituido o no sustituido, en donde R³⁷ es oxo, halógeno, -CN, -CF₃, -OH, -NH₂, alquilo C¹ a C₅ no sustituido, heteroalquilo de 2 a 6 miembros no sustituido. En algunas modalidades, R⁸ es hidrógeno, metilo, etilo, propilo, -Cl, -F, metoxi, etoxi, propoxi. En algunas modalidades, R⁸ es hidrógeno, -F, metilo o metoxi. En algunas modalidades, R⁸ es hidrógeno.
- 15 15 R⁹ es independientemente halógeno, -CN, -CF₃, -NR^{9A}-C(O)R^{9B}, -NR^{9A}-C(O)-OR^{9B}, -C(O)NR^{9A}R^{9B}, -NR^{9A}S(O)₂R^{9B}, -S(O)₂N(R^{9A}) (R^{9B}), -SR^{9A}, -S(O)R^{9B}, -S(O)₂R^{9B}, -NR^{9A}R^{9B}, -OR^{9A}, -C(O)R^{9B}, alquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, alquilo C¹ a C₂₀ sustituido o no sustituido), heteroalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 20 miembros sustituido o no sustituido), cicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, cicloalquilo C₃ a C₁₄ que incluye estructuras de anillos fusionados), heterocicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 14 miembros que incluye estructuras de anillos fusionados), arilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, un arilo C₆ a C₁₄ que incluye estructuras de anillos fusionados), o heteroarilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 14 miembros que incluye estructuras de anillos fusionados).
- 20 25 R^{9A} y R^{9B} son independientemente hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, alquilo C¹ a C₂₀ sustituido o no sustituido), heteroalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 20 miembros sustituido o no sustituido), cicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, cicloalquilo C₃ a C₁₄ que incluye estructuras de anillos fusionados), heterocicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 14 miembros que incluye estructuras de anillos fusionados), arilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, un arilo C₆ a C₁₄ que incluye estructuras de anillos fusionados), o heteroarilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 14 miembros que incluye estructuras de anillos fusionados).
- 30 30 En algunas modalidades, donde R⁹, R^{9A} y R^{9B} son sustituyentes sustituidos, R⁹, R^{9A} y R^{9B} se sustituyen independientemente con R⁴⁰. Por ejemplo, en algunas modalidades, R⁹, R^{9A} y R^{9B} son independientemente alquilo R⁴⁰-sustituido o no sustituido (por ejemplo, alquilo C¹ a C₂₀ sustituido o no sustituido), heteroalquilo R⁴⁰-sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 20 miembros sustituido o no sustituido), cicloalquilo R⁴⁰-sustituido o no sustituido (por ejemplo, cicloalquilo C₃ a C₁₄ que incluye estructuras de anillos fusionados), heterocicloalquilo R⁴⁰-sustituido o no sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 14 miembros que incluye estructuras de anillos fusionados), arilo R⁴⁰-sustituido o no sustituido (por ejemplo, un arilo C₆ a C₁₄ que incluye estructuras de anillos fusionados), o heteroarilo R⁴⁰-sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 14 miembros que incluye estructuras de anillos fusionados).
- 35 40 R⁴⁰ es independientemente oxo (donde se permite de acuerdo con las reglas de valencia), halógeno, -CN, -CF₃, -NR^{40A}-C(O)R^{40B}, -NR^{40A}-C(O)-OR^{40B}, -C(O)NR^{40A}R^{40B}, -NR^{40A}S(O)₂R^{40B}, -S(O)₂N(R^{40A}) (R^{40B}), -SR^{40A}, -S(O)R^{40B}, -S(O)₂R^{40B}, -NR^{40A}R^{40B}, -OR^{40A}, -C(O)R^{40B}, alquilo R⁴¹-sustituido o no sustituido (por ejemplo, alquilo C¹ a C₂₀ sustituido o no sustituido), heteroalquilo R⁴¹-sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 20 miembros sustituido o no sustituido), cicloalquilo R⁴¹-sustituido o no sustituido (por ejemplo, cicloalquilo C₃ a C₁₄ que incluye estructuras de anillos fusionados), heterocicloalquilo R⁴¹-sustituido o no sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 14 miembros que incluye estructuras de anillos fusionados), arilo R⁴¹-sustituido o no sustituido (por ejemplo, un arilo C₆ a C₁₄ que incluye estructuras de anillos fusionados), o heteroarilo R⁴¹-sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 14 miembros que incluye estructuras de anillos fusionados).
- 45 50 R^{40A} y R^{40B} son independientemente hidrógeno, R⁴¹-alquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, alquilo C¹ a C₂₀ sustituido o no sustituido), heteroalquilo R⁴¹-sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 20 miembros sustituido o no sustituido), cicloalquilo R⁴¹-sustituido o no sustituido (por ejemplo, cicloalquilo C₃ a C₁₄ que incluye estructuras de anillos fusionados), heterocicloalquilo R⁴¹-sustituido o no sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 14 miembros que incluye estructuras de anillos fusionados), arilo R⁴¹-sustituido o no sustituido (por ejemplo, un arilo C₆ a C₁₄ que incluye estructuras de anillos fusionados), o heteroarilo R⁴¹-sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 14 miembros que incluye estructuras de anillos fusionados).
- 55 55 R^{40A} y R^{40B} son independientemente hidrógeno, R⁴¹-alquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, alquilo C¹ a C₂₀ sustituido o no sustituido), heteroalquilo R⁴¹-sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 20 miembros sustituido o no sustituido), cicloalquilo R⁴¹-sustituido o no sustituido (por ejemplo, cicloalquilo C₃ a C₁₄ que incluye estructuras de anillos fusionados), heterocicloalquilo R⁴¹-sustituido o no sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 14 miembros que incluye estructuras de anillos fusionados), arilo R⁴¹-sustituido o no sustituido (por ejemplo, un arilo C₆ a C₁₄ que incluye estructuras de anillos fusionados), o heteroarilo R⁴¹-sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 14 miembros que incluye estructuras de anillos fusionados).
- 60 60 R⁴¹ es independientemente oxo (donde se permite de acuerdo con las reglas de valencia), halógeno, -CN, -CF₃, -NR^{41A}-C(O)R^{41B}, -NR^{41A}-C(O)-OR^{41B}, -C(O)NR^{41A}R^{41B}, -NR^{41A}S(O)₂R^{41B}, -S(O)₂N(R^{41A}) (R^{41B}), -SR^{41A}, -S(O)R^{41B}, -S(O)₂R^{41B}, -NR^{41A}R^{41B}, -OR^{41A}, -C(O)R^{41B}, alquilo R⁴²-sustituido o no sustituido (por ejemplo, alquilo C¹ a C₂₀ sustituido o no sustituido), heteroalquilo R⁴²-sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 20 miembros sustituido o no sustituido), cicloalquilo R⁴²-sustituido o no sustituido (por ejemplo, cicloalquilo C₃ a C₁₄ que incluye estructuras de anillos fusionados), heterocicloalquilo R⁴²-sustituido o no sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 14 miembros que incluye estructuras de anillos fusionados), arilo R⁴²-sustituido o no sustituido (por ejemplo, un arilo C₆ a C₁₄ que incluye estructuras de anillos fusionados), o heteroarilo R⁴²-sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 14 miembros que incluye estructuras de anillos fusionados).
- 65 65 R⁴² es independientemente oxo (donde se permite de acuerdo con las reglas de valencia), halógeno, -CN, -CF₃, -NR^{42A}-C(O)R^{42B}, -NR^{42A}-C(O)-OR^{42B}, -C(O)NR^{42A}R^{42B}, -NR^{42A}S(O)₂R^{42B}, -S(O)₂N(R^{42A}) (R^{42B}), -SR^{42A}, -S(O)R^{42B}, -S(O)₂R^{42B}, -NR^{42A}R^{42B}, -OR^{42A}, -C(O)R^{42B}, alquilo R⁴³-sustituido o no sustituido (por ejemplo, alquilo C¹ a C₂₀ sustituido o no sustituido), heteroalquilo R⁴³-sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 20 miembros sustituido o no sustituido), cicloalquilo R⁴³-sustituido o no sustituido (por ejemplo, cicloalquilo C₃ a C₁₄ que incluye estructuras de anillos fusionados), heterocicloalquilo R⁴³-sustituido o no sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 14 miembros que incluye estructuras de anillos fusionados), arilo R⁴³-sustituido o no sustituido (por ejemplo, un arilo C₆ a C₁₄ que incluye estructuras de anillos fusionados), o heteroarilo R⁴³-sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 14 miembros que incluye estructuras de anillos fusionados).

5 R^{41A} y R^{41B} son independientemente hidrógeno, alquilo R^{42} -sustituido o no sustituido (por ejemplo, alquilo C₁ a C₂₀ sustituido o no sustituido), heteroalquilo R^{42} -sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 20 miembros sustituido o no sustituido), cicloalquilo R^{42} -sustituido o no sustituido (por ejemplo, cicloalquilo C₃ a C₁₄ que incluye estructuras de anillos fusionados), heterocicloalquilo R^{42} -sustituido o no sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 14 miembros que incluye estructuras de anillos fusionados), arilo R^{42} -sustituido o no sustituido (por ejemplo, un arilo C₆ a C₁₄ que incluye estructuras de anillos fusionados), o heteroarilo R^{42} -sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 14 miembros que incluye estructuras de anillos fusionados).

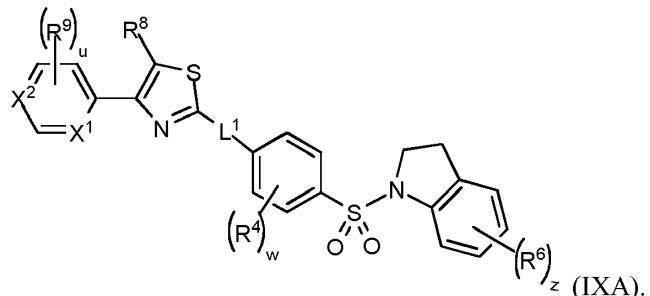
10 R^{42} es independientemente oxo (donde se permite de acuerdo con las reglas de valencia), halógeno, -CN, -CF₃, -NR^{42A}-C(O)R^{42B}, -NR^{42A}-C(O)-OR^{42B}, -C(O)NR^{42A}R^{42B}, -NR^{42A}S(O)R^{42B}, -S(O)N(R^{42A})(R^{42B}), -SR^{42A}, -S(O)R^{42B}, -S(O)R^{42B}, -NR^{42A}R^{42B}, -OR^{42A}, -C(O)R^{42B}, alquilo no sustituido (por ejemplo, alquilo C₁ a C₂₀ sustituido o no sustituido), heteroalquilo no sustituido (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 20 miembros sustituido o no sustituido), cicloalquilo no sustituido (por ejemplo, cicloalquilo C₃ a C₁₄ que incluye estructuras de anillos fusionados), heterocicloalquilo no sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 14 miembros que incluye estructuras de anillos fusionados), arilo no sustituido (por ejemplo, un arilo C₆ a C₁₄ que incluye estructuras de anillos fusionados), o heteroarilo no sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 14 miembros que incluye estructuras de anillos fusionados).

15 20 R^{42A} y R^{42B} son independientemente hidrógeno, alquilo no sustituido (por ejemplo, alquilo C₁ a C₂₀ sustituido o no sustituido), heteroalquilo no sustituido (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 20 miembros sustituido o no sustituido), cicloalquilo no sustituido (por ejemplo, cicloalquilo C₃ a C₁₄ que incluye estructuras de anillos fusionados), heterocicloalquilo no sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 14 miembros que incluye estructuras de anillos fusionados), arilo no sustituido (por ejemplo, un arilo C₆ a C₁₄ que incluye estructuras de anillos fusionados), o heteroarilo no sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 14 miembros que incluye estructuras de anillos fusionados).

25 30 R^5 En algunas modalidades, R^5 es hidrógeno, halógeno, -CN, -CF₃, -OH, -NH₂, alquilo C₁ a C₅ R₂₈-sustituido o no sustituido o heteroalquilo de 2 a 6 miembros R₂₈-sustituido o no sustituido, en donde R₂₈ es oxo, halógeno, -CN, -CF₃, -OH, -NH₂, alquilo C₁ a C₅ no sustituido, heteroalquilo de 2 a 6 miembros no sustituido. En algunas modalidades, R^5 es metoxi, etoxi, propoxi, Cl, F o CF₃. En algunas modalidades, R^5 es metoxi, etoxi o propoxi. En algunas modalidades, R^5 es metoxi.

35 40 En algunas modalidades, R^9 es halógeno, -CN, -CF₃, -OH, -NH₂, alquilo C₁ a C₅ R₄₀-sustituido o no sustituido o heteroalquilo de 2 a 6 miembros R₄₀-sustituido o no sustituido, en donde R₄₀ es oxo, halógeno, -CN, -CF₃, -OH, -NH₂, alquilo C₁ a C₅ no sustituido, heteroalquilo de 2 a 6 miembros no sustituido. En algunas modalidades, R^9 es metilo, etilo, propilo, -Cl, -F, -CF₃, metoxi, etoxi, propoxi. En algunas modalidades, R^9 es -F, metilo o metoxi. El símbolo u es un número entero de 0 a 5. En algunas modalidades, u es 0. En otras modalidades, u es 1. En algunas modalidades, X¹ y X² son carbonos. En otras modalidades, X¹ es carbono y X² es nitrógeno.

45 En algunas modalidades, el compuesto tiene la fórmula:



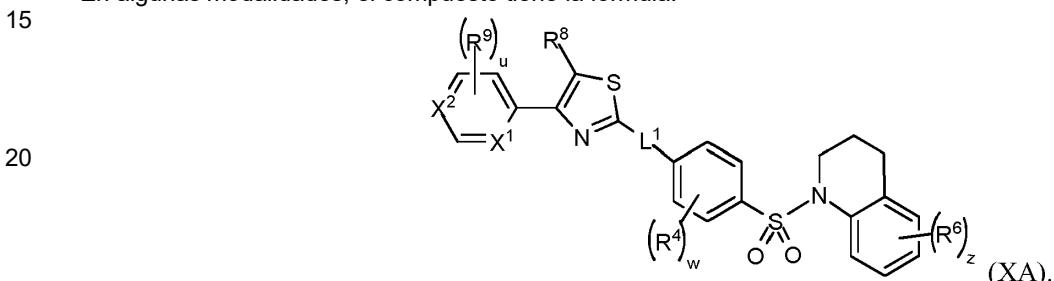
50 55 60 65 En la Fórmula (IXA), R⁴, R⁶, R⁸, R⁹, L¹, u, w y z son como se definió anteriormente. En algunas modalidades, w es 0. En otras modalidades, w es 1. En algunas modalidades, L¹ es -NH-C(O)-. R⁴ puede ser halógeno, -CN, -CF₃, -OH, -NH₂, alquilo C₁ a C₅ R₂₅-sustituido o no sustituido o heteroalquilo de 2 a 6 miembros R₂₅-sustituido o no sustituido, en donde R₂₅ es oxo, halógeno, -CN, -CF₃, -OH, -NH₂, alquilo C₁ a C₅ no sustituido o heteroalquilo de 2 a 6 miembros no sustituido. En algunas modalidades, R⁴ no es F. En algunas modalidades, R⁴ no es halógeno. En algunas modalidades, R⁴ es -CF₃, -OH, -NH₂, alquilo C₁ a C₅ R₂₅-sustituido o no sustituido o heteroalquilo de 2 a 6 miembros R₂₅-sustituido o no sustituido, en donde R₂₅ es -CF₃, -OH, -NH₂, alquilo C₁ a C₅ no sustituido o heteroalquilo de 2 a 6 miembros no sustituido. En algunas modalidades, R⁴ es metilo, metoxi, -CF₃ u -OH. En algunas modalidades, R⁶ es halógeno, -CN, -CF₃, -OH, -NH₂, alquilo C₁ a C₅ R₃₁-sustituido o no sustituido o heteroalquilo de 2 a 6 miembros R₃₁-sustituido o no sustituido, en donde R₃₁ es oxo, halógeno, -CN, -CF₃, -OH, -NH₂, alquilo C₁ a C₅ no sustituido, heteroalquilo de 2 a 6 miembros no sustituido. En algunas modalidades, R⁶ es metoxi, etoxi, propoxi, Cl, F o CF₃. En algunas modalidades, R⁶ es metoxi, etoxi o propoxi. En algunas modalidades, R⁶ es metoxi. El símbolo z es un número entero de 0 a 4. En algunas modalidades, z es 0. En otras modalidades, z es uno. Donde z es uno, R⁶ puede unirse al anillo de fenilo en posición para con respecto al resto sulfonamida. En otras modalidades donde z es uno, R⁶ se une al anillo de fenilo en posición meta con respecto al resto sulfonamida.

65

En algunas modalidades, R⁸ es hidrógeno, halógeno, -CN, -OH, -NH₂, alquilo C₁ a C₅ R₃₇-sustituido o no sustituido o heteroalquilo de 2 a 6 miembros R₃₇-sustituido o no sustituido, en donde R³⁷ es oxo, halógeno, -CN, -CF₃, -OH, -NH₂, alquilo C₁ a C₅ no sustituido, heteroalquilo de 2 a 6 miembros no sustituido. En algunas modalidades, R⁸ es hidrógeno, metilo, etilo, propilo, -Cl, -F, metoxi, etoxi, propoxi. En algunas modalidades, R⁸ es hidrógeno, -F, metilo o metoxi. En algunas modalidades, R⁸ es hidrógeno.

En algunas modalidades, R⁹ es halógeno, -CN, -CF₃, -OH, -NH₂, alquilo C₁ a C₅ R₄₀-sustituido o no sustituido o heteroalquilo de 2 a 6 miembros R₄₀-sustituido o no sustituido, en donde R⁴⁰ es oxo, halógeno, -CN, -CF₃, -OH, -NH₂, alquilo C₁ a C₅ no sustituido, heteroalquilo de 2 a 6 miembros no sustituido. En algunas modalidades, R⁹ es metilo, etilo, propilo, -Cl, -F, -CF₃, metoxi, etoxi, propoxi. En algunas modalidades, R⁹ es -F, metilo o metoxi. El símbolo u es un número entero de 0 a 5. En algunas modalidades, u es 0. En otras modalidades, u es 1. En algunas modalidades, X¹ y X² son carbonos. En otras modalidades, X¹ es carbono y X² es nitrógeno.

En algunas modalidades, el compuesto tiene la fórmula:



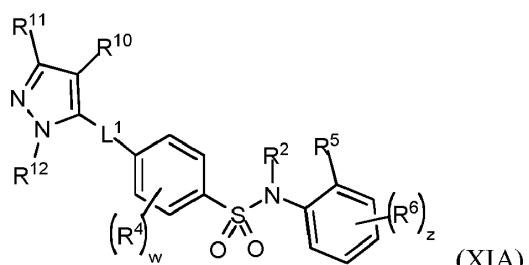
En la Fórmula (XA), R⁴, R⁶, R⁸, R⁹, L¹, u, w y z son como se definió anteriormente. En algunas modalidades, w es 0. En otras modalidades, w es 1. En algunas modalidades, L¹ es -NH-C(O)-. R⁴ puede ser halógeno, -CN, -CF₃, -OH, -NH₂, alquilo C₁ a C₅ R₂₅-sustituido o no sustituido o heteroalquilo de 2 a 6 miembros R₂₅-sustituido o no sustituido, en donde R²⁵ es oxo, halógeno, -CN, -CF₃, -OH, -NH₂, alquilo C₁ a C₅ no sustituido o heteroalquilo de 2 a 6 miembros no sustituido.

En algunas modalidades, R⁴ no es F. En algunas modalidades, R⁴ no es halógeno. En algunas modalidades, R⁴ es -CF₃, -OH, -NH₂, alquilo C₁ a C₅ R₂₅-sustituido o no sustituido o heteroalquilo de 2 a 6 miembros R₂₅-sustituido o no sustituido, en donde R²⁵ es -CF₃, -OH, -NH₂, alquilo C₁ a C₅ no sustituido o heteroalquilo de 2 a 6 miembros no sustituido. En algunas modalidades, R⁴ es metilo, metoxi, -CF₃ u -OH. En algunas modalidades, R⁶ es halógeno, -CN, -CF₃, -OH, -NH₂, alquilo C₁ a C₅ R₃₁-sustituido o no sustituido o heteroalquilo de 2 a 6 miembros R₃₁-sustituido o no sustituido, en donde R³¹ es oxo, halógeno, -CN, -CF₃, -OH, -NH₂, alquilo C₁ a C₅ no sustituido, heteroalquilo de 2 a 6 miembros no sustituido. En algunas modalidades, R⁶ es metoxi, etoxi, propoxi, Cl, F o CF₃. En algunas modalidades, R⁶ es metoxi, etoxi o propoxi. En algunas modalidades, R⁶ es metoxi. El símbolo z es un número entero de 0 a 4. En algunas modalidades, z es 0. En otras modalidades, z es uno. Donde z es uno, R⁶ puede unirse al anillo de fenilo en posición para con respecto al resto sulfonamida. En otras modalidades donde z es uno, R⁶ se une al anillo de fenilo en posición meta con respecto al resto sulfonamida.

En algunas modalidades, R⁸ es hidrógeno, halógeno, -CN, -OH, -NH₂, alquilo C₁ a C₅ R₃₇-sustituido o no sustituido o heteroalquilo de 2 a 6 miembros R₁₇-sustituido o no sustituido, en donde R³⁷ es oxo, halógeno, -CN, -CF₃, -OH, -NH₂, alquilo C₁ a C₅ no sustituido, heteroalquilo de 2 a 6 miembros no sustituido. En algunas modalidades, R⁸ es hidrógeno, metilo, etilo, propilo, -Cl, -F, metoxi, etoxi, propoxi. En algunas modalidades, R⁸ es hidrógeno, -F, metilo o metoxi. En algunas modalidades, R⁸ es hidrógeno.

En algunas modalidades, R⁹ es halógeno, -CN, -CF₃, -OH, -NH₂, alquilo C₁ a C₅ R₄₀-sustituido o no sustituido o heteroalquilo de 2 a 6 miembros R₄₀-sustituido o no sustituido, en donde R⁴⁰ es oxo, halógeno, -CN, -CF₃, -OH, -NH₂, alquilo C₁ a C₅ no sustituido, heteroalquilo de 2 a 6 miembros no sustituido. En algunas modalidades, R⁹ es metilo, etilo, propilo, -Cl, -F, -CF₃, metoxi, etoxi, propoxi. En algunas modalidades, R⁹ es -F, metilo o metoxi. El símbolo u es un número entero de 0 a 5. En algunas modalidades, u es 0. En otras modalidades, u es 1. En algunas modalidades, X¹ y X² son carbonos. En otras modalidades, X¹ es carbono y X² es nitrógeno.

Como se describe en la presente descripción, el compuesto tiene la fórmula:



En la Fórmula (XIA), R^2 , R^4 , R^5 , R^6 , L^1 , z y w son como se definió anteriormente. En algunas modalidades, w es 0. En otras modalidades, w es 1. En algunas modalidades, L^1 es $-NH-C(O)-$. R^4 puede ser halógeno, $-CN$, $-CF_3$, $-OH$, $-NH_2$, alquilo C_1 a C_5 R^{25} -sustituido o no sustituido o heteroalquilo de 2 a 6 miembros R^{25} -sustituido o no sustituido, en donde R^{25} es oxo, halógeno, $-CN$, $-CF_3$, $-OH$, $-NH_2$, alquilo C_1 a C_5 no sustituido o heteroalquilo de 2 a 6 miembros no sustituido.

5 En algunas modalidades, R^4 no es F. En algunas modalidades, R^4 no es halógeno. En algunas modalidades, R^4 es $-CF_3$, $-OH$, $-NH_2$, alquilo C_1 a C_5 R^{25} -sustituido o no sustituido o heteroalquilo de 2 a 6 miembros R^{25} -sustituido o no sustituido, en donde R^{25} es $-CF_3$, $-OH$, $-NH_2$, alquilo C_1 a C_5 no sustituido o heteroalquilo de 2 a 6 miembros no sustituido. En algunas modalidades, R^4 es metilo, metoxi, $-CF_3$ u $-OH$. En algunas modalidades, R^6 es halógeno, $-CN$, $-CF_3$, $-OH$, $-NH_2$, alquilo C_1 a C_5 R^{31} -sustituido o no sustituido o heteroalquilo de 2 a 6 miembros R^{31} -sustituido o no sustituido, en donde R^{31} es oxo, halógeno, $-CN$, $-CF_3$, $-OH$, $-NH_2$, alquilo C_1 a C_5 no sustituido, heteroalquilo de 2 a 6 miembros no sustituido. En algunas modalidades, R^6 es metoxi, etoxi, propoxi, Cl, F o CF_3 . En algunas modalidades, R^6 es metoxi, etoxi o propoxi. En algunas modalidades, R^6 es metoxi. El símbolo z es un número entero de 0 a 4. En algunas modalidades, z es 0. En otras modalidades, z es uno. Donde z es uno, R^6 puede unirse al anillo de fenilo en posición para con respecto al resto sulfonamida. En otras modalidades donde z es uno, R^6 se une al anillo de fenilo en posición meta con respecto al resto sulfonamida.

10

15

Como se establece anteriormente en las Fórmulas (VA) y (VIIIA) arriba, R^2 puede unirse con R^5 para formar un heterocicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, R^6 -sustituido) (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 14 miembros que incluye las estructuras de anillos fusionados) o sustituido (por ejemplo, R^{16} -sustituido) o heteroarilo no sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 14 miembros que incluye estructuras de anillos fusionados). En algunas modalidades de Fórmula (XIA), R^2 y R^5 no se unen para formar un heterocicloalquilo sustituido o no sustituido o un heteroarilo sustituido o no sustituido. En algunas modalidades, R^2 es hidrógeno o alquilo no sustituido (por ejemplo, alquilo C_1 a C_{10}). En algunas modalidades, R^2 es hidrógeno. En algunas modalidades, R^2 es alquilo C_1 a C_5 no sustituido. En algunas modalidades, R^2 es metilo. En algunas modalidades, R^2 es metilo, etilo, propilo, butilo terciario, metileno ciclopropilo ($-CH_2$ -ciclopropilo), metoxi, etoxi, propoxi, butoxi o $-CF_3$.

20

25

R^{10} es hidrógeno, halógeno, $-CN$, $-CF_3$, $-NR^{10A}-C(O)R^{10B}$, $-NR^{10A}-C(O)-OR^{10B}$, $-C(O)NR^{10A}R^{10B}$, $-NR^{10A}S(O)_2R^{10B}$, $-S(O)_2N(R^{10A})(R^{10B})$, $-SR^{10A}$, $-S(O)R^{10B}$, $-S(O)_2R^{10B}$, $-NR^{10A}R^{10B}$, $-OR^{10A}$, $-C(O)R^{10B}$, alquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, alquilo C_1 a C_{20} sustituido o no sustituido), heteroalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 20 miembros sustituido o no sustituido), cicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, cicloalquilo C_3 a C_{14} que incluye estructuras de anillos fusionados), heterocicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 14 miembros que incluye estructuras de anillos fusionados), arilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, un arilo C_6 a C_{14} que incluye estructuras de anillos fusionados), o heteroarilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 14 miembros que incluye estructuras de anillos fusionados).

30

35 R^{10A} y R^{10B} son independientemente hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, alquilo C_1 a C_{20} sustituido o no sustituido), heteroalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 20 miembros sustituido o no sustituido), cicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, cicloalquilo C_3 a C_{14} que incluye estructuras de anillos fusionados), heterocicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 14 miembros que incluye estructuras de anillos fusionados), arilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, un arilo C_6 a C_{14} que incluye estructuras de anillos fusionados), o heteroarilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 14 miembros que incluye estructuras de anillos fusionados).

40

45 En algunas modalidades, donde R^{10} , R^{10A} y R^{10B} son sustituyentes sustituidos, R^{10} , R^{10A} y R^{10B} se sustituyen independientemente con R^{43} . Por ejemplo, en algunas modalidades, R^{10} , R^{10A} y R^{10B} son independientemente alquilo R^{43} -sustituido o no sustituido (por ejemplo, alquilo C_1 a C_{20} sustituido o no sustituido), heteroalquilo R^{43} -sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 20 miembros sustituido o no sustituido), cicloalquilo R^{43} -sustituido o no sustituido (por ejemplo, cicloalquilo C_3 a C_{14} que incluye estructuras de anillos fusionados), heterocicloalquilo R^{43} -sustituido o no sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 14 miembros que incluye estructuras de anillos fusionados), arilo R^{43} -sustituido o no sustituido (por ejemplo, un arilo C_6 a C_{14} que incluye estructuras de anillos fusionados), o heteroarilo R^{43} -sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 14 miembros que incluye estructuras de anillos fusionados).

50

55 R^{43} es independientemente oxo (donde se permite de acuerdo con las reglas de valencia), halógeno, $-CN$, $-CF_3$, $-NR^{43A}C(O)R^{43B}$, $-NR^{43A}-C(O)-OR^{43B}$, $-C(O)NR^{43A}R^{43B}$, $-NR^{43A}S(O)_2R^{43B}$, $-S(O)_2N(R^{43A})(R^{43B})$, $-SR^{43A}$, $-S(O)R^{43B}$, $-S(O)_2R^{43B}$, $-NR^{43A}R^{43B}$, $-OR^{43A}$, $-C(O)R^{43B}$, alquilo R^{44} -sustituido o no sustituido (por ejemplo, alquilo C_1 a C_{20} sustituido o no sustituido), heteroalquilo R^{44} -sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 20 miembros sustituido o no sustituido), cicloalquilo R^{44} -sustituido o no sustituido (por ejemplo, cicloalquilo C_3 a C_{14} que incluye estructuras de anillos fusionados), heterocicloalquilo R^{44} -sustituido o no sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 14 miembros que incluye estructuras de anillos fusionados), arilo R^{44} -sustituido o no sustituido (por ejemplo, un arilo C_6 a C_{14} que incluye estructuras de anillos fusionados), o heteroarilo R^{44} -sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 14 miembros que incluye estructuras de anillos fusionados).

60

65 R^{43A} y R^{43B} son independientemente hidrógeno, alquilo R^{44} -sustituido o no sustituido (por ejemplo, alquilo C_1 a C_{20} sustituido o no sustituido), heteroalquilo R^{44} -sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 20 miembros sustituido o no sustituido), cicloalquilo R^{44} -sustituido o no sustituido (por ejemplo, cicloalquilo C_3 a C_{14} que incluye

- estructuras de anillos fusionados), heterocicloalquilo R^{44} -sustituido o no sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 14 miembros que incluye estructuras de anillos fusionados), arilo R^{44} -sustituido o no sustituido (por ejemplo, un arilo C_6 a C_{14} que incluye estructuras de anillos fusionados), o heteroarilo R^{44} -sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 14 miembros que incluye estructuras de anillos fusionados).
- 5 R^{44} es independientemente oxo (donde se permite de acuerdo con las reglas de valencia), halógeno, -CN, -CF₃, -NR^{44A}-C(O)R^{44B}, -NR^{44A}-C(O)-OR^{44B}, -C(O)NR^{44A}R^{44B}, -NR^{44A}S(O)₂R^{44B}, -S(O)₂N(R^{44A}) (R^{44B}), -SR^{44A}, -S(O)R^{44B}, -S(O)₂R^{44B}, -NR^{44A}R^{44B}, -OR^{44A}, -C(O)R^{44B}, alquilo R^{45} -sustituido o no sustituido (por ejemplo, alquilo C_1 a C_{20} sustituido o no sustituido), heteroalquilo R^{45} -sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 20 miembros sustituido o no sustituido), cicloalquilo R^{45} -sustituido o no sustituido (por ejemplo, cicloalquilo C_3 a C_{14} que incluye estructuras de anillos fusionados), heterocicloalquilo R^{45} -sustituido o no sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 14 miembros que incluye estructuras de anillos fusionados), arilo R^{45} -sustituido o no sustituido (por ejemplo, un arilo C_6 a C_{14} que incluye estructuras de anillos fusionados), o heteroarilo R^{45} -sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 14 miembros que incluye estructuras de anillos fusionados).
- 10 15 R^{44A} y R^{44B} son independientemente hidrógeno, alquilo R^{45} -sustituido o no sustituido (por ejemplo, alquilo C_1 a C_{20} sustituido o no sustituido), heteroalquilo R^{45} -sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 20 miembros sustituido o no sustituido), cicloalquilo R^{45} -sustituido o no sustituido (por ejemplo, cicloalquilo C_3 a C_{14} que incluye estructuras de anillos fusionados), heterocicloalquilo R^{45} -sustituido o no sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 14 miembros que incluye estructuras de anillos fusionados), arilo R^{45} -sustituido o no sustituido (por ejemplo, un arilo C_6 a C_{14} que incluye estructuras de anillos fusionados), o heteroarilo R^{45} -sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 14 miembros que incluye estructuras de anillos fusionados).
- 20 25 R^{45} es independientemente oxo (donde se permite de acuerdo con las reglas de valencia), halógeno, -CN, -CF₃, -NR^{45A}-C(O)R^{45B}, -NR^{45A}-C(O)-OR^{45B}, -C(O)NR^{45A}R^{45B}, -NR^{45A}S(O)₂R^{45B}, -S(O)₂N(R^{45A}) (R^{45B}), -SR^{45A}, -S(O)R^{45B}, -S(O)₂R^{45B}, -NR^{45A}R^{45B}, -OR^{45A}, -C(O)R^{45B}, alquilo no sustituido (por ejemplo, alquilo C_1 a C_{20} sustituido o no sustituido), heteroalquilo no sustituido (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 20 miembros sustituido o no sustituido), cicloalquilo no sustituido (por ejemplo, cicloalquilo C_3 a C_{14} que incluye estructuras de anillos fusionados), heterocicloalquilo no sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 14 miembros que incluye estructuras de anillos fusionados), arilo no sustituido (por ejemplo, un arilo C_6 a C_{14} que incluye estructuras de anillos fusionados), o heteroarilo no sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 14 miembros que incluye estructuras de anillos fusionados).
- 30 35 R^{45A} y R^{45B} son independientemente hidrógeno, alquilo no sustituido (por ejemplo, alquilo C_1 a C_{20} sustituido o no sustituido), heteroalquilo no sustituido (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 20 miembros sustituido o no sustituido), cicloalquilo no sustituido (por ejemplo, cicloalquilo C_3 a C_{14} que incluye estructuras de anillos fusionados), heterocicloalquilo no sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 14 miembros que incluye estructuras de anillos fusionados), arilo no sustituido (por ejemplo, un arilo C_6 a C_{14} que incluye estructuras de anillos fusionados), o heteroarilo no sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 14 miembros que incluye estructuras de anillos fusionados).
- 40 45 En algunas modalidades, R^5 es hidrógeno, halógeno, -CN, -CF₃, -OH, -NH₂, alquilo C_1 a C_5 R^{28} -sustituido o no sustituido o heteroalquilo de 2 a 6 miembros R^{28} -sustituido o no sustituido, en donde R^{28} es oxo, halógeno, -CN, -CF₃, -OH, -NH₂, alquilo C_1 a C_5 no sustituido, heteroalquilo de 2 a 6 miembros no sustituido. En algunas modalidades, R^5 es metoxi, etoxi, propoxi, Cl, F o CF₃. En algunas modalidades, R^5 es metoxi, etoxi o propoxi. En algunas modalidades, R^5 es metoxi.
- 50 55 En algunas modalidades, R^{10} es hidrógeno, halógeno, -CN, -CF₃, -OH, -NH₂, alquilo C_1 a C_5 R^{43} -sustituido o no sustituido o R^{43} -heteroalquilo de 2 a 6 miembros sustituido o no sustituido, en donde R^{43} es oxo, halógeno, -CN, -CF₃, -OH, -NH₂, alquilo C_1 a C_5 no sustituido, heteroalquilo de 2 a 6 miembros no sustituido. En algunas modalidades, R^{10} es hidrógeno, metilo, etilo, propilo, -Cl, -F, -CF₃, metoxi, etoxi, propoxi. En algunas modalidades, R^{10} es hidrógeno, -F, metilo o metoxi. En algunas modalidades, R^{10} es hidrógeno.
- 55 60 R^{11} es hidrógeno, halógeno, -CN, -CF₃, -NR^{11A}-C(O)R^{11B}, -NR^{11A}-C(O)-OR^{11B}, -C(O)NR^{11A}R^{11B}, -NR^{11A}S(O)₂R^{11B}, -S(O)₂N(R^{11A}) (R^{11B}), -SR^{11A}, -S(O)R^{11B}, -S(O₂)R^{11B}, -NR^{11A}R^{11B}, -OR^{11A}, -C(O)R^{11B}, alquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, alquilo C_1 a C_{20} sustituido o no sustituido), heteroalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 20 miembros sustituido o no sustituido), cicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, cicloalquilo C_3 a C_{14} que incluye estructuras de anillos fusionados), heterocicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 14 miembros que incluye estructuras de anillos fusionados), arilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, un arilo C_6 a C_{14} que incluye estructuras de anillos fusionados), o heteroarilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 14 miembros que incluye estructuras de anillos fusionados).
- 65 65 R^{11A} y R^{11B} son independientemente hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, alquilo C_1 a C_{20} sustituido o no sustituido), heteroalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 20 miembros sustituido o no sustituido), cicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, cicloalquilo C_3 a C_{14} que incluye estructuras de anillos fusionados), heterocicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 14 miembros que incluye estructuras de anillos fusionados), arilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, un arilo C_6 a C_{14} que incluye estructuras de anillos fusionados), o heteroarilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 14 miembros que incluye estructuras de anillos fusionados).

- En algunas modalidades, donde R^{11} , R^{11A} y R^{11B} son sustituyentes sustituidos, R^{11} , R^{11A} y R^{11} se sustituyen independientemente con R^{46} . Por ejemplo, en algunas modalidades, R^{11} , R^{11A} y R^{11B} son independientemente alquilo R^{46} -sustituido o no sustituido (por ejemplo, alquilo C_1 a C_{20} sustituido o no sustituido), heteroalquilo R^{46} -sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 20 miembros sustituido o no sustituido), cicloalquilo R^{46} -sustituido o no sustituido (por ejemplo, cicloalquilo C_3 a C_{14} que incluye estructuras de anillos fusionados), heterocicloalquilo R^{46} -sustituido o no sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 14 miembros que incluye estructuras de anillos fusionados), arilo R^{46} -sustituido o no sustituido (por ejemplo, un arilo C_6 a C_{14} que incluye estructuras de anillos fusionados), o heteroarilo R^{46} -sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 14 miembros que incluye estructuras de anillos fusionados).
- 5 R^{46} es independientemente oxo (donde se permite de acuerdo con las reglas de valencia), halógeno, -CN, -CF₃, -NR^{46A}-C(O)R^{46B}, -NR^{46A}-C(O)-OR^{46B}, -C(O)NR^{46A}R^{46B}, -NR^{46A}S(O)₂R^{46B}, -S(O)₂N(R^{46A}) (R^{46B}), -SR^{46A}, -S(O)R^{46B}, -S(O)₂R^{46B}, -NR^{46A}R^{46B}, -OR^{46A}, -C(O)R^{46B}, alquilo R^{47} -sustituido o no sustituido (por ejemplo, alquilo C_1 a C_{20} sustituido o no sustituido), heteroalquilo R^{47} -sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 20 miembros sustituido o no sustituido), cicloalquilo R^{47} -sustituido o no sustituido (por ejemplo, cicloalquilo C_3 a C_{14} que incluye estructuras de anillos fusionados), heterocicloalquilo R^{47} -sustituido o no sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 14 miembros que incluye estructuras de anillos fusionados), arilo R^{47} -sustituido o no sustituido (por ejemplo, un arilo C_6 a C_{14} que incluye estructuras de anillos fusionados), o heteroarilo R^{47} -sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 14 miembros que incluye estructuras de anillos fusionados).
- 10 20 R^{46A} y R^{46B} son independientemente hidrógeno, alquilo R^{47} -sustituido o no sustituido (por ejemplo, alquilo C_1 a C_{20} sustituido o no sustituido), heteroalquilo R^{47} -sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 20 miembros sustituido o no sustituido), cicloalquilo R^{47} -sustituido o no sustituido (por ejemplo, cicloalquilo C_3 a C_{14} que incluye estructuras de anillos fusionados), heterocicloalquilo R^{47} -sustituido o no sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 14 miembros que incluye estructuras de anillos fusionados), arilo R^{47} -sustituido o no sustituido (por ejemplo, un arilo C_6 a C_{14} que incluye estructuras de anillos fusionados), o heteroarilo R^{47} -sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 14 miembros que incluye estructuras de anillos fusionados).
- 15 25 R^{47} es independientemente oxo (donde se permite de acuerdo con las reglas de valencia), halógeno, -CN, -CF₃, -NR^{47A}-C(O)R^{47B}, -NR^{47A}-C(O)-OR^{47B}, -C(O)NR^{47A}R^{47B}, -NR^{47A}S(O)₂R^{47B}, -S(O)₂N(R^{47A}) (R^{47B}), -SR^{47A}, -S(O)R^{47B}, -S(O)₂R^{47B}, -NR^{47A}R^{47B}, -OR^{47A}, -C(O)R^{47B}, alquilo R^{48} -sustituido o no sustituido (por ejemplo, alquilo C_1 a C_{20} sustituido o no sustituido), heteroalquilo R^{48} -sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 20 miembros sustituido o no sustituido), cicloalquilo R^{48} -sustituido o no sustituido (por ejemplo, cicloalquilo C_3 a C_{14} que incluye estructuras de anillos fusionados), heterocicloalquilo R^{48} -sustituido o no sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 14 miembros que incluye estructuras de anillos fusionados), arilo R^{48} -sustituido o no sustituido (por ejemplo, un arilo C_6 a C_{14} que incluye estructuras de anillos fusionados), o heteroarilo R^{48} -sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 14 miembros que incluye estructuras de anillos fusionados).
- 30 35 R^{47A} y R^{47B} son independientemente hidrógeno, alquilo R^{48} -sustituido o no sustituido (por ejemplo, alquilo C_1 a C_{20} sustituido o no sustituido), heteroalquilo R^{48} -sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 20 miembros sustituido o no sustituido), cicloalquilo R^{48} -sustituido o no sustituido (por ejemplo, cicloalquilo C_3 a C_{14} que incluye estructuras de anillos fusionados), heterocicloalquilo R^{48} -sustituido o no sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 14 miembros que incluye estructuras de anillos fusionados), arilo R^{48} -sustituido o no sustituido (por ejemplo, un arilo C_6 a C_{14} que incluye estructuras de anillos fusionados), o heteroarilo R^{48} -sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 14 miembros que incluye estructuras de anillos fusionados).
- 40 45 R^{48} es independientemente oxo (donde se permite de acuerdo con las reglas de valencia), halógeno, -CN, -CF₃, -NR^{48A}-C(O)R^{48B}, -NR^{48A}-C(O)-OR^{48B}, -C(O)NR^{48A}R^{48B}, -NR^{48A}S(O)₂R^{48B}, -S(O)₂N(R^{48A}) (R^{48B}), -SR^{48A}, -S(O)R^{48B}, -S(O)₂R^{48B}, -NR^{48A}R^{48B}, -O^{48A}, -C(O)R^{48B}, alquilo no sustituido (por ejemplo, alquilo C_1 a C_{20} sustituido o no sustituido), heteroalquilo no sustituido (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 20 miembros sustituido o no sustituido), cicloalquilo no sustituido (por ejemplo, cicloalquilo C_3 a C_{14} que incluye estructuras de anillos fusionados), heterocicloalquilo no sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 14 miembros que incluye estructuras de anillos fusionados), arilo no sustituido (por ejemplo, un arilo C_6 a C_{14} que incluye estructuras de anillos fusionados), o heteroarilo no sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 14 miembros que incluye estructuras de anillos fusionados).
- 50 55 R^{48A} y R^{48B} son independientemente hidrógeno, alquilo no sustituido (por ejemplo, alquilo C_1 a C_{20} sustituido o no sustituido), heteroalquilo no sustituido (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 20 miembros sustituido o no sustituido), cicloalquilo no sustituido (por ejemplo, cicloalquilo C_3 a C_{14} que incluye estructuras de anillos fusionados), heterocicloalquilo no sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 14 miembros que incluye estructuras de anillos fusionados), arilo no sustituido (por ejemplo, un arilo C_6 a C_{14} que incluye estructuras de anillos fusionados), o heteroarilo no sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 14 miembros que incluye estructuras de anillos fusionados).
- 60 En algunas modalidades, R^{11} es hidrógeno, halógeno, -CN, -CF₃, -OH, -NH₂, alquilo C_1 a C_5 R_{46} -sustituido o no sustituido o heteroalquilo de 2 a 6 miembros R^{46} -sustituido o no sustituido, en donde R^{46} es oxo, halógeno, -CN, -CF₃, -OH, -NH₂, alquilo C_1 a C_5 no sustituido, heteroalquilo de 2 a 6 miembros no sustituido. En algunas modalidades, R^{11} es hidrógeno, metilo, etilo, propilo, -Cl, -F, -CF₃, metoxi, etoxi, propoxi. En algunas modalidades, R^{11} es hidrógeno, -F, metilo o metoxi. En algunas modalidades, R^{11} es hidrógeno.

- 5 R^{12} es hidrógeno, halógeno, -CN, $-CF_3$, $-NR^{12A}C(O)R^{12B}$, $-NR^{12A}C(O)-OR^{12B}$, $-C(O)NR^{12A}R^{12B}$, $-NR^{12AS(O)R^{12B}}$, $-S(O)_2N(R^{12A})R^{12B}$, $-SR^{12A}$, $-S(O)R^{12B}$, $-S(O)_2R^{12B}$, $-NR^{12A}R^{12B}$, $-OR^{12A}$, $-C(O)R^{12B}$, alquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, alquilo C_1 a C_{20} sustituido o no sustituido), heteroalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 20 miembros sustituido o no sustituido), cicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, cicloalquilo C_3 a C_{14} que incluye estructuras de anillos fusionados), heterocicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 14 miembros que incluye estructuras de anillos fusionados), arilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, un arilo C_6 a C_{14} que incluye estructuras de anillos fusionados), o heteroarilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 14 miembros que incluye estructuras de anillos fusionados).

10 R^{12A} y R^{12B} son independientemente hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, alquilo C_1 a C_{20} sustituido o no sustituido), heteroalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 20 miembros sustituido o no sustituido), cicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, cicloalquilo C_3 a C_{14} que incluye estructuras de anillos fusionados), heterocicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 14 miembros que incluye estructuras de anillos fusionados), arilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, un arilo C_6 a C_{14} que incluye estructuras de anillos fusionados), o heteroarilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 14 miembros que incluye estructuras de anillos fusionados).

15

20 En algunas modalidades, donde R^{12} , R^{12A} y R^{12B} son sustituyentes sustituidos, R^{12} , R^{12A} y R^{12} se sustituyen independientemente con R^{49} . Por ejemplo, en algunas modalidades, R^{12} , R^{12A} y R^{12B} son independientemente alquilo R^{49} -sustituido o no sustituido (por ejemplo, alquilo C_1 a C_{20} sustituido o no sustituido), heteroalquilo R^{49} -sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 20 miembros sustituido o no sustituido), cicloalquilo R^{49} -sustituido o no sustituido (por ejemplo, cicloalquilo C_3 a C_{14} que incluye estructuras de anillos fusionados), heterocicloalquilo R^{49} -sustituido o no sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 14 miembros que incluye estructuras de anillos fusionados), arilo R^{49} -sustituido o no sustituido (por ejemplo, un arilo C_6 a C_{14} que incluye estructuras de anillos fusionados), o heteroarilo R^{49} -sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 14 miembros que incluye estructuras de anillos fusionados).

R⁴⁹ es independientemente oxo (donde se permite de acuerdo con las reglas de valencia), halógeno, -CN, -CF₃, -NR^{49A}, C(O)R^{49B}, -NR^{49A}-C(O)-OR^{49B}, -C(O)NR^{49A}R^{49B}, -NR^{49A}S(O)R^{49B}, -S(O)N(R^{49A}) (R^{49B}), -SR^{49A}, -S(O)R^{49B}, -S(O)R^{49B}, -NR^{49A}R^{49B}, -OR^{49A}, -C(O)R^{49B}, alquilo R⁵⁰-sustituido o no sustituido (por ejemplo, alquilo C₁ a C₂₀ sustituido o no sustituido), heteroalquilo R⁵⁰-sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 20 miembros sustituido o no sustituido), cicloalquilo R⁵⁰-sustituido o no sustituido (por ejemplo, cicloalquilo C₃ a C₁₄ que incluye estructuras de anillos fusionados), heterocicloalquilo R⁵⁰-sustituido o no sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 14 miembros que incluye estructuras de anillos fusionados), arilo R⁵⁰-sustituido o no sustituido (por ejemplo, un arilo C₆ a C₁₄ que incluye estructuras de anillos fusionados), o heteroarilo R⁵⁰-sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 14 miembros que incluye estructuras de anillos fusionados).

40 R^{49A} y R^{49B} son independientemente hidrógeno, alquilo R^{50} -sustituido o no sustituido (por ejemplo, alquilo C₁ a C₂₀ sustituido o no sustituido), heteroalquilo R^{50} -sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 20 miembros sustituido o no sustituido), cicloalquilo R^{50} -sustituido o no sustituido (por ejemplo, cicloalquilo C₃ a C₁₄ que incluye estructuras de anillos fusionados), heterocicloalquilo R^{50} -sustituido o no sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 14 miembros que incluye estructuras de anillos fusionados), arilo R^{50} -sustituido o no sustituido (por ejemplo, un arilo C₆ a C₁₄ que incluye estructuras de anillos fusionados), o heteroarilo R^{50} -sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 14 miembros que incluye estructuras de anillos fusionados).

45 R^{50} es independientemente oxo (donde se permite de acuerdo con las reglas de valencia), halógeno, -CN, -CF₃, -NR^{50A}-C(O)R^{50B}, -NR^{50A}-C(O)-OR^{50B}, -C(O)NR^{50A}R^{50B}, -NR^{50A}S(O)R^{50B}, -S(O)R^{50A}(R^{50B}), -SR^{50A}, -S(O)R^{50B}, -S(O)R^{50B}, -NR^{50A}R^{50B}, -OR^{50A}, -C(O)R^{50B}, alquilo R⁵¹-sustituido o no sustituido (por ejemplo, alquilo C₁ a C₂₀ sustituido o no sustituido), heteroalquilo R⁵¹-sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 20 miembros sustituido o no sustituido), cicloalquilo R⁵¹-sustituido o no sustituido (por ejemplo, cicloalquilo C₃ a C₁₄ que incluye estructuras de anillos fusionados), heterocicloalquilo R⁵¹-sustituido o no sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 14 miembros que incluye estructuras de anillos fusionados), arilo R⁵¹-sustituido o no sustituido (por ejemplo, un arilo C₆ a C₁₄ que incluye estructuras de anillos fusionados), o heteroarilo R⁵¹-sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 14 miembros que incluye estructuras de anillos fusionados).

55 R^{50A} y R^{50B} son independientemente hidrógeno, alquilo R^{51} -sustituido o no sustituido (por ejemplo, alquilo C₁ a C₂₀ sustituido o no sustituido), heteroalquilo R^{51} -sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 20 miembros sustituido o no sustituido), cicloalquilo R^{51} -sustituido o no sustituido (por ejemplo, cicloalquilo C₃ a C₁₄ que incluye estructuras de anillos fusionados), heterocicloalquilo R^{51} -sustituido o no sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 14 miembros que incluye estructuras de anillos fusionados), arilo R^{51} -sustituido o no sustituido (por ejemplo, un arilo C₆ a C₁₄ que incluye estructuras de anillos fusionados), o heteroarilo R^{51} -sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 14 miembros que incluye estructuras de anillos fusionados).

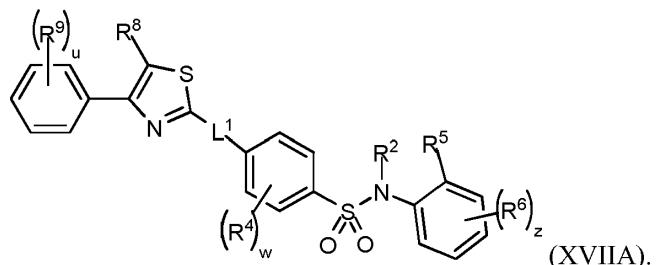
65 R⁵¹ es independientemente oxo (donde se permite de acuerdo con las reglas de valencia), halógeno, -CN, -CF₃, -NR^{51A}-C(O)R^{51B}, -NR^{51A}-C(O)-OR^{51B}, -C(O)NR^{51A}R^{51B}, -NR^{51A}S(O)R^{51B}, -S(O)N(R^{51A}) (R^{51B}), -SR^{51A}, -S(O)R^{51B}, -S(O)R^{51B}, -NR^{51A}R^{51B}, -OR^{51A}, -C(O)R^{51B}, alquilo no sustituido (por ejemplo, alquilo C₁ a C₂₀ sustituido o no sustituido), heteroalquilo

no sustituido (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 20 miembros sustituido o no sustituido), cicloalquilo no sustituido (por ejemplo, cicloalquilo C₃ a C₁₄ que incluye estructuras de anillos fusionados), heterocicloalquilo no sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 14 miembros que incluye estructuras de anillos fusionados), arilo no sustituido (por ejemplo, un arilo C₆ a C₁₄ que incluye estructuras de anillos fusionados), o heteroarilo no sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 14 miembros que incluye estructuras de anillos fusionados).

5 R^{51A} y R^{51B} son independientemente hidrógeno, alquilo no sustituido (por ejemplo, alquilo C₁ a C₂₀ sustituido o no sustituido), heteroalquilo no sustituido (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 20 miembros sustituido o no sustituido), cicloalquilo no sustituido (por ejemplo, cicloalquilo C₃ a C₁₄ que incluye estructuras de anillos fusionados), 10 heterocicloalquilo no sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 14 miembros que incluye estructuras de anillos fusionados), arilo no sustituido (por ejemplo, un arilo C₆ a C₁₄ que incluye estructuras de anillos fusionados), o heteroarilo no sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 14 miembros que incluye estructuras de anillos fusionados).

15 En algunas modalidades, R¹² es hidrógeno, halógeno, -CN, -CF₃, -OH, -NH₂, alquilo C¹ a C₅ R⁴⁹-sustituido o no sustituido o heteroalquilo de 2 a 6 miembros R⁴⁹-sustituido o no sustituido, en donde R⁴⁹ es oxo, halógeno, -CN, -CF₃, -OH, -NH₂, alquilo C¹ a C₅ no sustituido, heteroalquilo de 2 a 6 miembros no sustituido. En algunas modalidades, R¹² es hidrógeno, 20 metilo, etilo, propilo, -Cl, -F, -CF₃, metoxi, etoxi, propoxi. En algunas modalidades, R¹² es hidrógeno -F, metilo o metoxi. En algunas modalidades, R¹² es hidrógeno.

20 En algunas modalidades, el compuesto tiene la fórmula:



En la Fórmula (XVIIIA), L¹, R², R⁴, R⁵, R⁶, R⁸, R⁹, z, w y u son como se definió anteriormente. En algunas modalidades, w es 0. En otras modalidades, w es 1. En algunas modalidades, L¹ es -NH-C(O)-. R⁴ puede ser halógeno, -CN, -CF₃, -OH, -NH₂, alquilo C¹ a C₅ R²⁵-sustituido o no sustituido o heteroalquilo de 2 a 6 miembros R²⁵-sustituido o no sustituido, en donde R²⁵ es oxo, halógeno, -CN, -CF₃, -OH, -NH₂, alquilo C¹ a C₅ no sustituido o heteroalquilo de 2 a 6 miembros no sustituido. En algunas modalidades, R⁴ no es F. En algunas modalidades, R⁴ no es halógeno. En algunas modalidades, R⁴ es -CF₃, -OH, -NH₂, alquilo C¹ a C₅ R²⁵-sustituido o no sustituido o heteroalquilo de 2 a 6 miembros R²⁵-sustituido o no sustituido, en donde R²⁵ es -CF₃, -OH, -NH₂, alquilo C¹ a C₅ no sustituido o heteroalquilo de 2 a 6 miembros no sustituido. 35 En algunas modalidades, R⁴ es metilo, metoxi, -CF₃ u -OH. Como se establece anteriormente en las Fórmulas (VA), (VIIIA) y (XIA) arriba, R² puede unirse con R⁵ para formar un heterocicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, R⁶-sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 14 miembros que incluye las estructuras de anillos fusionados) o heteroarilo sustituido (por ejemplo, R¹⁶-sustituido) o no sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 14 miembros que incluye estructuras de anillos fusionados). En algunas modalidades de la Fórmula (XVIIIA), R² y R⁵ no se unen para formar un heterocicloalquilo sustituido o no sustituido o un heteroarilo sustituido o no sustituido. En algunas modalidades, R² es hidrógeno o alquilo no sustituido (por ejemplo, alquilo C₁ a C₁₀). En algunas modalidades, R² es hidrógeno. En algunas modalidades, R² es alquilo C¹ a C₅ no sustituido. En algunas modalidades, R² es metilo. En algunas modalidades, R² es metilo, etilo, propilo, butilo terciario, metileno ciclopropilo (-CH₂-ciclopropilo), metoxi, etoxi, propoxi, butoxi o -CF₃. En algunas modalidades, R⁶ es halógeno, -CN, -CF₃, -OH, -NH₂, alquilo C¹ a C₅ R³¹-sustituido o no sustituido o heteroalquilo de 2 a 6 miembros R³¹-sustituido o no sustituido, en donde R³¹ es oxo, halógeno, -CN, -CF₃, -OH, -NH₂, alquilo C¹ a C₅ no sustituido, heteroalquilo de 2 a 6 miembros no sustituido. En algunas modalidades, R⁶ es metoxi, etoxi, propoxi, Cl, F o CF₃. En algunas modalidades, R⁶ es metoxi, etoxi o propoxi. En algunas modalidades, R⁶ es metoxi. El símbolo z es un número entero de 0 a 4. En algunas modalidades, z es 0. En otras modalidades, z es uno. Donde z es uno, R⁶ puede unirse al anillo de fenilo en posición para con respecto al resto sulfonamida. En otras modalidades donde z es uno, R⁶ se une al anillo de fenilo en posición meta con respecto al resto sulfonamida.

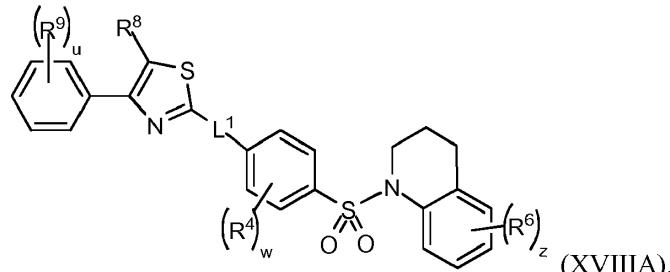
40 55 En algunas modalidades, R⁵ es hidrógeno, halógeno, -CN, -CF₃, -OH, -NH₂, alquilo C¹ a C₅ R²⁸-sustituido o no sustituido o heteroalquilo de 2 a 6 miembros R²⁸-sustituido o no sustituido, en donde R²⁸ es oxo, halógeno, -CN, -CF₃, -OH, -NH₂, alquilo C¹ a C₅ no sustituido, heteroalquilo de 2 a 6 miembros no sustituido. En algunas modalidades, R⁵ es metoxi, etoxi, propoxi, Cl, F o CF₃. En algunas modalidades, R⁵ es metoxi, etoxi o propoxi. En algunas modalidades, R⁵ es metoxi. El símbolo z es un número entero de 0 a 4. En algunas modalidades, z es 0. En otras modalidades, z es uno. Donde z es uno, R⁶ puede unirse al anillo de fenilo en posición para con respecto al resto sulfonamida. En otras modalidades donde z es uno, R⁶ se une al anillo de fenilo en posición meta con respecto al resto sulfonamida.

60 65 En algunas modalidades, R⁸ es hidrógeno, halógeno, -CN, -OH, -NH₂, alquilo C¹ a C₅ R³⁷-sustituido o no sustituido o heteroalquilo de 2 a 6 miembros R³⁷-sustituido o no sustituido, en donde R³⁷ es oxo, halógeno, -CN, -CF₃, -OH, -NH₂, alquilo C¹ a C₅ no sustituido, heteroalquilo de 2 a 6 miembros no sustituido. En algunas modalidades, R⁸ es hidrógeno, metilo, etilo, propilo, -Cl, -F, metoxi, etoxi, propoxi. En algunas modalidades, R⁸ es hidrógeno, -F, metilo o metoxi. En algunas modalidades, R⁸ es hidrógeno.

En algunas modalidades, R^9 es halógeno, -CN, -CF₃, -OH, -NH₂, alquilo C¹ a C₅ R₄₀-sustituido o no sustituido o heteroalquilo de 2 a 6 miembros R⁴⁰-sustituido o no sustituido, en donde R⁴⁰ es oxo, halógeno, -CN, -CF₃, -OH, -NH₂, alquilo C₁ a C₅ no sustituido, heteroalquilo de 2 a 6 miembros no sustituido. En algunas modalidades, R^9 es metilo, etilo, propilo, -Cl, -F, -CF₃, metoxi, etoxi, propoxi. En algunas modalidades, R^9 es -F, metilo o metoxi. El símbolo u es un número entero de 0 a 5. En algunas modalidades, u es 0. En otras modalidades, u es 1. En algunas modalidades, X¹ y X² son carbonos. En otras modalidades, X¹ es carbono y X² es nitrógeno.

En algunas modalidades, el compuesto tiene la fórmula:

10



15

En la Fórmula (XVIIIA), L¹, R⁴, R⁸, R⁹, z, w y u son como se definió anteriormente. En algunas modalidades, w es 0. En otras modalidades, w es 1. En algunas modalidades, L¹ es -NH-C(O)-. R⁴ puede ser halógeno, -CN, -CF₃, -OH, -NH₂, alquilo C¹ a C₅ R₂₅-sustituido o no sustituido o heteroalquilo de 2 a 6 miembros R²⁵-sustituido o no sustituido, en donde R²⁵ es oxo, halógeno, -CN, -CF₃, -OH, -NH₂, alquilo C₁ a C₅ no sustituido o heteroalquilo de 2 a 6 miembros no sustituido. En algunas modalidades, R⁴ no es F. En algunas modalidades, R⁴ no es halógeno. En algunas modalidades, R⁴ es -CF₃, -OH, -NH₂, alquilo C¹ a C₅ R₂₅-sustituido o no sustituido o heteroalquilo de 2 a 6 miembros R²⁵-sustituido o no sustituido, en donde R²⁵ es -CF₃, -OH, -NH₂, alquilo C₁ a C₅ no sustituido o heteroalquilo de 2 a 6 miembros no sustituido. En algunas modalidades, R⁴ es metilo, metoxi, -CF₃ u -OH. En algunas modalidades, R⁶ es halógeno, -CN, -CF₃, -OH, -NH₂, alquilo C¹ a C₅ R₃₁-sustituido o no sustituido o heteroalquilo de 2 a 6 miembros R³¹-sustituido o no sustituido, en donde R³¹ es oxo, halógeno, -CN, -CF₃, -OH, -NH₂, alquilo C₁ a C₅ no sustituido, heteroalquilo de 2 a 6 miembros no sustituido. En algunas modalidades, R⁶ es metoxi, etoxi, propoxi, Cl, F o CF₃. En algunas modalidades, R⁶ es metoxi, etoxi o propoxi. En algunas modalidades, R⁶ es metoxi. El símbolo z es un número entero de 0 a 4. En algunas modalidades, z es 0. En otras modalidades, z es uno. Donde z es uno, R⁶ puede unirse al anillo de fenilo en posición para con respecto al resto sulfonamida. En otras modalidades donde z es uno, R⁶ se une al anillo de fenilo en posición meta con respecto al resto sulfonamida.

35

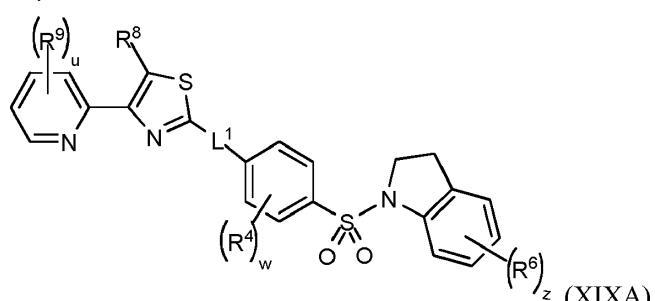
En algunas modalidades, R⁸ es hidrógeno, halógeno, -CN, -OH, -NH₂, alquilo C¹ a C₅ R₃₇-sustituido o no sustituido o heteroalquilo de 2 a 6 miembros R³⁷-sustituido o no sustituido, en donde R³⁷ es oxo, halógeno, -CN, -CF₃, -OH, -NH₂, alquilo C₁ a C₅ no sustituido, heteroalquilo de 2 a 6 miembros no sustituido. En algunas modalidades, R⁸ es hidrógeno, metilo, etilo, propilo, -Cl, -F, metoxi, etoxi, propoxi. En algunas modalidades, R⁸ es hidrógeno, -F, metilo o metoxi. En algunas modalidades, R⁸ es hidrógeno.

En algunas modalidades, R⁹ es halógeno, -CN, -CF₃, -OH, -NH₂, alquilo C¹ a C₅ R₄₀-sustituido o no sustituido o heteroalquilo de 2 a 6 miembros R⁴⁰-sustituido o no sustituido, en donde R⁴⁰ es oxo, halógeno, -CN, -CF₃, -OH, -NH₂, alquilo C₁ a C₅ no sustituido, heteroalquilo de 2 a 6 miembros no sustituido. En algunas modalidades, R⁹ es metilo, etilo, propilo, -Cl, -F, -CF₃, metoxi, etoxi, propoxi. En algunas modalidades, R⁹ es -F, metilo o metoxi. El símbolo u es un número entero de 0 a 5. En algunas modalidades, u es 0. En otras modalidades, u es 1. En algunas modalidades, X¹ y X² son carbonos. En otras modalidades, X¹ es carbono y X² es nitrógeno.

50

En algunas modalidades, el compuesto tiene la fórmula:

55



60

En la Fórmula (XIXA), L¹, R⁴, R⁶, R⁸, R⁹, z, w y u son como se definió anteriormente. En algunas modalidades, w es 0. En otras modalidades, w es 1. En algunas modalidades, L¹ es -NH-C(O)-. R⁴ puede ser halógeno, -CN, -CF₃, -OH, -NH₂, alquilo C¹ a C₅ R₂₅-sustituido o no sustituido o heteroalquilo de 2 a 6 miembros R²⁵-sustituido o no sustituido, en donde R²⁵ es oxo, halógeno, -CN, -CF₃, -OH, -NH₂, alquilo C₁ a C₅ no sustituido, heteroalquilo de 2 a 6 miembros no sustituido. En algunas modalidades, R⁴ no es F. En algunas modalidades, R⁴ no es halógeno. En algunas modalidades, R⁴ es -CF₃,

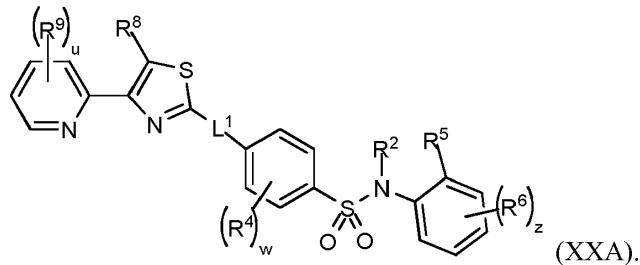
5 -OH, -NH₂, alquilo C¹ a C₅ R₂₅-sustituido o no sustituido o heteroalquilo de 2 a 6 miembros R²⁵-sustituido o no sustituido, en donde R²⁵ es -CF₃, -OH, -NH₂, alquilo C¹ a C₅ no sustituido o heteroalquilo de 2 a 6 miembros no sustituido. En algunas modalidades, R⁴ es metilo, metoxi, -CF₃ u -OH. En algunas modalidades, R⁶ es halógeno, -CN, -CF₃, -OH, -NH₂, alquilo C¹ a C₅ R₃₁-sustituido o no sustituido o heteroalquilo de 2 a 6 miembros R³¹-sustituido o no sustituido, en donde R³¹ es oxo, halógeno, -CN, -CF₃, -OH, -NH₂, alquilo C¹ a C₅ no sustituido, heteroalquilo de 2 a 6 miembros no sustituido. En algunas modalidades, R⁶ es metoxi, etoxi, propoxi, Cl, F o CF₃. En algunas modalidades, R⁶ es metoxi, etoxi o propoxi. En algunas modalidades, R⁶ es metoxi. El símbolo z es un número entero de 0 a 4. En algunas modalidades, z es 0. En otras modalidades, z es uno. Donde z es uno, R⁶ puede unirse al anillo de fenilo en posición para con respecto al resto sulfonamida. En otras modalidades donde z es uno, R⁶ se une al anillo de fenilo en posición meta con respecto al resto sulfonamida.

10

15 En algunas modalidades, R⁸ es hidrógeno, halógeno, -CN, -OH, -NH₂, alquilo C¹ a C₅ R₃₇-sustituido o no sustituido o heteroalquilo de 2 a 6 miembros R³⁷-sustituido o no sustituido, en donde R³⁷ es oxo, halógeno, -CN, -CF₃, -OH, -NH₂, alquilo C¹ a C₅ no sustituido, heteroalquilo de 2 a 6 miembros no sustituido. En algunas modalidades, R⁸ es hidrógeno, metilo, etilo, propilo, -Cl, -F, metoxi, etoxi, propoxi. En algunas modalidades, R⁸ es hidrógeno, -F, metilo o metoxi. En algunas modalidades, R⁸ es hidrógeno.

20 En algunas modalidades, R⁹ es halógeno, -CN, -CF₃, -OH, -NH₂, alquilo C¹ a C₅ R₄₀-sustituido o no sustituido o heteroalquilo de 2 a 6 miembros R⁴⁰-sustituido o no sustituido, en donde R⁴⁰ es oxo, halógeno, -CN, -CF₃, -OH, -NH₂, alquilo C¹ a C₅ no sustituido, heteroalquilo de 2 a 6 miembros no sustituido. En algunas modalidades, R⁹ es metilo, etilo, propilo, -Cl, -F, -CF₃, metoxi, etoxi, propoxi. En algunas modalidades, R⁹ es -F, metilo o metoxi. El símbolo u es un número entero de 0 a 5. En algunas modalidades, u es 0. En otras modalidades, u es 1. En algunas modalidades, X¹ y X² son carbonos. En otras modalidades, X¹ es carbono y X² es nitrógeno.

25 30 En algunas modalidades, el compuesto tiene la fórmula:



40 En la Fórmula (XXA), L¹, R², R⁴, R⁵, R⁶, R⁸, R⁹, z, w y u son como se definió anteriormente. En algunas modalidades, w es 0. En otras modalidades, w es 1. R⁴ puede ser halógeno, -CN, -CF₃, -OH, -NH₂, alquilo C¹ a C₅ R₂₅-sustituido o no sustituido o heteroalquilo de 2 a 6 miembros R²⁵-sustituido o no sustituido, en donde R²⁵ es oxo, halógeno, -CN, -CF₃, -OH, -NH₂, alquilo C¹ a C₅ no sustituido o heteroalquilo de 2 a 6 miembros no sustituido. En algunas modalidades, R⁴ no es F. En algunas modalidades, R⁴ no es halógeno. En algunas modalidades, R⁴ es -CF₃, -OH, -NH₂, alquilo C¹ a C₅ R₂₅-sustituido o no sustituido o heteroalquilo de 2 a 6 miembros R²⁵-sustituido o no sustituido, en donde R²⁵ es -CF₃, -OH, -NH₂, alquilo C¹ a C₅ no sustituido o heteroalquilo de 2 a 6 miembros no sustituido. En algunas modalidades, R⁴ es metilo, metoxi, -CF₃ u -OH. Como se establece anteriormente en las Fórmulas (VA), (VIIA), (XIA) y (XVIIA) y (XVIB) anteriores, R² puede unirse con R⁵ para formar un heterocicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, R⁶-sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 14 miembros que incluye las estructuras de anillos fusionados) o heteroarilo sustituido (por ejemplo, R¹⁶-sustituido) o no sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 14 miembros que incluye estructuras de anillos fusionados). En algunas modalidades de la Fórmula (XXA), R² y R⁵ no se unen para formar un heterocicloalquilo sustituido o no sustituido o un heteroarilo sustituido o no sustituido. En algunas modalidades, R⁶ es halógeno, -CN, -CF₃, -OH, -NH₂, alquilo C¹ a C₅ R₃₁-sustituido o no sustituido o heteroalquilo de 2 a 6 miembros R³¹-sustituido o no sustituido, en donde R³¹ es oxo, halógeno, -CN, -CF₃, -OH, -NH₂, alquilo C¹ a C₅ no sustituido, heteroalquilo de 2 a 6 miembros no sustituido. En algunas modalidades, R⁶ es metoxi, etoxi, propoxi, Cl, F o CF₃. En algunas modalidades, R⁶ es metoxi, etoxi o propoxi. En algunas modalidades, R⁶ es metoxi. El símbolo z es un número entero de 0 a 4. En algunas modalidades, z es 0. En otras modalidades, z es uno. Donde z es uno, R⁶ puede unirse al anillo de fenilo en posición para con respecto al resto sulfonamida. En otras modalidades donde z es uno, R⁶ se une al anillo de fenilo en posición meta con respecto al resto sulfonamida.

55

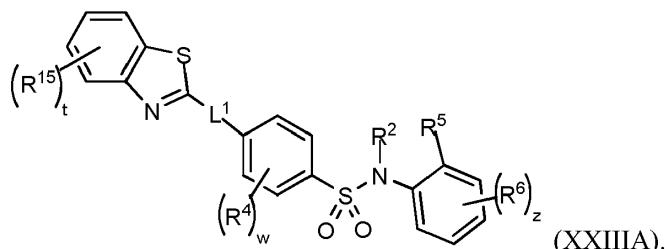
60 65 En algunas modalidades, R⁵ es hidrógeno, halógeno, -CN, -CF₃, -OH, -NH₂, alquilo C¹ a C₅ R₂₈-sustituido o no sustituido o heteroalquilo de 2 a 6 miembros R²⁸-sustituido o no sustituido, en donde R²⁸ es oxo, halógeno, -CN, -CF₃, -OH, -NH₂, alquilo C¹ a C₅ no sustituido, heteroalquilo de 2 a 6 miembros no sustituido. En algunas modalidades, R⁵ es metoxi, etoxi, propoxi, Cl, F o CF₃. En algunas modalidades, R⁵ es metoxi, etoxi o propoxi. En algunas modalidades, R⁵ es metoxi.

En algunas modalidades, R⁸ es hidrógeno, halógeno, -CN, -OH, -NH₂, alquilo C¹ a C₅ R₃₇-sustituido o no sustituido o heteroalquilo de 2 a 6 miembros R³⁷-sustituido o no sustituido, en donde R³⁷ es oxo, halógeno, -CN, -CF₃, -OH, -NH₂, alquilo C¹ a C₅ no sustituido, heteroalquilo de 2 a 6 miembros no sustituido. En algunas modalidades, R⁸ es hidrógeno,

metilo, etilo, propilo, -Cl, -F, metoxi, etoxi, propoxi. En algunas modalidades, R⁸ es hidrógeno, -F, metilo o metoxi. En algunas modalidades, R⁸ es hidrógeno.

5 En algunas modalidades, R⁹ es halógeno, -CN, -CF₃, -OH, -NH₂, alquilo C¹ a C₅ R₄₀-sustituido o no sustituido o heteroalquilo de 2 a 6 miembros R⁴⁰-sustituido o no sustituido, en donde R⁴⁰ es oxo, halógeno, -CN, -CF₃, -OH, -NH₂, alquilo C₁ a C₅ no sustituido, heteroalquilo de 2 a 6 miembros no sustituido. En algunas modalidades, R⁹ es metilo, etilo, propilo, -Cl, -F, -CF₃, metoxi, etoxi, propoxi. En algunas modalidades, R⁹ es -F, metilo o metoxi. El símbolo u es un número entero de 0 a 5. En algunas modalidades, u es 0. En otras modalidades, u es 1. En algunas modalidades, X¹ y X² son carbonos. En otras modalidades, X¹ es carbono y X² es nitrógeno.

10 10 En algunas modalidades, el compuesto tiene la fórmula:



25 En la Fórmula (XXIIIA), R², R⁴, R⁵, R⁶, w y z son como se definió anteriormente. En algunas modalidades, w es 0. En otras modalidades, w es 1. En algunas modalidades, L¹ es -NH-C(O)-. R⁴ puede ser halógeno, -CN, -CF₃, -OH, -NH₂, alquilo C¹ a C₅ R₂₅-sustituido o no sustituido o heteroalquilo de 2 a 6 miembros R²⁵-sustituido o no sustituido, en donde R²⁵ es oxo, halógeno, -CN, -CF₃, -OH, -NH₂, alquilo C₁ a C₅ no sustituido o heteroalquilo de 2 a 6 miembros no sustituido. En algunas modalidades, R⁴ no es F. En algunas modalidades, R⁴ no es halógeno. En algunas modalidades, R⁴ es -CF₃, -OH, -NH₂, alquilo C¹ a C₅ R₂₅-sustituido o no sustituido o heteroalquilo de 2 a 6 miembros R²⁵-sustituido o no sustituido, en donde R²⁵ es -CF₃, -OH, -NH₂, alquilo C₁ a C₅ no sustituido o heteroalquilo de 2 a 6 miembros no sustituido. En algunas modalidades, R⁴ es metilo, metoxi, -CF₃ u -OH.

30 30 El símbolo t es un número entero de 0 a 4. Como se establece anteriormente en las Fórmulas (VA), (VIIIA), (XIA), (XVIIIA) y (XXA) arriba, R² puede unirse con R⁵ para formar un heterocicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, R⁶-sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 14 miembros que incluye las estructuras de anillos fusionados) o heteroarilo sustituido (por ejemplo, R¹⁶-sustituido) o no sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 14 miembros que incluye estructuras de anillos fusionados). En algunas modalidades de la Fórmula (XXIIIA), R² y R⁵ no se unen para formar un heterocicloalquilo sustituido o no sustituido o un heteroarilo sustituido o no sustituido. En algunas modalidades, R² es hidrógeno o alquilo no sustituido (por ejemplo, alquilo C₁ a C₁₀). En algunas modalidades, R² es hidrógeno. En algunas modalidades, R² es alquilo C¹ a C₅ no sustituido. En algunas modalidades, R² es metilo. En algunas modalidades, R² es metilo, etilo, propilo, butilo terciario, metileno ciclopropilo (-CH₂-ciclopropilo), metoxi, etoxi, propoxi, butoxi o -CF₃. En algunas modalidades, R⁶ es halógeno, -CN, -CF₃, -OH, -NH₂, alquilo C¹ a C₅ R₃₁-sustituido o no sustituido o heteroalquilo de 2 a 6 miembros R³¹-sustituido o no sustituido, en donde R³¹ es oxo, halógeno, -CN, -CF₃, -OH, -NH₂, alquilo C₁ a C₅ no sustituido, heteroalquilo de 2 a 6 miembros no sustituido. En algunas modalidades, R⁶ es metoxi, etoxi, propoxi, Cl, F o CF₃. En algunas modalidades, R⁶ es metoxi, etoxi o propoxi. En algunas modalidades, R⁶ es metoxi. El símbolo z es un número entero de 0 a 4. En algunas modalidades, z es 0. En otras modalidades, z es uno. Donde z es uno, R⁶ puede unirse al anillo de fenilo en posición para con respecto al resto sulfonamida. En otras modalidades donde z es uno, R⁶ se une al anillo de fenilo en posición meta con respecto al resto sulfonamida.

55 55 R¹⁵ es independientemente halógeno, -CN, -CF₃, -NR^{15A}-C(O)R^{15B}, -NR^{15A}-C(O)-OR^{15B}, -C(O)NR^{15A}R^{15B}, -NR^{15A}S(O)R^{15B}, -S(O)N(R^{15A})(R^{15B}), -SR^{15A}, -S(O)R^{15B}, -S(O)R^{15B}, -NR^{15A}R^{15B}, -OR^{15A}, -C(O)R^{15B}, alquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, alquilo C₁ a C₂₀ sustituido o no sustituido), heteroalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 20 miembros sustituido o no sustituido), cicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, cicloalquilo C₃ a C₁₄ que incluye estructuras de anillos fusionados), heterocicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 14 miembros que incluye estructuras de anillos fusionados), arilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, un arilo C₆ a C₁₄ que incluye estructuras de anillos fusionados), o heteroarilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 14 miembros que incluye estructuras de anillos fusionados).

60 60 R^{15A} y R^{15B} son independientemente hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, alquilo C₁ a C₂₀ sustituido o no sustituido), heteroalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 20 miembros sustituido o no sustituido), cicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, cicloalquilo C₃ a C₁₄ que incluye estructuras de anillos fusionados), heterocicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 14 miembros que incluye estructuras de anillos fusionados), arilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, un arilo C₆ a C₁₄ que incluye estructuras de anillos fusionados), o heteroarilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 14 miembros que incluye estructuras de anillos fusionados).

65 65 En algunas modalidades, donde R¹⁵, R^{15A} y R^{15B} son sustituyentes sustituidos, R¹⁵, R^{15A} y R¹⁵ se sustituyen independientemente con R⁵⁸. Por ejemplo, en algunas modalidades, R¹⁵, R^{15A} y R^{15B} son independientemente alquilo R⁵⁸-.

sustituido o no sustituido (por ejemplo, alquilo C₁ a C₂₀ sustituido o no sustituido), heteroalquilo R⁵⁸-sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 20 miembros sustituido o no sustituido), cicloalquilo R⁵⁸-sustituido o no sustituido (por ejemplo, cicloalquilo C₃ a C₁₄ que incluye estructuras de anillos fusionados), heterocicloalquilo R⁵⁸-

5 fusionados), arilo R^{58} -sustituido o no sustituido (por ejemplo, un arilo C₆ a C₁₄ que incluye estructuras de anillos fusionados), o heteroarilo R^{58} -sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 14 miembros que incluye estructuras de anillos fusionados).

10 R⁵⁸ es independientemente oxo (donde se permite de acuerdo con las reglas de valencia), halógeno, -CN, -CF₃, -NR^{58A}-C(O)R^{58B}, -NR^{58A}-C(O)-OR^{58B}, -C(O)NR^{58A}R^{58B}, -NR^{58A}S(O)R^{58B}, -S(O)N(R^{58A})(R^{58B}), -SR^{58A}, -S(O)R^{58B}, -S(O)R₂ R^{58B}, -NR^{58A}R^{58B}, -OR^{58A}, -C(O)R^{58B}, alquilo R⁵⁹-sustituido o no sustituido (por ejemplo, alquilo C₁ a C₂₀ sustituido o no sustituido), heteroalquilo R⁵⁹-sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 20 miembros sustituido o no sustituido), cicloalquilo R⁵⁹-sustituido o no sustituido (por ejemplo, cicloalquilo C₃ a C₁₄ que incluye estructuras de anillos fusionados), heterocicloalquilo R⁵⁹-sustituido o no sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 14 miembros que incluye estructuras de anillos fusionados), arilo R⁵⁹-sustituido o no sustituido (por ejemplo, un arilo C₆ a C₁₄ que incluye estructuras de anillos fusionados), o heteroarilo R⁵⁹-sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 14 miembros que incluye estructuras de anillos fusionados).

20 R^{58A} y R^{58B} son independientemente hidrógeno, alquilo R⁵⁹-sustituido o no sustituido (por ejemplo, alquilo C₁ a C₂₀ sustituido o no sustituido), heteroalquilo R⁵⁹-sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 20 miembros sustituido o no sustituido), cicloalquilo R⁵⁹-sustituido o no sustituido (por ejemplo, cicloalquilo C₃ a C₁₄ que incluye estructuras de anillos fusionados), heterocicloalquilo R⁵⁹-sustituido o no sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 14 miembros que incluye estructuras de anillos fusionados), arilo R⁵⁹-sustituido o no sustituido (por ejemplo, un arilo C₆ a C₁₄ que incluye estructuras de anillos fusionados), o heteroarilo R⁵⁹-sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 14 miembros que incluye estructuras de anillos fusionados).

25

30 R⁵⁹ es independientemente oxo (donde se permite de acuerdo con las reglas de valencia), halógeno, -CN, -CF₃, -NR^{59A}-C(O)R^{59B}, -NR^{59A}-C(O)-OR^{59B}, -C(O)NR^{59A}R^{59B}, -NR^{59A}S(O)R^{59B}, -S(O)N(R^{59A})(R^{59B}), -SR^{59A}, -S(O)R^{59B}, -S(O)R^{59B}, -NR^{59A}R^{59B}, -OR^{59A}, -C(O)R^{59B}, alquilo R⁶⁰-sustituido o no sustituido (por ejemplo, alquilo C₁ a C₂₀ sustituido o no sustituido), heteroalquilo R⁶⁰-sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 20 miembros sustituido o no sustituido), cicloalquilo R⁶⁰-sustituido o no sustituido (por ejemplo, C₃ a C₁₄ cicloalquilo que incluye estructuras de anillos fusionados), heterocicloalquilo R⁶⁰-sustituido o no sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 14 miembros que incluye estructuras de anillos fusionados), arilo R⁶⁰-sustituido o no sustituido (por ejemplo, un C₆ a C₁₄ arilo que incluye estructuras de anillos fusionados), o heteroarilo R⁶⁰-sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 14 miembros que incluye estructuras de anillos fusionados).

35

40 R^{59A} y R^{59B} son independientemente hidrógeno, alquilo R^{60} -sustituido o no sustituido (por ejemplo, alquilo C₁ a C₂₀ sustituido o no sustituido), R^{60} -heteroalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroalquilo sustituido o no sustituido de 2 a 20 miembros), R^{60} -cicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, cicloalquilo C₃ a C₁₄ que incluye estructuras de anillos fusionados), R^{60} -heterocicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 14 miembros que incluye estructuras de anillos fusionados), R^{60} -arilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, un arilo C₆ a C₁₄ que incluye estructuras de anillos fusionados), o R^{60} -heteroarilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 14 miembros que incluye estructuras de anillos fusionados).

45 R⁶⁰ es independientemente oxo (donde se permite de acuerdo con las reglas de valencia), halógeno, -CN, -CF₃, -NR^{60A}-C(O)R^{60B}, -NR^{60A}-C(O)-OR^{60B}, -C(O)NR^{60A}R^{60B}, -NR^{60A}S(O)R^{60B}, -S(O)N(R^{60A}) (R^{60B}), -SR^{60A}, -S(O)R^{60B}, -S(O)R^{60B}, -NR^{60A}R^{60B}, -OR^{60A}, -C(O)R^{60B}, alquilo no sustituido (por ejemplo, alquilo C₁ a C₂₀ sustituido o no sustituido), heteroalquilo no sustituido (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 20 miembros sustituido o no sustituido), cicloalquilo no sustituido (por ejemplo, cicloalquilo C₃ a C₁₄ que incluye estructuras de anillos fusionados), heterocicloalquilo no sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 14 miembros que incluye estructuras de anillos fusionados), arilo no sustituido (por ejemplo, un arilo C₆ a C₁₄ que incluye estructuras de anillos fusionados), o heteroarilo no sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 14 miembros que incluye estructuras de anillos fusionados).

50

55 **R^{60A}** y **R^{60B}** son independientemente hidrógeno, alquilo no sustituido (por ejemplo, alquilo C₁ a C₂₀ sustituido o no sustituido), heteroalquilo no sustituido (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 20 miembros sustituido o no sustituido), cicloalquilo no sustituido (por ejemplo, cicloalquilo C₃ a C₁₄ que incluye estructuras de anillos fusionados), heterocicloalquilo no sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 14 miembros que incluye estructuras de anillos fusionados), arilo no sustituido (por ejemplo, un arilo C₆ a C₁₄ que incluye estructuras de anillos fusionados), o heteroarilo no sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 14 miembros que incluye estructuras de anillos fusionados).

60 En algunas modalidades, R^5 es hidrógeno, halógeno, -CN, -CF₃, -OH, -NH₂, alquilo C¹ a C₅ R₂₈-sustituido o no sustituido o heteroalquilo de 2 a 6 miembros R²⁸-sustituido o no sustituido, en donde R²⁸ es o xo, halógeno, -CN, -CF₃, -OH, -NH₂, alquilo C¹ a C₅ no sustituido, heteroalquilo de 2 a 6 miembros no sustituido. En algunas modalidades, R^5 es metoxi, etoxi, propoxi, Cl, F o CF₃. En algunas modalidades, R^5 es metoxi, etoxi o propoxi. En algunas modalidades, R^5 es metoxi.

En algunas modalidades, R^{15} es halógeno, -CN, -CF₃, -OH, -NH₂, alquilo C¹ a C₅ R₅₈-sustituido o no sustituido o heteroalquilo de 2 a 6 miembros R⁵⁸-sustituido o no sustituido, en donde R⁵⁸ es oxo, halógeno, -CN, -CF₃, -OH, -NH₂, alquilo C¹ a C₅ no sustituido, heteroalquilo de 2 a 6 miembros no sustituido. En algunas modalidades, R¹⁵ es metilo, etilo, propilo, -Cl, -F, -CF₃, metoxi, etoxi, propoxi. En algunas modalidades, R¹⁵ es -F, metilo o metoxi. En algunas modalidades, t es 0. En otras modalidades, t es uno.

En algunas modalidades, cada grupo sustituido descrito anteriormente en los compuestos de Fórmulas (VA) a (XIA), (XVIIA) a (XXA) y (XXIIIA) se sustituye con al menos un grupo sustituyente. Más específicamente, en algunas modalidades, cada alquilo sustituido, heteroalquilo sustituido, cicloalquilo sustituido, heterocicloalquilo sustituido, arilo sustituido y/o heteroarilo sustituido descritos anteriormente en los compuestos de Fórmulas (VA) a (XIA), (XVIIA) a (XXA) y (XXIIIA) se sustituyen con al menos un grupo sustituyente. En otras modalidades, al menos uno o todos estos grupos se sustituyen con al menos un grupo sustituyente limitado por el tamaño. Alternativamente, al menos uno o todos estos grupos se sustituyen con al menos un grupo sustituyente inferior.

En otras modalidades de los compuestos de Fórmulas (VA) a (XIA), (XVIIA) a (XXA) y (XXIIIA), cada alquilo sustituido o no sustituido es un alquilo C₁-C₂₀ sustituido o no sustituido, cada heteroalquilo sustituido o no sustituido es un heteroalquilo sustituido o no sustituido de 2 a 20 miembros, cada cicloalquilo sustituido o no sustituido es un cicloalquilo C₃-C₈ sustituido o no sustituido, y/o cada heterocicloalquilo sustituido o no sustituido es un heterocicloalquilo sustituido o no sustituido de 3 a 8 miembros.

En algunas modalidades, cada alquilo sustituido o no sustituido es un alquilo C₁-C₈ sustituido o no sustituido, cada heteroalquilo sustituido o no sustituido es un heteroalquilo sustituido o no sustituido de 2 a 8 miembros, cada cicloalquilo sustituido o no sustituido es un cicloalquilo C₅-C₇ sustituido o no sustituido, y/o cada heterocicloalquilo sustituido o no sustituido es un heterocicloalquilo sustituido o no sustituido de 5 a 7 miembros.

En otra modalidad, los compuestos útiles en los métodos sin tratamiento, las composiciones farmacéuticas y los compuestos para su uso descritos en la presente descripción incluyen uno cualquiera o todos los compuestos expuestos en la Tabla 1 y la Tabla 2 que caen dentro del alcance de la fórmula (VA). En otra modalidad, los compuestos útiles en los métodos sin tratamiento, las composiciones farmacéuticas y los compuestos para su uso descritos en la presente descripción incluyen uno cualquiera o todos los compuestos expuestos en la Tabla 1 que caen dentro del alcance de la fórmula (VA). En otra modalidad, los compuestos útiles en los métodos sin tratamiento, las composiciones farmacéuticas y los compuestos para su uso descritos en la presente descripción incluyen uno cualquiera o todos los compuestos expuestos en la Tabla 2 que caen dentro del alcance de la fórmula (VA). En otra modalidad, los compuestos útiles en los métodos sin tratamiento, las composiciones farmacéuticas y los compuestos para su uso descritos en la presente descripción incluyen uno cualquiera o todos los compuestos expuestos en los Ejemplos 2 a 7, 11 a 17, 19 a 26, 29, 31 a 37, 43 a 47, 53 y 60. En algunas modalidades relacionadas, los compuestos útiles en los métodos sin tratamiento, las composiciones farmacéuticas y los compuestos para su uso descritos en la presente descripción no incluyen los compuestos expuestos en el Ejemplo 62.

III. Métodos

En un aspecto, se proporciona un método para reducir un efecto mediado por Wnt sobre una célula, con la condición de que el método no es un método para el tratamiento del cuerpo humano o animal mediante cirugía. El método incluye poner en contacto la célula con una cantidad eficaz de un compuesto como se expone en la presente descripción (por ejemplo, la Sección II anterior o los Ejemplos más abajo, tales como las Fórmulas (VA) a (XIA), (XVIIA) a (XXA) y (XXIIIA) y modalidades de estas). Por ejemplo, el método para reducir un efecto mediado por Wnt sobre una célula puede incluir poner en contacto la célula con una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (VA) como se definió anteriormente, lo que incluye modalidades de esta. Por lo tanto, cualquiera de las Fórmulas o modalidades de estas expuestas anteriormente puede aplicarse al método de reducción de un efecto mediado por Wnt sobre una célula. El efecto mediado por Wnt sobre una célula se reduce en relación con la cantidad de efecto mediado por Wnt sobre la célula en ausencia del compuesto.

En una modalidad, el efecto mediado por Wnt es un aumento en la degradación de Pygopus (con relación a la degradación de Pygopus en ausencia del compuesto), un aumento en la degradación de betacatenina no oncocénica (con relación a la degradación de betacatenina en ausencia del compuesto), una disminución en la degradación de axina (con relación a la degradación de axina en ausencia del compuesto), una disminución en la actividad de Myc (con relación a la actividad de Myc en ausencia del compuesto), una disminución en la actividad de CD44 (con relación a la actividad de CD44 en ausencia del compuesto), una disminución en la actividad de axina2 (con relación a la actividad de axina 2 en ausencia del compuesto), una disminución en la actividad de Bcl-9 (con relación a la actividad de Bcl-9 en ausencia del compuesto), y/o una disminución en la actividad de ciclina D (con relación a la actividad de ciclina D en ausencia del compuesto). Estos efectos mediados por Wnt pueden evaluarse mediante el uso de ensayos estándar conocidos en la técnica.

En otro aspecto, se proporciona un compuesto para su uso en el tratamiento del cáncer en un sujeto que lo necesita. El uso incluye administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto como se expone en la presente descripción (por ejemplo, la Sección II anterior o los Ejemplos más abajo, tales como las Fórmulas (VA) a (XIA), (XVIIA) a (XXA) y (XXIIIA) y modalidades de estas), o una sal aceptable farmacéuticamente de este. El compuesto puede administrarse,

5 optionalmente, con un excipiente aceptable farmacéuticamente. Por lo tanto, el compuesto puede administrarse como una composición farmacéutica como se expone más abajo. Por ejemplo, el compuesto para su uso en el tratamiento del cáncer puede someterse a un uso que incluye administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (VA) como se definió anteriormente, lo que incluye modalidades de este. Por lo tanto, cualquiera de las Fórmulas o modalidades de estas expuestas anteriormente puede aplicarse al compuesto para su uso en el tratamiento del cáncer.

10 En algunas modalidades, el cáncer es cáncer de colon, cáncer de mama, cáncer gástrico, cáncer de cerebro, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, linfoma, melanoma, cáncer de páncreas o cáncer de próstata. En alguna modalidad, el sujeto es un sujeto mamífero. En ciertas modalidades, el sujeto es un sujeto humano (por ejemplo, un paciente con cáncer). Además, el compuesto puede administrarse junto con otras terapias contra el cáncer conocidas, lo que incluye los compuestos quimioterapéuticos conocidos.

IV. Composiciones farmacéuticas

15 En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que incluye un excipiente aceptable farmacéuticamente y un compuesto como se expone en la presente descripción (por ejemplo, la Sección II anterior o los Ejemplos más abajo, tales como las Fórmulas (VA) a (XIA), (XVIIA) a (XXA) y (XXIIIA). En algunas modalidades, la composición farmacéutica incluye una cantidad eficaz terapéuticamente del compuesto. Los resultados terapéuticos deseados se describen anteriormente en la sección Métodos.

20 En algunas modalidades, la composición farmacéutica incluye un excipiente aceptable farmacéuticamente y un compuesto de Fórmula (VA) o modalidades de este. En otras modalidades, la composición farmacéutica incluye un excipiente aceptable farmacéuticamente y un compuesto de Fórmula (VIA) o modalidades de este. En otras modalidades, la composición farmacéutica incluye un excipiente aceptable farmacéuticamente y un compuesto de Fórmula (VIIA) o modalidades de este. En otras modalidades, la composición farmacéutica incluye un excipiente aceptable farmacéuticamente y un compuesto de Fórmula (VIIIA) o modalidades de este. En otras modalidades, la composición farmacéutica incluye un excipiente aceptable farmacéuticamente y un compuesto de Fórmula (IXA) o modalidades de este. En otras modalidades, la composición farmacéutica incluye un excipiente aceptable farmacéuticamente y un compuesto de Fórmula (XA) o modalidades de este. En otras modalidades, la composición farmacéutica incluye un excipiente aceptable farmacéuticamente y un compuesto de Fórmula (XIA) o modalidades de este.

25 30 Como se describió anteriormente, se proporcionan composiciones farmacéuticas que incluyen el compuesto y el excipiente aceptable farmacéuticamente, por ejemplo, en mezcla con un excipiente aceptable farmacéuticamente. Un experto en la técnica reconocerá que las composiciones farmacéuticas pueden incluir las sales aceptables farmacéuticamente de los compuestos descritos en la presente descripción (por ejemplo, en la Sección II).

35 40 En aplicaciones terapéuticas y/o diagnósticas, los compuestos de la invención pueden formularse para una variedad de modos de administración, lo que incluye la administración sistémica y tópica o localizada. Las técnicas y formulaciones se encuentran generalmente en Remington: The Science and Practice of Pharmacy (20a ed.) Lippincott Williams & Wilkins (2000).

45 Los compuestos descritos en la presente descripción son eficaces en un amplio intervalo de dosificación. La dosificación exacta dependerá de la vía de administración, la forma en que se administra el compuesto, el sujeto a tratar, el peso corporal del sujeto a tratar y la preferencia y experiencia del médico tratante.

50 55 Las sales aceptables farmacéuticamente son generalmente bien conocidas por los expertos en la técnica, y pueden incluir, a manera de ejemplo, pero sin limitación, acetato, bencenosulfonato, besilato, benzoato, bicarbonato, bitartrato, bromuro, edetato de calcio, carnsilato, carbonato, citrato, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicollillarsanilato, hexilresorcinato, hidrabamina, hidrobromuro, hidrocloruro, hidroxinaftoato, yoduro, isetonato, lactato, lactobionato, malato, mandelato, mesilato, mucato, napsilato, nitrato, pamoato (embonato), pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, salicilato, esteárate, subacetato, succinato, sulfato, tanato, tartrato o teoclato. Pueden encontrarse otras sales aceptables farmacéuticamente en, por ejemplo, Remington: The Science and Practice of Pharmacy (20a ed.) Lippincott Williams & Wilkins (2000). Las sales aceptables farmacéuticamente preferidas incluyen, por ejemplo, acetato, benzoato, bromuro, carbonato, citrato, gluconato, bromhidrato, clorhidrato, maleato, mesilato, napsilato, pamoato (embonato), fosfato, salicilato, succinato, sulfato o tartrato.

60 65 En dependencia de las afecciones específicas a tratar, dichos agentes pueden formularse en formas de dosificación líquidas o sólidas y administrarse sistémicamente o localmente. Los agentes pueden suministrarse, por ejemplo, en una forma de liberación lenta temporizada o sostenida, como se conoce por los expertos en la técnica. Las técnicas para formulación y administración pueden encontrarse en Remington: The Science and Practice of Pharmacy (20a ed.) Lippincott Williams & Wilkins (2000). Las rutas adecuadas pueden incluir administración oral, bucal, por inhalación, sublingual, rectal, transdérmica, vaginal, transmucosa, nasal o intestinal; suministro parenteral, lo que incluye inyecciones intramusculares, subcutáneas, intramedulares, así como también inyecciones intratecales, intraventriculares directas, intravenosas, intraarticulares, intraesternal, intraspinovial, intrahepática, intralesional, intracranial, intraperitoneal, intranasal o intraocular u otros modos de suministro.

65

- Para la inyección, los agentes de la invención pueden formularse y diluirse en soluciones acuosas, tales como en tampones fisiológicamente compatibles tales como solución de Hanks, solución de Ringer, o tampón de solución salina fisiológica. Para dicha administración transmucosa, se usan penetrantes adecuados en la formulación para la barrera que se penetra. Dichos penetrantes generalmente se conocen en la técnica.
- 5 El uso de portadores inertes aceptables farmacéuticamente para formular los compuestos descritos en la presente descripción para la práctica de la invención en dosis adecuadas para administración sistémica está dentro del alcance de la invención. Con la elección adecuada del portador y la práctica de fabricación adecuada, las composiciones de la presente invención, en particular las formuladas como soluciones, pueden administrarse por vía parenteral, tal como por inyección intravenosa. Los compuestos pueden formularse fácilmente mediante el uso de portadores aceptables farmacéuticamente bien conocidos en la técnica en dosificaciones adecuadas para la administración oral. Dichos portadores permiten que los compuestos de la invención se formulen como comprimidos, cápsulas, líquidos, geles, jarabes, semilíquidos, suspensiones y similares, para la ingestión oral por un sujeto (por ejemplo, paciente) a tratar.
- 10 Para la administración nasal o por inhalación, los agentes de la invención pueden formularse, además, mediante métodos conocidos por los expertos en la técnica, y pueden incluir, por ejemplo, pero sin limitación, ejemplos de sustancias solubilizantes, diluyentes o dispersantes tales como, solución salina, conservantes, tales como alcohol bencílico, promotores de absorción y fluorocarbonos.
- 15 Para la administración nasal o por inhalación, los agentes de la invención pueden formularse, además, mediante métodos conocidos por los expertos en la técnica, y pueden incluir, por ejemplo, pero sin limitación, ejemplos de sustancias solubilizantes, diluyentes o dispersantes tales como, solución salina, conservantes, tales como alcohol bencílico, promotores de absorción y fluorocarbonos.
- 20 Las composiciones farmacéuticas adecuadas para su uso en la presente invención incluyen las composiciones en donde los ingredientes activos se contienen en una cantidad eficaz para lograr su propósito pretendido. La determinación de las cantidades eficaces está bien dentro de la capacidad de los expertos en la técnica, especialmente a la luz de la descripción detallada que se proporciona en la presente descripción.
- 25 Además de los ingredientes activos, estas composiciones farmacéuticas pueden comprender portadores aceptables farmacéuticamente adecuados, que comprenden excipientes y auxiliares que facilitan el procesamiento de los compuestos activos en preparaciones que pueden usarse farmacéuticamente. Las preparaciones formuladas para la administración oral pueden estar en forma de comprimidos, grageas, cápsulas o soluciones.
- 30 Las preparaciones farmacéuticas para el uso oral pueden obtenerse mediante la combinación del compuesto activo con excipientes sólidos, opcionalmente la trituración de una mezcla resultante, y el procesamiento de la mezcla de gránulos, después de añadir los auxiliares adecuados, si se desea, para obtener los comprimidos o los núcleos de las grageas. Los excipientes adecuados incluyen, en particular, rellenos tales como azúcares, lo que incluye lactosa, sacarosa, manitol, o sorbitol; preparaciones de celulosa tales como, por ejemplo, almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de papa, gelatina, goma tragacanto, metilcelulosa, hidroxipropilmetylcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio (CMC) y/o polivinilpirrolidona (PVP: povidona). Si se desea, pueden añadirse agentes desintegrantes, tales como la polivinilpirrolidona reticulada, el agar, o el ácido algínico o una sal de estos tal como el alginato de sodio.
- 35 Se proporcionan núcleos de grageas con revestimientos adecuados. Para este propósito, pueden usarse soluciones concentradas de azúcar, que opcionalmente pueden contener goma arábiga, talco, polivinilpirrolidona, gel de carbopol, polietilenglicol (PEG) y/o dióxido de titanio, soluciones de laca y solventes orgánicos adecuados o mezclas de solventes. Pueden añadirse a los comprimidos o a los recubrimientos de las grageas tintes o pigmentos para la identificación o para caracterizar diferentes combinaciones de las dosis del compuesto activo.
- 40 Se proporcionan núcleos de grageas con revestimientos adecuados. Para este propósito, pueden usarse soluciones concentradas de azúcar, que opcionalmente pueden contener goma arábiga, talco, polivinilpirrolidona, gel de carbopol, polietilenglicol (PEG) y/o dióxido de titanio, soluciones de laca y solventes orgánicos adecuados o mezclas de solventes. Pueden añadirse a los comprimidos o a los recubrimientos de las grageas tintes o pigmentos para la identificación o para caracterizar diferentes combinaciones de las dosis del compuesto activo.
- 45 Las preparaciones farmacéuticas que pueden usarse por vía oral incluyen las cápsulas de ajuste a presión hechas de gelatina, así como también cápsulas blandas selladas hechas de gelatina y un plastificante, tal como glicerina o sorbitol. Las cápsulas de ajuste a presión pueden contener los ingredientes activos en una mezcla con relleno tal como lactosa, aglutinantes tales como almidones, y/o lubricantes tal como estearato de talco o magnesio y, opcionalmente, estabilizadores. En cápsulas blandas, los compuestos activos pueden disolverse o suspenderse en líquidos adecuados, tales como aceites grasos, parafina líquida, o polietilenglicoles líquidos (PEG). Además, pueden adicionarse los estabilizadores.
- 50 En dependencia de la afección en particular, o estado de enfermedad, a tratar o prevenir, pueden administrarse agentes terapéuticos adicionales, que se administran normalmente para tratar o prevenir esa afección, junto con los inhibidores de esta invención. Por ejemplo, los agentes quimioterapéuticos u otros agentes antiproliferativos pueden combinarse con los inhibidores de esta invención para tratar enfermedades proliferativas y el cáncer. Los ejemplos de agentes quimioterapéuticos conocidos incluyen, pero sin limitarse a, adriamicina, dexametasona, vincristina, ciclofosfamida, fluorouracilo, topotecán, taxol, interferones y derivados de platino.
- 55 Otros ejemplos de agentes con los que pueden combinarse los compuestos de esta invención incluyen, sin limitación, agentes antiinflamatorios tales como corticosteroides, bloqueadores de TNF, IL-1 RA, azatioprina, ciclofosfamida y sulfasalazina; agentes inmunomoduladores e inmunosupresores tales como ciclosporina, tacrolimus, rapamicina, micofenolato mofetilo, interferones, corticosteroides, ciclofosfamida, azatioprina y sulfasalazina; factores neurotróficos tales como inhibidores de acetilcolinesterasa, inhibidores de MAO, interferones, anticonvulsivantes, bloqueadores de canales iónicos, riluzol y agentes antiparkinsonianos; agentes para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares tales como betabloqueadores, inhibidores de la ACE, diuréticos, nitratos, bloqueadores de los canales de calcio y estatinas;

agentes para el tratamiento de enfermedades hepáticas tales como corticosteroides, colestiramina, interferones y agentes antivirales; agentes para el tratamiento de trastornos sanguíneos tales como corticosteroides, agentes antileucémicos y factores de crecimiento; agentes para el tratamiento de la diabetes, tales como insulina, análogos de insulina, inhibidores de alfa glucosidasa, biguanidas y sensibilizadores de insulina; y agentes para el tratamiento de trastornos de inmunodeficiencia tal como la gammaglobulina.

5 Esos agentes adicionales pueden administrarse separadamente, como parte de un régimen de dosis múltiples, de la composición. Alternativamente, esos agentes pueden ser parte de una forma de dosificación única, mezclada junto con el compuesto en una sola composición.

10 Las formas de dosificación (composiciones) adecuadas para la administración interna contienen de aproximadamente 1,0 miligramos a aproximadamente 5000 miligramos de ingrediente activo por unidad. En estas composiciones farmacéuticas, el ingrediente activo puede presentarse en una cantidad de aproximadamente 0,5 a 95 % en peso según el peso total de la composición. Otra convención para denotar la forma de dosificación es en mg por metro cuadrado (mg/m^2) de superficie corporal (BSA). Típicamente, un adulto tendrá aproximadamente 1,75 m^2 de BSA. Según el peso corporal del paciente, la dosis puede administrarse en una o más dosis varias veces al día o por semana. Pueden requerirse múltiples unidades de dosificación para lograr una cantidad eficaz terapéuticamente. Por ejemplo, si la forma de dosificación es de 1000 mg y el paciente pesa 40 kg, un comprimido o cápsula proporcionará una dosis de 25 mg por kg para ese paciente. Proporcionará una dosis de solo 12,5 mg/kg para un paciente de 80 kg.

15 20 A manera de orientación general, para los humanos, una dosis de tan poco como aproximadamente 1 miligramo (mg) por kilogramo (kg) de peso corporal y hasta aproximadamente 10 000 mg por kg de peso corporal es adecuada como una dosis eficaz terapéuticamente. Preferentemente, se usa de aproximadamente 5 mg/kg a aproximadamente 2500 mg/kg de peso corporal. Otras dosis preferidas varían entre 25 mg/kg a aproximadamente 1000 mg/kg de peso corporal. Sin 25 embargo, una dosis de entre aproximadamente 2 miligramos (mg) por kilogramo (kg) de peso corporal a aproximadamente 400 mg por kg de peso corporal también es adecuada para el tratamiento de algunos tipos de cáncer.

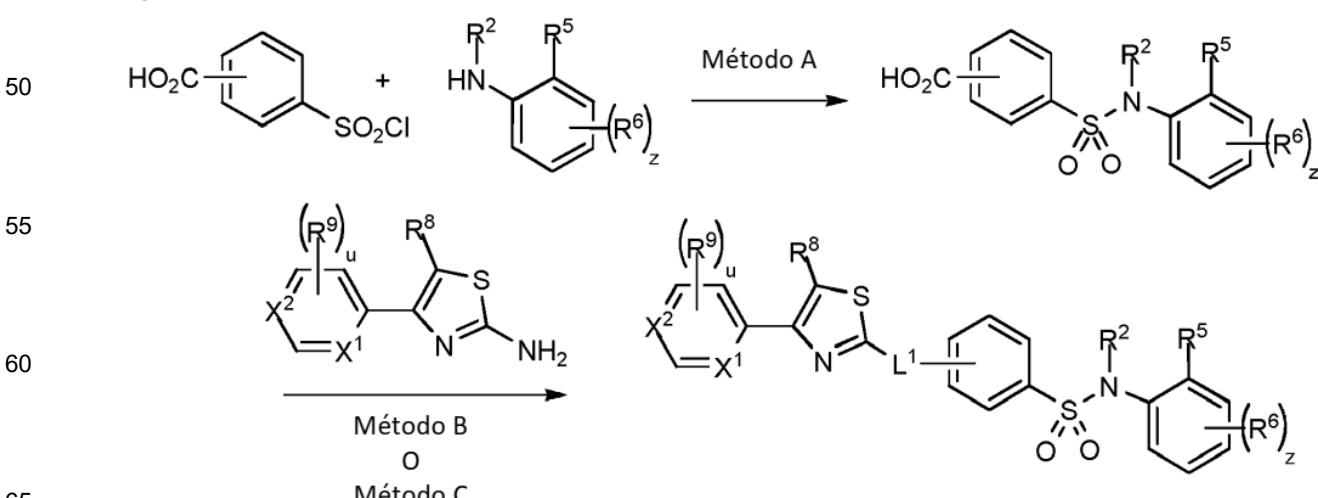
30 35 Por vía intravenosa, las tasas de administración más preferidas pueden variar de aproximadamente 1 a aproximadamente 1000 mg/kg/minuto durante una infusión a tasa constante. Una composición farmacéutica de la presente invención pueden administrarse en una dosis diaria única, o la dosis diaria total puede administrarse en dosis divididas de dos, tres o cuatro veces al día. La composición se administra generalmente en una o más dosis diariamente o de una a tres veces por semana.

35 V. Ejemplos

35 40 Los ejemplos siguientes pretenden ilustrar ciertas modalidades de la invención y no limitar el alcance de la invención. Además, se incluyen ejemplos de referencia con fines informativos.

40 45 Síntesis Ilustrativas. La síntesis de compuestos útiles para los métodos descritos en la presente descripción siguió generalmente rutas sintéticas conocidas en la técnica y/o descritas en la presente descripción. Mediante el uso de técnicas químicas conocidas en la técnica y las enseñanzas proporcionadas en la presente descripción, un experto en la técnica comprenderá de inmediato las rutas de síntesis apropiadas para los compuestos descritos en la presente descripción (por ejemplo, las Fórmulas y las modalidades descritas en la Sección II). Una ruta de síntesis ilustrativa se muestra más abajo en el Esquema 1.

45 Esquema 1



5

Esquema 1 (Método A). Una solución del ácido (1 equiv) en MeOH (10 vol) se enfrió a 0 °C y se añadió la amina (3 equiv). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora y 14 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró y se repartió entre EtOAc y solución de HCl 0,5 M. Los orgánicos se separaron y se secaron sobre MgSO₄. El sólido oscuro resultante se repartió entre Et₂O y solución de NaOH 0,5 M. La capa acuosa se separó y se acidificó hasta pH = 1 con HCl conc. La suspensión resultante se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. El sólido resultante se trituró con éter dietílico para proporcionar el ácido deseado.

10

Esquema 1 (Método B). A una solución del ácido (1,2 equiv), la amina (1 equiv) y HOEt (1,5 equiv) en DMF (5 vol) se añadió DIPEA (2,5 equiv) y EDC (1,5 equiv). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. La mezcla de reacción se concentró, se repartió entre EtOAc y solución de cloruro de litio al 5 %. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. El residuo oscuro resultante se purificó mediante cromatografía en columna.

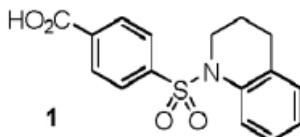
15

Esquema 1 (Método C). A una solución del ácido (1,2 equiv) y la amina (1 equiv) en DMF (5 vol) se le añadieron DIPEA (3 equiv) y pybop (1,5 equiv). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente o 40 °C durante 48-96 horas. La mezcla de reacción se concentró y se repartió entre EtOAc y solución de cloruro de litio al 5 %. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. El residuo oscuro resultante se purificó mediante cromatografía en columna.

20

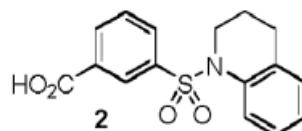
Los ácidos útiles en la síntesis de los compuestos descritos en la presente descripción se ejemplifican, pero no se limitan a, los ácidos que se muestran más abajo.

25



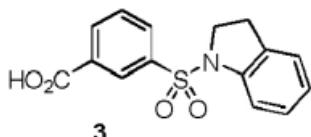
30

Ácido 4-(3,4-dihydroquinolin-1(2H)-ilsulfonil)benzoico

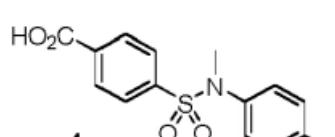


Ácido 3-(3,4-dihydroquinolin-1(2H)-ilsulfonil)benzoico

35



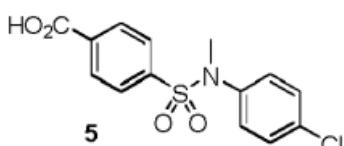
Ácido 3-(indolin-1-ilsulfonil)benzoico



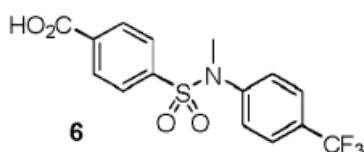
4-(N-(4-fluorofenil)-N-metilsulfamoil)benzoico

40

45



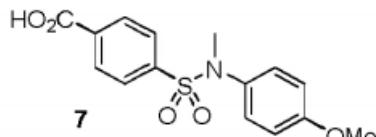
Ácido 4-(N-(4-chlorofenil)-N-metilsulfamoil)benzoico



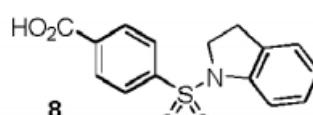
Ácido 4-(N-metil-N-(4-(trifluorometil)fenil)sulfamoil)benzoico

50

55

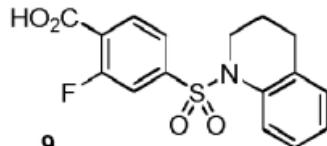


Ácido 4-(N-(4-metoxifenil)-N-metilsulfamoil)benzoico

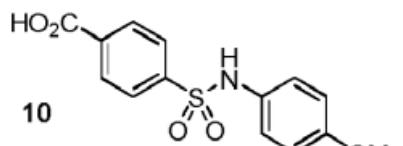


Ácido 4-(indolin-1-ilsulfonil)benzoico

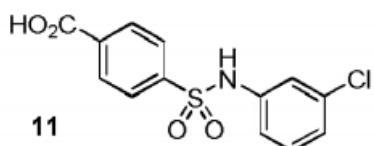
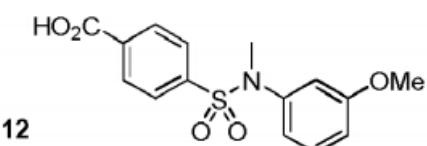
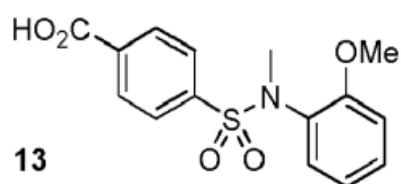
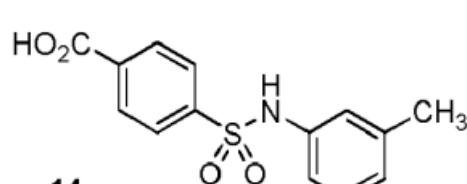
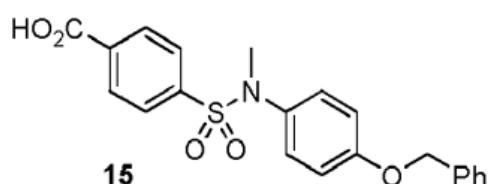
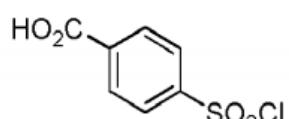
60



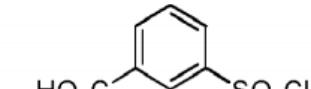
Ácido 4-(3,4-dihydroquinolin-1(2H)-ilsulfonil)-2-fluorobenzoico



Ácido 4-(N-(4-metoxifenil)sulfamoil)benzoico

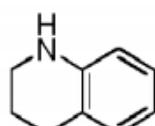
Ácido 4-(*N*-(3-clorofenil)sulfamoyl)benzoicoÁcido 4-(*N*-(3-metoxifenil)-*N*-metilsulfamoyl)benzoicoÁcido 4-(*N*-(2-metoxifenil)-*N*-metilsulfamoyl)benzoicoÁcido 4-(*N*-m-tolylsulfamoyl)benzoicoÁcido 4-(*N*-(4-(benciloxi)fenil)-*N*-metilsulfamoyl)benzoico

Ácido 4-(clorosulfonil)benzoico

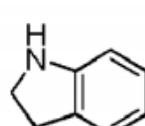


Ácido 3-(clorosulfonil)benzoico

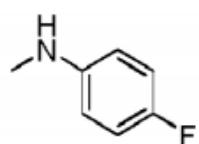
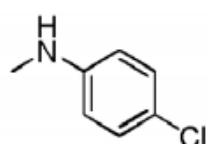
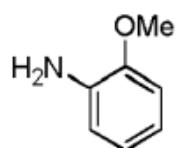
40 Las aminas útiles en la síntesis de los compuestos descritos en la presente descripción se ejemplifican por los compuestos que se muestran a continuación.



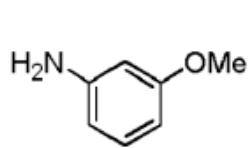
1,2,3,4-tetrahidroquinolina



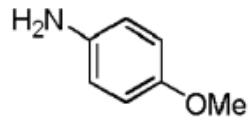
indolina

4-fluoro-*N*-metilanilina4-chloro-*N*-metilanilina

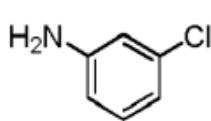
2-metoxianilina



3-metoxianilina



4-metoxianilina

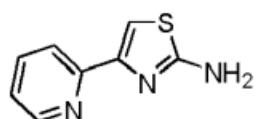
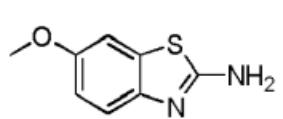
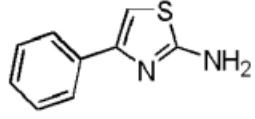
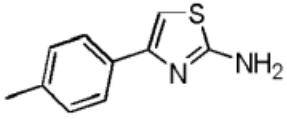


3-cloroanilina

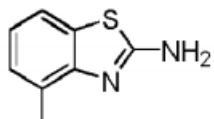
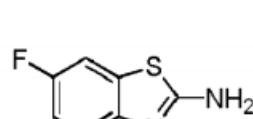
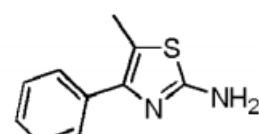
60

65

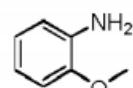
4-(piridin-2-il)tiazol-2-amina

4-*p*-toliltiazol-2-amina6-metoxibenzo[*d*]tiazol-2-amina

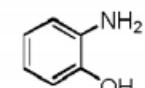
4-feniltiazol-2-amina

4-metilbenzo[*d*]tiazol-2-amina6-fluorobenzo[*d*]tiazol-2-amina

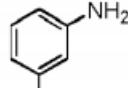
5-metil-4-feniltiazol-2-amina



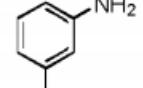
2-metoxianilina



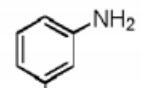
2-aminofenol



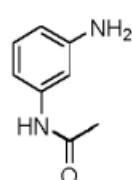
3-aminobenzonitrilo



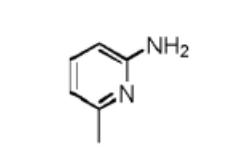
3-cloroanilina



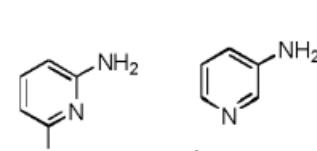
3-metoxianilina

*N*-(3-aminofenil)acetamida

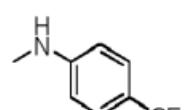
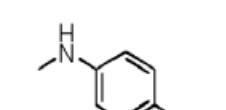
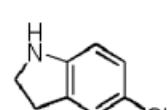
2-aminopiridin-3-ol



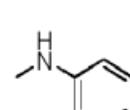
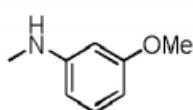
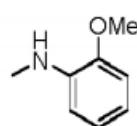
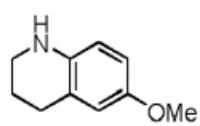
6-metilpiridin-2-amina



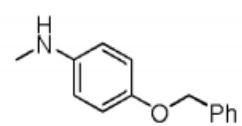
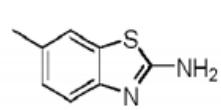
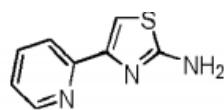
6-fluoropiridin-2-amina

*N*-metil-4-(trifluorometil)anilina4-metoxi-*N*-metilanilina

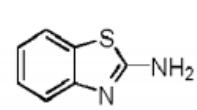
5-cloroindolina

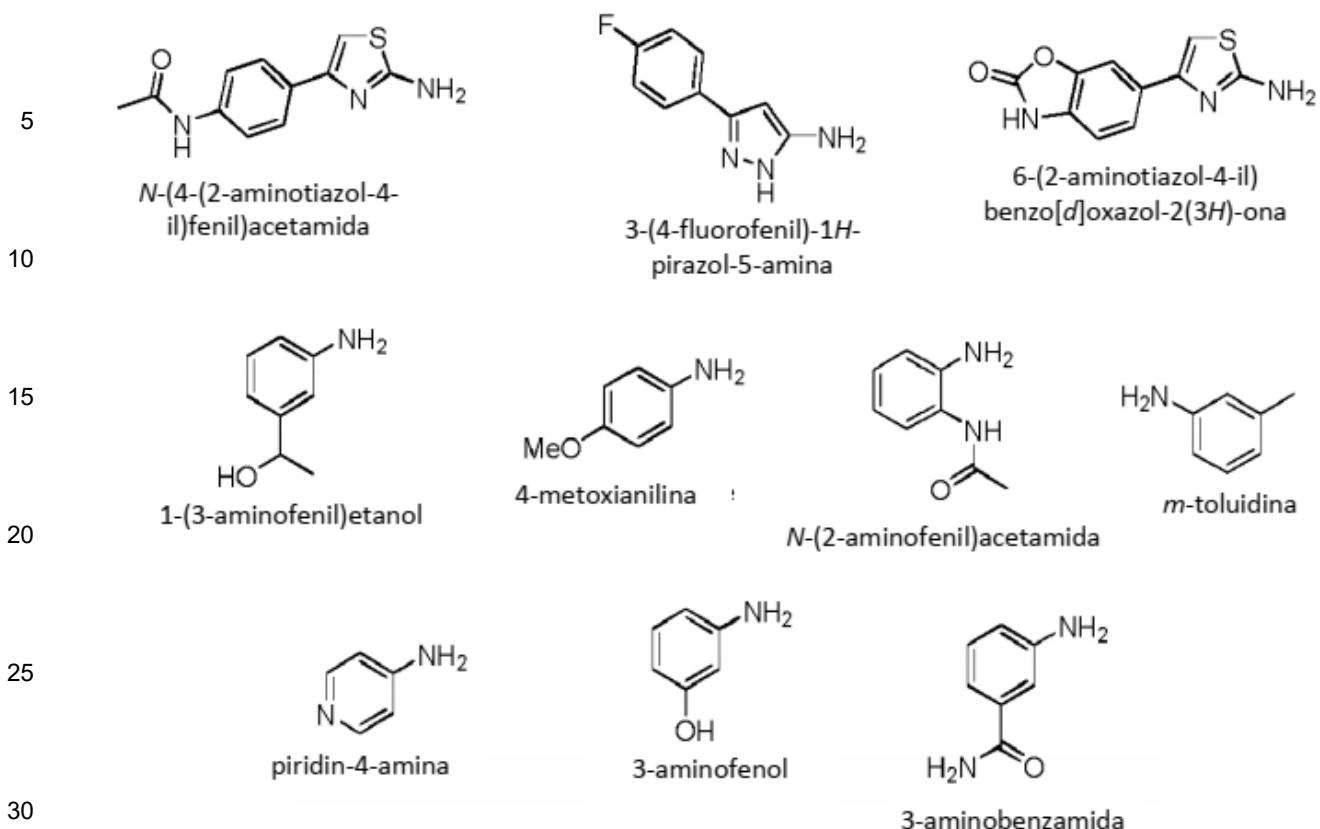
*N*-metilanilina3-metoxi-*N*-metilanilina2-metoxi-*N*-metilanilina

6-metoxi-1,2,3,4-tetrahydroquinolina

4-(benciloxi)-*N*-metilanilina6-metilbenzo[*d*]tiazol-2-amina

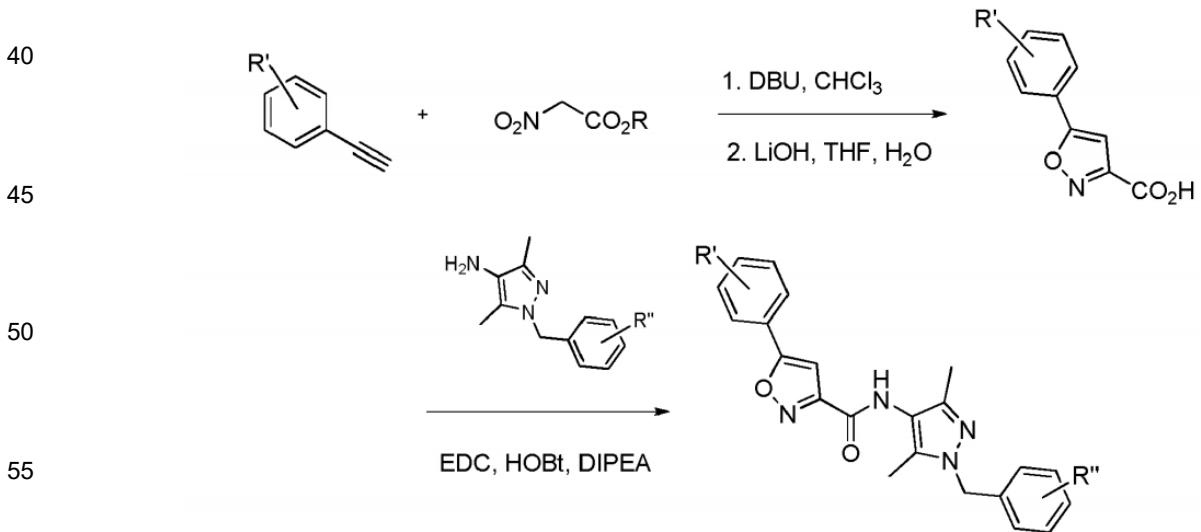
4-(piridin-2-il)tiazol-2-amina

benzo[*d*]tiazol-2-amina



La síntesis de compuestos que contienen isoxazol útiles en las composiciones y métodos descritos en la presente descripción puede seguir procedimientos sintéticos conocidos en la técnica y/o descritos en la presente descripción. Se proporciona una ruta sintética ilustrativa en el Esquema 2 siguiente.

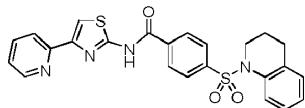
Esquema 2



60 Con referencia al Esquema 2, el fenilacetileno, sustituido opcionalmente con el sustituyente R', puede reaccionar con un éster de ácido nitroacético para proporcionar el isoxazol. Esta reacción de cicloadición [3+2] se cataliza por una base (por ejemplo, DBU) para formar el nitronato que después experimenta cicloadición. La eliminación del sustituyente R esterificado se cataliza convenientemente mediante LiOH y THF en agua para proporcionar el ácido fenilisoxazol. La reacción posterior del ácido fenilisoxazol con amina, en presencia de catalizadores adecuados (por ejemplo, EDC, HoBT y DIPEA) puede proporcionar isoxazoles útiles en las composiciones y métodos descritos en la presente descripción.

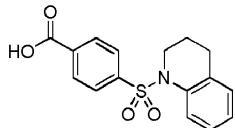
Ejemplo 1. 4-(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-ilsulfonil)-N-(4-(piridin-2-il)tiazol-2-il)benzamida.

5



Ácido 4-(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-ilsulfonil)benzoico (1).

10

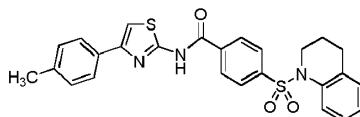


El ácido 4-(clorosulfonil)benzoico (0,5 g, 2,27 mmol) se trató con m-toluidina (729 mg, 6,8 mmol) mediante el uso del método A para dar ácido 4-(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-ilsulfonil)benzoico como un sólido blanquecino. Rendimiento: 310 mg (43 %). ¹H-NMR: 8,04 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,70 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,58 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,22 - 7,15 (m, 1H), 7,12 - 7,04 (m, 2H), 3,81 - 3,75 (m, 2H), 2,40 (t, 6,8 Hz, 2H), 1,62 - 1,53 (m, 2H).

El ácido 4-(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-ilsulfonil)benzoico (1) (400 mg, 1,26 mmol) se trató con 4-(piridin-2-il)tiazol-2-amina (290 mg, 1,64 mmol) mediante el uso del método C. El residuo se purificó mediante el uso de cromatografía ultrarrápida al eluir con EtOAc al 50-100 % en hexanos para dar 4-(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-ilsulfonil)-N-(4-(piridin-2-il)tiazol-2-il)benzamida como un sólido blanquecino. Rendimiento: 235 mg (39 %). ¹H-NMR: 8,63 - 8,60 (m, 1H), 8,21 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 8,00 (d, *J* = 8,0 Hz, 7,93 - 7,88 (m, 2H), 7,76 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,61 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,35 (ddd, *J* = 7,5, 5,0, 1,0 Hz, 1H), 7,24 - 7,19 (m, 1H), 7,14 - 7,08 (m, 2H), 3,84 - 3,79 (m, 2H), 2,93 (t, *J* = 8,5 Hz, 2H), 2,45 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H), 1,66 - 1,58 (m, 2H).

Ejemplo 2. 4-(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-ilsulfonil)-N-(4-p-toliltiazol-2-il)benzamida.

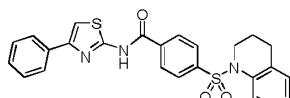
30



El ácido 4-(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-ilsulfonil)benzoico (1) (100 mg, 0,32 mmol) se trató con 4-p-toliltiazol-2-amina (50 mg, 0,26 mmol) mediante el uso del método B. El residuo se purificó mediante el uso de cromatografía ultrarrápida al eluir con EtOAc al 0-30 % en hexanos para dar 4-(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-ilsulfonil)-N-(4-p-toliltiazol-2-il)benzamida como un sólido amarillo. Rendimiento: 18 mg (14 %). ¹H-NMR: 8,21 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,83 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,75 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,61 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,27 - 7,19 (m, 3H), 7,14 - 7,08 (m, 2H), 3,84 - 3,80 (m, 2H), 2,45 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 1,66 - 1,59 (m, 2H).

40 Ejemplo 3. 4-(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-ilsulfonil)-N-(4-feniltiazol-2-il)benzamida.

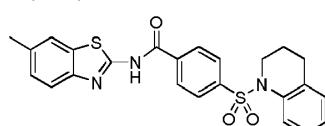
45



El ácido 4-(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-ilsulfonil)benzoico (1) (100 mg, 0,32 mmol) se trató con 4-feniltiazol-2-amina (43 mg, 0,24 mmol) mediante el uso del método B. El residuo se purificó mediante el uso de cromatografía ultrarrápida al eluir con EtOAc al 0-40 % en hexanos para dar 4-(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-ilsulfonil)-N-(4-feniltiazol-2-il)benzamida como un sólido blanco. Rendimiento: 43 mg, (37 %). ¹H-NMR: 8,21 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,95 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,78 - 7,73 (m, 3H), 7,62 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,47 - 7,42 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,36 - 7,32 (m, 1H), 7,24 - 7,08 (m, 3H), 3,84 - 3,80 (m, 2H), 2,45 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 1,66 - 1,59 (m, 2H).

Ejemplo 4. 4-(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-ilsulfonil)-N-(6-metilbenzo[d]tiazol-2-il)benzamida.

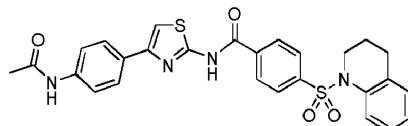
55



60 El ácido 4-(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-ilsulfonil)benzoico (1) (100 mg, 0,32 mmol) se trató con 6-metilbenzo[d]tiazol-2-amina (43 mg, 0,26 mmol) mediante el uso del método B. El residuo se purificó mediante el uso de cromatografía ultrarrápida al eluir con EtOAc al 0-30 % en hexanos para dar 4-(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-ilsulfonil)-N-(6-metilbenzo[d]tiazol-2-il)benzamida como un sólido blanco. Rendimiento: 34 mg (28 %). ¹H-NMR: 8,21 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,81 (s, 1H), 7,77 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,68 (br s, 1H), 7,61 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,29 (dd, *J* = 8,0, 1,0 Hz, 1H), 7,24 - 7,19 (m, 1H), 7,13 - 7,06 (m, 2H), 3,84 - 3,80 (m, 2H), 2,47 - 2,41 (m, 5H), 1,66 - 1,59 (m, 2H).

Ejemplo 5. N-(4-(4-acetamidofenil)tiazol-2-il)-4-(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-ilsulfonil)benzamida.

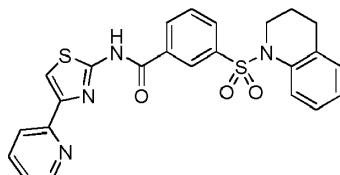
5



El ácido 4-(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-ilsulfonil)benzoico (1) (100 mg, 0,32 mmol) se trató con N-(4-(2-aminotiazol-4-il)fenil)acetamida (57 mg, 0,24 mmol) mediante el uso del método B. El residuo se purificó mediante el uso de cromatografía ultrarrápida al eluir con EtOAc al 0-60 % en hexanos para dar N-(4-(4-acetamidofenil)tiazol-2-il)-4-(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-ilsulfonil)benzamida como un sólido blanco. Rendimiento: 28 mg (22 %). ¹H-NMR: 10,02 (s, 1H), 8,20 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,86 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,75 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,67 - 7,58 (m, 4H), 7,24 - 7,18 (m, 1H), 7,14 - 7,08 (m, 2H), 3,84 - 3,80 (m, 2H), 2,45 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,06 (s, 3H), 1,66 - 1,59 (m, 2H).

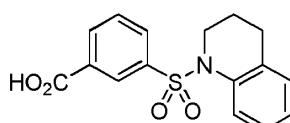
15 Ejemplo 6. 3-(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-ilsulfonil)-N-(4-(piridin-2-il)tiazol-2-il)benzamida.

20



Ácido 3-(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-ilsulfonil)benzoico (2).

25



30

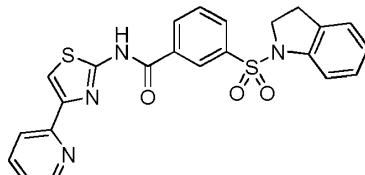
El ácido 3-(clorosulfonil)benzoico (0,5 g, 2,27 mmol) se trató con 1,2,3,4-tetrahidroquinolina (906 mg, 6,80 mmol) mediante el uso del método A para dar ácido 3-(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-sulfonil)benzoico como un sólido blanquecino. Rendimiento: 318 mg (44 %). ¹H-NMR: 8,17 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,06 - 8,04 (m, 1H), 7,80 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,68 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,61 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,24 - 7,18 (m, 1H), 7,15 - 7,05 (m, 2H), 3,80 - 3,76 (m, 2H), 2,40 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H), 1,61 - 1,54 (m, 2H).

35

El ácido 3-(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-ilsulfonil)benzoico (2) (100 mg, 0,32 mmol) se trató con 4-(piridin-2-il)tiazol-2-amina (47 mg, 0,26 mmol) mediante el uso del método C. El residuo se purificó mediante el uso de cromatografía ultrarrápida al eluir con EtOAc al 75-100 % en hexanos. El sólido resultante se trituró con éter dietílico para dar 3-(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-ilsulfonil)-N-(4-(piridin-2-il)tiazol-2-il)benzamida como un sólido blanquecino. Rendimiento: 36 mg (29 %). ¹H-NMR: 8,65 - 8,61 (m, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,42 - 8,35 (m, 1H), 8,03 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,95 - 7,88 (m, 2H), 7,75 - 7,68 (m, 2H), 7,64 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,39 - 7,32 (m, 1H), 7,25 - 7,18 (m, 1H), 7,12 - 7,05 (m, 2H), 3,88 - 3,81 (m, 2H), 2,44 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 1,68 - 1,60 (m, 2H).

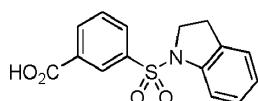
45 Ejemplo 7. 3-(indolin-1-ilsulfonil)-N-(4-(piridin-2-il)tiazol-2-il)benzamida

50



Ácido 3-(indolin-1-ilsulfonil)benzoico (3).

55



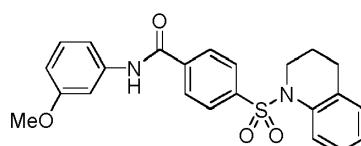
60

El ácido 3-(clorosulfonil)benzoico (2,0 g, 9,1 mmol) se trató con indolina (2,7 g, 22,7 mmol) mediante el uso del método A para dar ácido 3-(indolin-1-ilsulfonil)benzoico como un sólido púrpura claro. Rendimiento: 1,6 g (58 %). ¹H-NMR: 8,23 (t, *J* = 1,5 Hz, 1H), 8,19 (dt, *J* = 8,0, 1,5, 1,5 Hz, 1H), 8,04 (ddd, *J* = 8,0, 2,0, 1,0 Hz, 1H), 7,71 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,49 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,21 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,16 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,99 (dt, *J* = 7,5, 7,5, 1,0 Hz, 1H), 3,92 (t, *J* = 8,5 Hz, 2H), 2,90 (t, *J* = 8,5 Hz, 2H)

65

El ácido 3-(indolin-1-ilsulfonil)benzoico (3) (100 mg, 0,33 mmol) se trató con 4-(piridin-2-il)tiazol-2-amina (49 mg, 0,28 mmol) mediante el uso del método C. El residuo se purificó mediante el uso de cromatografía ultrarrápida al eluir con EtOAc al 75-100 % en hexanos. El sólido resultante se trituró con éter dietílico para dar 3-(indolin-1-ilsulfonil)-N-(4-(piridin-2-il)tiazol-2-il)benzamida como un sólido blanco. Rendimiento: 17 mg (13 %). ¹H-NMR: 8,65 - 8,61 (m, 1H), 8,60 - 8,58 (m, 1H), 8,38 (dt, *J* = 8,0, 1,0, 1,0 Hz, 1H), 8,05 - 7,99 (m, 2H), 7,95 - 7,88 (m, 2H), 7,74 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,53 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,38 - 7,33 (m, 1H), 7,22 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,16 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H) 6,99 (dt, *J* = 7,5, 7,5, 1,0 Hz, 1H), 4,03 (t, *J* = 8,5 Hz, 2H), 2,93 (t, *J* = 8,5 Hz, 2H).

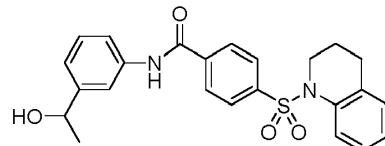
10 Ejemplo de referencia 8. 4-(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-ilsulfonil)-N-(3-metoxifenil)benzamida.



15

El ácido 4-(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-ilsulfonil)benzoico (1) (100 mg, 0,32 mmol) se trató con 3-metoxianilina (30 mg, 0,24 mmol) mediante el uso del método B. El residuo se purificó mediante el uso de cromatografía ultrarrápida al eluir con 0-30 % de EtOAc en hexanos. El sólido resultante se trituró con diclorometano/hexanos para dar 4-(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-ilsulfonil)-N-(3-metoxifenil)benzamida como un sólido blanco. Rendimiento: 13 mg (13 %). ¹H-NMR: 10,41 (s, 1H), 8,04 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,74 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,63 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,43 - 7,41 (m, 1H), 7,34 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,27 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,24 - 7,18 (m, 1H), 7,12 - 7,08 (m, 2H), 6,70 (ddd, *J* = 8,0, 2,5, 1,0 Hz, 1H), 3,85 - 3,79 (m, 2H), 2,45 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 1,67 - 1,59 (m, 2H).

25 Ejemplo de referencia 9. 4-(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-ilsulfonil)-N-(3-(1-hidroxietil)fenil)benzamida.

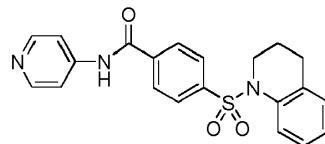


30

El ácido 4-(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-ilsulfonil)benzoico (1) (100 mg, 0,32 mmol) se trató con 1- (3-aminofenil)etanol (33 mg, 0,24 mmol) mediante el uso del método B. El residuo se purificó mediante el uso de cromatografía ultrarrápida al eluir con EtOAc al 0-40 % en hexanos. El sólido resultante se trituró con diclorometano/hexanos para dar 4-(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-ilsulfonil)-N-(3-(1-hidroxietil)fenil)benzamida como un sólido blanco. Rendimiento: 38 mg (36 %). ¹H-NMR: 10,42 (br s, 1H), 8,06 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,77 - 7,71 (m, 3H), 7,63 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,28 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,24 - 7,18 (m, 1H), 7,12 - 7,06 (m, 2H), 5,19 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 4,74 - 4,66 (m, 1H), 3,84 - 3,80 (m, 2H), 2,46 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 1,67 - 1,59 (m, 2H), 1,31 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H).

40

Ejemplo de referencia 10. 4-(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-ilsulfonil)-N-(piridin-4-il)benzamida.

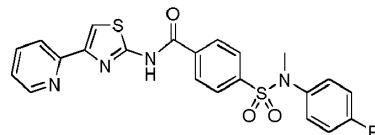


45

El ácido 4-(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-ilsulfonil)benzoico (1) (100 mg, 0,32 mmol) se trató con 4-aminopiridina (25 mg, 0,26 mmol) mediante el uso del método C. El residuo se purificó mediante el uso de cromatografía ultrarrápida al eluir con 10-50 EtOAc en diclorometano. El sólido resultante se trituró con diclorometano/hexanos para dar 4-(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-ilsulfonil)-N-(piridin-4-il)benzamida como un sólido blanco. Rendimiento: 41 mg (40 %). ¹H-NMR: 10,79 (s, 1H), 8,50 - 8,47 (m, 2H), 8,06 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,79 - 7,73 (m, 4H), 7,63 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,23 - 7,08 (m, 3H) 3,85 - 3,81 (m, 2H), 2,45 (t, *J* = 7,0, 2H), 1,67 - 1,59 (m, 2H).

55

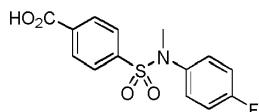
Ejemplo 11. 4-(N-(4-fluorofenil)-N-metilsulfamoil)-N-(4-(piridin-2-il)tiazol-2-il)benzamida.



60

Ácido 4-(N-(4-fluorofenil)-N-metilsulfamoil)benzoico (4).

65

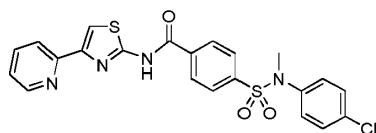


5

El ácido 4-(clorosulfonil)benzoico (0,5 g, 2,27 mmol) se trató con 4-fluoro-N-metilanilina (851 mg, 6,80 mmol) mediante el uso del método A para dar ácido 4-(N-(4-fluorofenil)-N-metilsulfamoilo)benzoico como un sólido blanco. Rendimiento: 534 mg (76 %). $^1\text{H-NMR}$: 8,10 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,62 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,23 - 7,11 (m, 4H), 3,15 (s, 3H).

- 10 El ácido 4-(N-(4-fluorofenil)-N-metilsulfamoilo)benzoico (4) (100 mg, 0,32 mmol) se trató con 4-(piridin-2-il)tiazol-2-amina (48 mg, 0,27 mmol) mediante el uso del método C. El residuo se purificó mediante el uso de cromatografía ultrarrápida al eluir con EtOAc. El sólido resultante se trituró con éter dietílico para dar 4-(N-(4-fluorofenil)-N-metilsulfamoilo)-N-(4-(piridin-2-il)tiazol-2-il)benzamida como un sólido amarillo. Rendimiento: 34 mg (27 %). $^1\text{H-NMR}$: 8,61 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 8,02 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,93 - 7,83 (m, 2H), 7,65 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,36 - 7,31 (m, 1H), 7,24 - 7,12 (m, 4H), 3,17 (s, 3H).

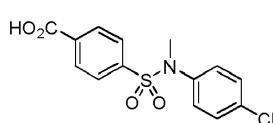
Ejemplo 12. 4-(N-(4-clorofenil)-N-metilsulfamoilo)-N-(4-(piridin-2-il)tiazol-2-il)benzamida.



20

Ácido 4-(N-(4-clorofenil)-N-metilsulfamoilo)benzoico (5).

25



30

El ácido 4-(clorosulfonil)benzoico (0,5 g, 2,27 mmol) se trató con 4-cloro-N-metilanilina (963 mg, 6,80 mmol) mediante el uso del método A para dar ácido 4-(N-(4-clorofenil)-N-metilsulfamoilo)benzoico como un sólido blanco. Rendimiento: 406 mg (55 %). $^1\text{H-NMR}$: 8,11 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,63 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,42 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,4 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 3,15 (s, 3H).

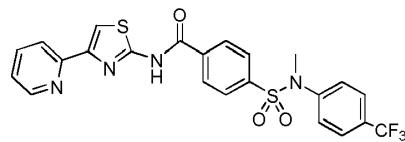
35

El ácido 4-(N-(4-clorofenil)-N-metilsulfamoilo)benzoico (5) (100 mg, 0,31 mmol) se trató con 4-(piridin-2-il)tiazol-2-amina (45 mg, 0,26 mmol) mediante el uso del método C. El residuo se purificó mediante el uso de cromatografía ultrarrápida al eluir con EtOAc. El sólido resultante se trituró con éter dietílico para dar 4-(N-(4-clorofenil)-N-metilsulfamoilo)-N-(4-(piridin-2-il)tiazol-2-il)benzamida como un sólido amarillo. Rendimiento: 18 mg (15 %). $^1\text{H-NMR}$: 8,64 - 8,61 (m, 1H), 8,29 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 8,02 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,95 - 7,87 (m, 2H), 7,68 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,46 - 7,41 (m, 2H), 7,35 (ddd, J = 7,5, 5,0, 1,0 Hz, 1H), 7,19 - 7,14 (m, 2H), 3,19 (s, 3H).

40

Ejemplo 13. 4-(N-metil-N-(4-(trifluorometil)fenil)sulfamoilo)-N-(4-(piridin-2-il)tiazol-2-il)benzamida.

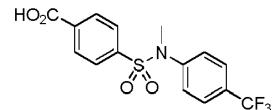
45



50

Ácido 4-(N-metil-N-(4-(trifluorometil)fenil)sulfamoilo)benzoico (6).

55



60

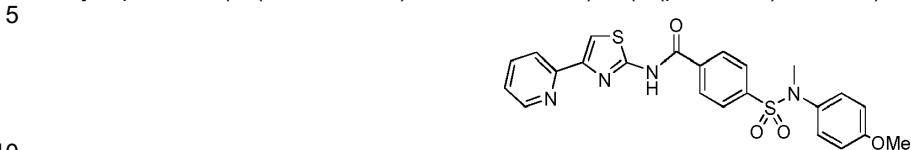
El ácido 4-(clorosulfonil)benzoico (0,5 g, 2,27 mmol) se trató con N-metil-4-(trifluorometil)anilina (1191 mg, 6,80 mmol) mediante el uso del método A para dar ácido 4-(N-metil-N-(4-(trifluorometil)fenil)sulfamoilo)benzoico como un sólido blanco. Rendimiento: 385 mg (47 %). $^1\text{H-NMR}$: 8,11 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,74 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,66 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,39 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 3,21 (s, 3H).

65

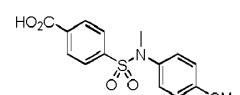
El ácido 4-(N-metil-N-(4-(trifluorometil)fenil)sulfamoilo)benzoico (6) (100 mg, 0,28 mmol) se trató con 4-(piridin-2-il)tiazol-2-amina (41 mg, 0,23 mmol) mediante el uso del método C. El residuo se purificó mediante el uso de cromatografía ultrarrápida al eluir con EtOAc. El sólido resultante se trituró con éter dietílico para dar 4-(N-metil-N-(4-(trifluorometil)fenil)sulfamoilo)-N-(4-(piridin-2-il)tiazol-2-il)benzamida como un sólido amarillo. Rendimiento: 42 mg (35 %). $^1\text{H-NMR}$: 8,60 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 8,02 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,89 (dt, J = 7,5, 7,5, 1,5 Hz, 1H), 7,84

(s, 1H), 7,75 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,68 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,41 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,33 (dd, J = 7,0, 5,0 Hz, 1H), 3,25 (s, 1H).

Ejemplo 14. 4-(N-(4-metoxifenil)-N-metilsulfamoil)-N-(4-(piridin-2-il)tiazol-2-il)benzamida.



Ácido 4-(N-(4-metoxifenil)-N-metilsulfamoil)benzoico (7).



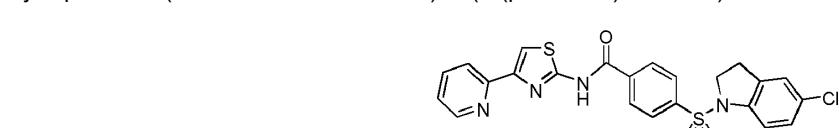
El ácido 4-(clorosulfonil)benzoico (0,5 g, 2,27 mmol) se trató con 4-metoxi-N-metilanilina (933 mg, 6,80 mmol) mediante el uso del método A para dar ácido 4-(N-(4-metoxifenil)-N-metilsulfamoil)benzoico como un sólido amarillo. Rendimiento: 617 mg (85 %). 1 H-NMR: 8,10 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,63 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,98 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,88 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,13 (s, 3H).

20

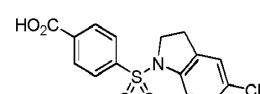
25

El ácido 4-(N-(4-metoxifenil)-N-metilsulfamoil)benzoico (7) (100 mg, 0,31 mmol) se trató con 4-(piridin-2-il)tiazol-2-amina (46 mg, 0,26 mmol) mediante el uso del método C. El residuo se purificó mediante el uso de cromatografía ultrarrápida al eluir con EtOAc. El sólido resultante se trituró con éter dietílico para dar 4-(N-(4-metoxifenil)-N-metilsulfamoil)-N-(4-(piridin-2-il)tiazol-2-il)benzamida como un sólido amarillo. Rendimiento: 39 mg (31 %). 1 H-NMR: 8,64 - 8,61 (m, 1H), 8,28 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 8,02 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,94 - 7,88 (m, 2H), 7,67 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,35 (ddd, J = 7,5, 5,0, 1,0 Hz, 1H), 7,03 - 6,99 (m, 2H), 6,91 - 6,88 (m, 2H), 3,75, s, 3H), 3,16 (s, 3H).

Ejemplo 15. 4-(5-cloroindolin-1-ilsulfonil)-N-(4-(piridin-2-il)tiazol-2-il)benzamida.



Ácido 4-(5-cloroindolin-1-ilsulfonil)benzoico (8)



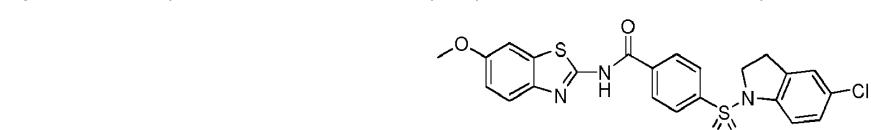
El ácido 3-(clorosulfonil)benzoico (1,0 g, 4,53 mmol) se trató con 5-cloroindolina (2,08 g, 13,60 mmol) mediante el uso del método A para dar ácido 3-(5-cloroindolin-1-ilsulfonil)benzoico como un sólido blanquecino. Rendimiento: 720 mg (47 %). 1 H-NMR: 8,09 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,93 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,48 - 7,43 (m, 1H), 7,27 - 7,23 (m, 2H), 3,97 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 2,91 (t, J = 8,5 Hz, 2H).

45

50

El ácido 3-(5-cloroindolin-1-ilsulfonil)benzoico (8) (100 mg, 0,30 mmol) se trató con 4-(piridin-2-il)tiazol-2-amina (44 mg, 0,25 mmol) en DMF (2 ml) mediante el uso del método C. El residuo se purificó mediante el uso de cromatografía ultrarrápida al eluir con EtOAc. El sólido resultante se trituró con éter dietílico para dar 4-(5-cloroindolin-1-ilsulfonil)-N-(4-(piridin-2-il)tiazol-2-il)benzamida como un sólido blanquecino. Rendimiento: 53 mg (43 %). 1 H-NMR: 8,63 - 8,59 (m, 1H), 8,25 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 8,02 - 7,86 (m, 5H), 7,49 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,34 (ddd, J = 7,5, 5,0, 1,0 Hz, 1H), 7,29 - 7,24 (m, 2H), 4,00 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 2,94 (t, J = 8,5 Hz, 2H)

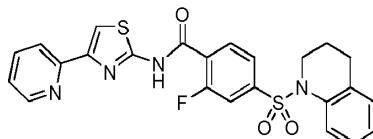
Ejemplo 16. 4-(5-cloroindolin-1-ilsulfonil)-N-(6-metoxibenzo[d]tiazol-2-il)benzamida.



El ácido 3-(5-cloroindolin-1-ilsulfonil)benzoico (8) (100 mg, 0,30 mmol) se trató con 4-(piridin-2-il)tiazol-2-amina (44 mg, 0,25 mmol) mediante el uso del método C. El residuo se purificó mediante el uso de cromatografía ultrarrápida al eluir con EtOAc al 0-50 % en hexanos. El sólido resultante se trituró con éter dietílico para dar 4-(5-cloroindolin-1-ilsulfonil)-N-(6-metoxibenzo[d]tiazol-2-il)benzamida como un sólido blanquecino. Rendimiento: 29 mg (24 %). 1 H-NMR: 8,24 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,98 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,68 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,29 - 7,24 (m, 2H), 7,06 (dd, J = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 4,04 - 3,96 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 2,94 (t, J = 8,5 Hz, 2H).

Ejemplo 17. 4-(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-ilsulfonil)-2-fluoro-N-(4-(piridin-2-il)tiazol-2-il)benzamida.

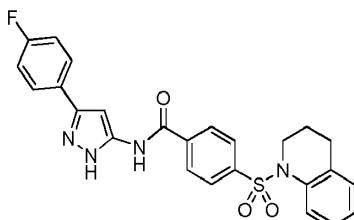
5



El ácido 4-(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-ilsulfonil)benzoico (9) (160 mg, 0,48 mmol) se trató con 4-(piridin-2-il)tiazol-2-amina (70 mg, 0,40 mmol) mediante el uso del método C. El residuo se purificó mediante el uso de cromatografía ultrarrápida al eluir con EtOAc. El sólido resultante se trituró con éter dietílico para dar 4-(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-ilsulfonil)-2-fluoro-N-(4-(piridin-2-il)tiazol-2-il)benzamida como un sólido blanquecino. Rendimiento: 38 mg (19 %). ¹H-NMR: 8,63 - 8,60 (m, 1H), 7,98 - 7,85 (m, 4H), 7,61 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,52 (dd, *J* = 8,5, 2,0 Hz, 1H), 7,35 (ddd, *J* = 7,5, 5,0, 1,0 Hz, 1H), 7,26 - 7,20 (m, 1H), 7,15 - 7,12 (m, 2H), 3,87 - 3,82 (m, 2H), 2,51 - 2,47 (m, 2H), 1,71 - 1,63 (m, 2H).

15 Ejemplo de referencia 18. 4-(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-ilsulfonil)-N-(3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-5-il)benzamida.

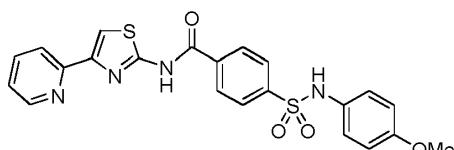
20



25 El ácido 4-(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-ilsulfonil)benzoico (1) (100 mg, 0,32 mmol) se trató con 3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-5-amina (43 mg, 0,24 mmol) mediante el uso del método B. El residuo se purificó mediante el uso de cromatografía ultrarrápida al eluir con MeOH al 0-8 % en EtOAc. El sólido resultante se trituró con diclorometano/hexanos para dar 4-(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-ilsulfonil)-N-(3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-5-il)benzamida como un sólido blanquecino. Rendimiento: 36 mg (31 %). ¹H-NMR: 11,11 (s, 1H), 8,10 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,80 (dd, *J* = 8,5, 5,5 Hz, 2H), 7,71 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,62 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,33 - 7,08 (m, 5H), 7,01 (br s, 1H), 3,83 - 3,79 (m, 2H), 2,45 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 1,66 - 1,58 (m, 2H).

30 Ejemplo 19. 4-(N-(4-metoxifenil)sulfamoil)-N-(4-(piridin-2-il)tiazol-2-il)benzamida.

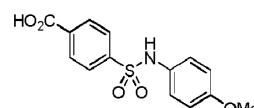
35



40

Ácido 4-(N-(4-metoxifenil)sulfamoil)benzoico (10).

45

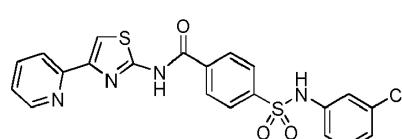


50 El ácido 4-(clorosulfonil)benzoico (573 mg, 2,60 mmol) se trató con 4-metoxianilina (800 mg, 6,5 mmol) mediante el uso del método A para dar ácido 4-(N-(4-metoxifenil)sulfamoil)benzoico como un sólido blanquecino. Rendimiento: 528 mg (66 %). ¹H-NMR: 10,05 (s, 1H), 6,96 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 6,80 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 6,96 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 6,80 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 3,67 (s, 3H).

55 El ácido 4-(N-(4-metoxifenil)sulfamoil)benzoico (10) (104 mg, 0,34 mmol) se trató con 4-(piridin-2-il)tiazol-2-amina (50 mg, 0,28 mmol) mediante el uso del método C. El residuo se purificó mediante el uso de cromatografía ultrarrápida al eluir con EtOAc. El sólido resultante se trituró con éter dietílico para dar 4-(N-(4-metoxifenil)sulfamoil)-N-(4-(piridin-2-il)tiazol-2-il)benzamida como un sólido amarillo. Rendimiento: 29 mg (25 %). ¹H-NMR: 10,08 (s, 1H), 8,63 - 8,60 (m, 1H), 8,21 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 8,04 - 7,87 (m, 3H), 7,82 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,34 (ddd, *J* = 7,5, 5,0, 1,0 Hz, 1H), 7,01 - 6,90 (m, 3H), 6,82 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 3,66 (s, 3H).

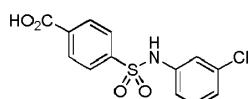
60 Ejemplo 20. 4-(N-(3-clorofenil)sulfamoil)-N-(4-(piridin-2-il)tiazol-2-il)benzamida.

65



Ácido 4-(N-(3-clorofenil)sulfamoil)benzoico (11).

5

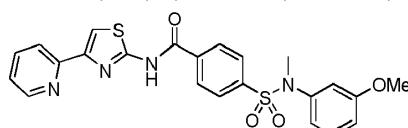


El ácido 4-(clorosulfonil)benzoico (22) (553 mg, 2,60 mmol) se trató con 3-cloroanilina (800 mg, 6,3 mmol) mediante el uso del método A para dar ácido 4-(N-(3-clorofenil)sulfamoil)benzoico como un sólido blanquecino. Rendimiento: 382 mg (49 %). ¹H-NMR: 10,73 (s, 1H), 8,09 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,88 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,27 (t, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,13 - 7,04 (m, 3H).

El ácido 4-(N-(3-clorofenil)sulfamoil)benzoico (11) (106 mg, 0,34 mmol) se trató con 4-(piridin-2-il)tiazol-2-amina (50 mg, 0,28 mmol) mediante el uso del método C. El residuo se purificó mediante el uso de cromatografía ultrarrápida al eluir con EtOAc al 50-100 % en hexanos. El sólido resultante se trituró con éter dietílico para dar 4-(N-(3-clorofenil)sulfamoil)-N-(4-(piridin-2-il)tiazol-2-il)benzamida como un sólido amarillo. Rendimiento: 49 mg (37 %). ¹H-NMR: 10,77 (s, 1H), 8,63 - 8,61 (m, 1H), 8,25 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 8,00 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,95 - 7,88 (m, 4H), 7,35 (ddd, *J* = 7,5, 5,0, 1,0 Hz, 1H), 7,30 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,15 (t, *J* = 2 Hz, 1H), 7,13 - 7,08 (m, 2H), 3,32 (s, 3H).

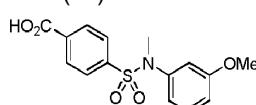
20 Ejemplo 21. 4-(N-(3-metoxifenil)-N-metilsulfamoil)-N-(4-(piridin-2-il)tiazol-2-il)benzamida.

25



Ácido 4-(N-(3-metoxifenil)-N-metilsulfamoil)benzoico (12).

30

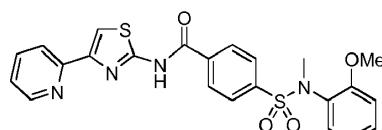


El ácido 4-(clorosulfonil)benzoico (500 mg, 2,27 mmol) se trató con 3-metoxi-N-metilanilina (933 mg, 6,8 mmol) mediante el uso del método A para dar ácido 4-(N-(3-metoxifenil)-N-metilsulfamoil)benzoico como un sólido blanquecino. Rendimiento: 398 mg (55 %). ¹H-NMR: 8,10 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,66 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,25 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,88 (ddd, *J* = 8,5, 2,5, 1,0 Hz, 1H), 6,67 - 6,64 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,16 (s, 3H).

El ácido 4-(N-(3-metoxifenil)-N-metilsulfamoil)benzoico (12) (100 mg, 0,31 mmol) se trató con 4-(piridin-2-il)tiazol-2-amina (50 mg, 0,28 mmol) mediante el uso del método C. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida al eluir con EtOAc al 50-100 % en hexanos. El sólido resultante se trituró con éter dietílico para dar 4-(N-(3-metoxifenil)-N-metilsulfamoil)-N-(4-(piridin-2-il)tiazol-2-il)benzamida como un sólido amarillo. Rendimiento: 56 mg (41 %). ¹H-NMR: 8,64 - 8,61 (m, 1H), 8,28 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 8,02 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,94 - 7,88 (m, 3H), 7,71 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,36 (ddd, 7,5, 5,0, 1,0 Hz, 1H), 7,27 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,92 - 6,88 (m, 1H), 6,71 - 6,67 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,20 (s, 3H).

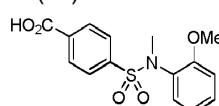
45 Ejemplo 22. 4-(N-(2-metoxifenil)-N-metilsulfamoil)-N-(4-(piridin-2-il)tiazol-2-il)benzamida.

50



Ácido 4-(N-(2-metoxifenil)-N-metilsulfamoil)benzoico (13).

55



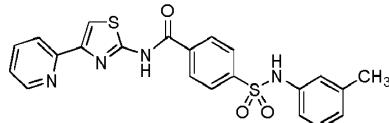
El ácido 4-(clorosulfonil)benzoico (500 mg, 2,27 mmol) se trató con 2-metoxi-N-metilanilina (933 mg, 6,8 mmol) mediante el uso del método A para dar ácido 4-(N-(2-metoxifenil)-N-metilsulfamoil)benzoico como un sólido blanquecino. Rendimiento: 515 mg (71 %). ¹H-NMR: 8,11 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,73 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,33 (ddd, *J* = 8,5, 7,5, 1,5 Hz, 1H), 7,17 (dd, *J* = 7,5, 1,5 Hz, 1H), 7,00 - 6,92 (m, 2H), 3,33 (s, 3H), 3,14 (s, 3H).

El ácido 4-(N-(2-metoxifenil)-N-metilsulfamoil)benzoico (13) (109 mg, 0,34 mmol) se trató con 4-(piridin-2-il)tiazol-2-amina (50 mg, 0,28 mmol) mediante el uso del método C. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida al eluir con EtOAc al 50-100 % en hexanos. El sólido resultante se trituró con éter dietílico para dar 4-(N-(2-metoxifenil)-N-metilsulfamoil)-N-(4-(piridin-2-il)tiazol-2-il)benzamida como un sólido blanquecino. Rendimiento: 46 mg (34 %). ¹H-NMR:

8,65 - 8,62 (m, 1H), 8,27 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 8,03 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,95 - 7,89 (m, 2H), 7,77 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,38 - 7,32 (m, 2H), 7,22 (dd, J = 7,5, 1,5 Hz, 1H), 7,01 - 6,94 (m, 2H), 3,34 (s, 3H), 3,18 (s, 3H).

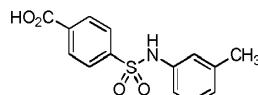
Ejemplo 23. N-(4-(piridin-2-il)tiazol-2-il)-4-(N-m-tolilsulfamoil)benzamida.

5



10

Ácido 4-(N-m-tolilsulfamoil)benzoico (14).



15

El ácido 4-(clorosulfonil)benzoico (500 mg, 2,27 mmol) se trató con m-toluidina (729 mg, 6,8 mmol) mediante el uso del método A para dar ácido 4-(N-m-tolilsulfamoil)benzoico como un sólido blanquecino. Rendimiento: 463 mg (70 %). 1 H-NMR: 8,10 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,64 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,22 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,85 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,14 (s, 3H), 2,26 (s, 3H).

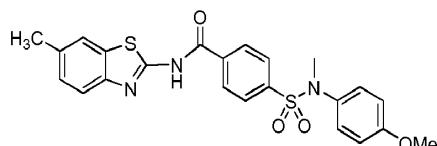
20

El ácido 4-(N-m-tolilsulfamoil)benzoico (14) (99 mg, 0,34 mmol) se trató con 4-(piridin-2-il)tiazol-2-amina (50 mg, 0,28 mmol) mediante el uso del método C. El residuo se purificó mediante el uso de cromatografía ultrarrápida al eluir con EtOAc al 75-100 % en hexanos. El sólido resultante se trituró con diclorometano/hexanos para dar N-(4-(piridin-2-il)tiazol-2-il)-4-(N-m-tolilsulfamoil)benzamida como un sólido blanquecino. Rendimiento: 24 mg (19 %). 1 H-NMR: 8,64 - 8,62 (m, 1H), 8,28 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 8,02 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,95 - 7,89 (m, 2H), 7,69 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,36 (ddd, J = 7,5, 5,0, 1,0 Hz, 1H), 7,24 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,98 - 6,96 (m, 1H), 6,88 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,18 (s, 3H).

25

Ejemplo 24. 4-(N-(4-metoxifenil)-N-metilsulfamoil)-N-(6-metilbenzo[d]tiazol-2-il)benzamida.

30



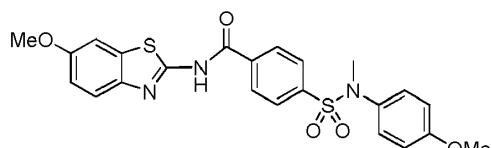
35

El ácido 4-(N-(4-metoxifenil)-N-metilsulfamoil)benzoico (7) (100 mg, 0,31 mmol) se trató con 6-metilbenzo[d]tiazol-2-amina (43 mg, 0,26 mmol) mediante el uso del método C. El residuo se purificó mediante el uso de cromatografía ultrarrápida al eluir con EtOAc al 0-30 % en hexanos. El sólido resultante se trituró con diclorometano/hexanos para dar 4-(N-(4-metoxifenil)-N-metilsulfamoil)-N-(6-metilbenzo[d]tiazol-2-il)benzamida como un sólido blanquecino. Rendimiento: 57 mg (47 %). 1 H-NMR: 8,28 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,83 (s, 1H), 7,74 - 7,63 (m, 3H), 7,30 (dd, J = 8,0, 1,5 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,16 (s, 3H), 2,44 (s, 3H).

40

Ejemplo 25. N-(6-metoxibenzo[d]tiazol-2-il)-4-(N-(4-metoxifenil)-N-metilsulfamoil)benzamida.

45



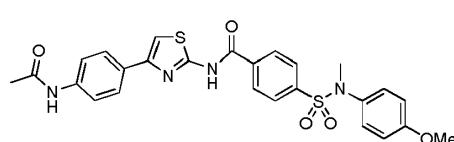
50

El ácido 4-(N-(4-metoxifenil)-N-metilsulfamoil)benzoico (7) (100 mg, 0,31 mmol) se trató con 6-metoxibenzo[d]tiazol-2-amina (47 mg, 0,26 mmol) mediante el uso del método C. El residuo se purificó mediante el uso de cromatografía ultrarrápida al eluir con EtOAc al 0-40 % en hexanos. El sólido resultante se trituró con diclorometano/hexanos para dar N-(6-metoxibenzo[d]tiazol-2-il)-4-(N-(4-metoxifenil)-N-metilsulfamoil)benzamida como un sólido amarillo. Rendimiento: 26 mg (21 %). 1 H-NMR: 8,28 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,74 - 7,61 (m, 4H), 7,08 (dd, J = 9,0, 2,5 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,91 - 6,88 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,16 (s, 3H).

55

Ejemplo 26. N-(4-(4-acetamidofenil)tiazol-2-il)-4-(N-(4-metoxifenil)-N-metilsulfamoil)benzamida.

60



65

El ácido 4-(N-(4-metoxifenil)-N-metilsulfamoil)benzoico (7) (100 mg, 0,31 mmol) se trató con N-(4-(2-aminotiazol-4-il)fenil)acetamida (61 mg, 0,26 mmol) mediante el uso del método C. El residuo se purificó mediante el uso de cromatografía ultrarrápida al eluir con EtOAc al 30-90 % en hexanos. El sólido resultante se trituró con diclorometano/hexanos para dar N-(4-(4-acetamidofenil)tiazol-2-il)-4-(N-(4-metoxifenil)-N-metilsulfamoil)benzamida como un sólido amarillo. Rendimiento: 68 mg (49 %). $^1\text{H-NMR}$: 10,03 (s, 1H), 8,27 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,86 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,68 - 7,63 (m, 4H), 7,60 (s, 1H), 7,01 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,89 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,16 (s, 3H).

Ejemplo de referencia 27. 4-(N-(4-metoxifenil)-N-metilsulfamoil)-N-(piridin-4-il)benzamida.



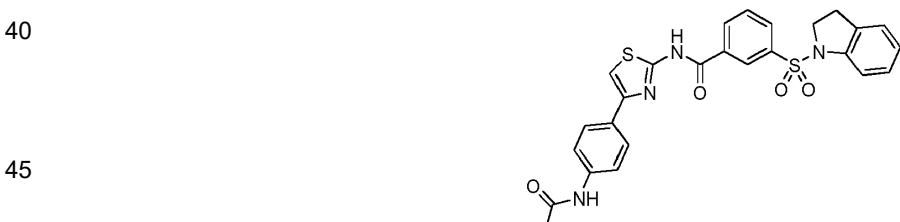
El ácido 4-(N-(4-metoxifenil)-N-metilsulfamoil)benzoico (7) (100 mg, 0,31 mmol) se trató con 4-aminopiridina (24 mg, 0,26 mmol) mediante el uso del método C. El residuo se purificó mediante el uso de flash cromatografía al eluir con 0-70 % de EtOAc en hexanos. El sólido resultante se trituró con diclorometano/hexanos para dar 4-(N-(4-metoxifenil)-N-metilsulfamoil)-N-(piridin-4-il)benzamida como un sólido blanquecino. Rendimiento: 67 mg (65 %). $^1\text{H-NMR}$: 10,82 (s, 1H), 8,51 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 8,12 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,78 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 7,69 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,01 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,90 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,15 (s, 3H).

Ejemplo de referencia 28. N-(3-(1-hidroxietil)fenil)-4-(N-(4-metoxifenil)-N-metilsulfamoil)benzamida.



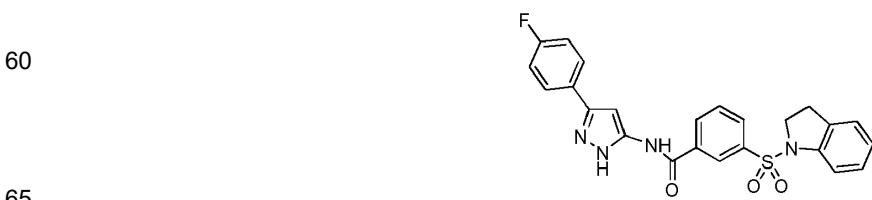
30 El ácido 4-(N-(4-metoxifenil)-N-metilsulfamoil)benzoico (7) (100 mg, 0,31 mmol) se trató con 1- (3-aminofenil)etanol (36 mg, 0,26 mmol) mediante el uso del método C. El residuo se purificó mediante el uso de cromatografía ultrarrápida al eluir con 0-40 % de EtOAc en hexanos. El sólido resultante se trituró con diclorometano/hexanos para dar N-(3-(1-hidroxietil)fenil)-4-(N-(4-metoxifenil)-N-metilsulfamoil)benzamida como un sólido blanquecino. Rendimiento: 52 mg (46 %). $^1\text{H-NMR}$: 10,45 (s, 1H), 8,12 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,75 - 7,74 (m, 1H), 7,68 - 7,64 (m, 3H), 7,30 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,90 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 5,19 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 4,75 - 4,68 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,15 (s, 3H), 1,33 (d, J = 6,5 Hz, 3H).

Ejemplo 29. N-(4-(4-acetamidofenil)tiazol-2-il)-3-(indolin-1-ilsulfonil)benzamida.



50 Ácido 3-(indolin-1-ilsulfonil)benzoico (3) (200 mg, 0,66 mmol) y amina (128 mg, 0,55 mmol) mediante el uso del método C. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida al eluir con EtOAc al 30-90 % en hexanos. El sólido resultante se trituró con diclorometano/hexanos para dar N-(4-(4-acetamidofenil)tiazol-2-il)-3-(indolin-1-ilsulfonil)benzamida como un sólido blanquecino. Rendimiento: 78 mg (27 %). $^1\text{H-NMR}$: 10,02 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,37 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,74 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,53 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,22 t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,99 (dt, J = 7,5, 7,5, 1,0 Hz, 1H), 4,03 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 2,93 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 2,06 (s, 3H).

Ejemplo de referencia 30. N-(3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-5-il)-3-(indolin-1-ilsulfonil)benzamida.



Ácido 3-(indolin-1-ilsulfonil)benzoico (3) (200 mg, 0,66 mmol) y amina (97 mg, 0,55 mmol) mediante el uso del método C. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida al eluir con EtOAc al 0-30 % en hexanos. El sólido resultante se trituró con diclorometano/hexanos para dar N-(3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-5-il)-3-(indolin-1-ilsulfonil)benzamida como un sólido amarillo. Rendimiento: 49 mg (19 %). ¹H-NMR: 8,58 (t, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,31 (ddd, *J* = 8,0, 1,0, 1,0 Hz, 1H), 8,02 (ddd, *J* = 8,0, 2,0, 1,0 Hz, 1H), 7,79 - 7,71 (m, 3H), 7,53 - 7,47 (m, 3H), 7,20 - 7,14 (m, 1H), 6,99 (dt, *J* = 7,5, 7,5, 1,0 Hz, 1H), 6,93 (s, 2H), 5,92 (s, 1H), 3,97 (s, 3H), 2,93 (t, *J* = 8,5 Hz, 2H).

5 Ejemplo 31. 4-(N-(4-(benciloxi)fenil)-N-metilsulfamoil)-N-(4-(piridin-2-il)tiazol-2-il)benzamida.



15 Ácido 4-(N-(4-(benciloxi)fenil)-N-metilsulfamoil)benzoico (15).



El ácido 4-(clorosulfonil)benzoico (1,0 g, 4,53 mmol) se trató con 4-(benciloxi)-N-metilanilina (1,45 g, 6,8 mmol) y DIPEA (0,59 g, 4,53 mmol) mediante el uso del método A para dar ácido 4-(N-(4-(benciloxi)fenil)-N-metilsulfamoil)benzoico como un sólido blanquecino. Rendimiento: 716 mg (40 %). ¹H-NMR: 8,10 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,62 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,46 - 7,30 (m, 5H), 7,01 - 6,94 (m, 4H), 5,08 (s, 2H), 3,13 (s, 3H).

25 El ácido 4-(N-(4-(benciloxi)fenil)sulfamoil)benzoico (15) (493 mg, 1,24 mmol) se trató con 4-(piridin-2-il)tiazol-2-amina (200 mg, 1,13 mmol) mediante el uso del método C. El residuo se purificó mediante el uso de cromatografía ultrarrápida al eluir con MeOH al 0-8% en diclorometano. El sólido resultante se trituró con éter dietílico para dar 4-(N-(4-(benciloxi)fenil)-N-metilsulfamoil)-N-(4-(piridin-2-il)tiazol-2-il)benzamida como un sólido blanquecino. Rendimiento: 289 mg (46 %). ¹H-NMR: 8,62 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,29 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 8,02 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,94 - 7,88 (m, 2H), 7,67 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,46 - 7,31 (m, 6H), 7,04 - 6,96 (m, 4H), 5,10 (s, 2H), 3,16 (s, 3H).

30 Ejemplo 32. 4-(N-metil-N-fenilsulfamoil)-N-(4-(piridin-2-il)tiazol-2-il)benzamida.



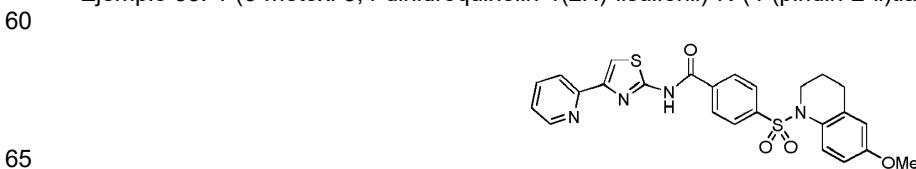
40 Ácido 4-(N-metil-N-fenilsulfamoil)benzoico (16).



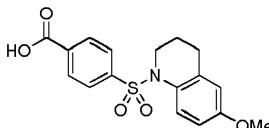
El ácido 4-(clorosulfonil)benzoico (500 mg, 2,27 mmol) se trató con N-metilanilina (729 mg, 6,8 mmol) mediante el uso del método A para dar ácido 4-(N-metil-N-fenilsulfamoil)benzoico como un sólido blanquecino. Rendimiento: 374 mg (57 %). ¹H-NMR: 8,09 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,62 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,38 - 7,28 (m, 3H), 7,13 - 7,08 (m, 2H), 3,17 (s, 3H).

50 El ácido 4-(N-metil-N-fenilsulfamoil)benzoico (16) (100 mg, 0,31 mmol) se trató con 4-(piridin-2-il)tiazol-2-amina (50 mg, 0,28 mmol) mediante el uso del método C. El residuo se purificó mediante el uso de cromatografía ultrarrápida al eluir con EtOAc al 50-100 % en hexanos. El sólido resultante se trituró con éter dietílico para dar 4-(N-metil-N-fenilsulfamoil)-N-(4-(piridin-2-il)tiazol-2-il)benzamida como un sólido naranja. Rendimiento: 31 mg (24 %). ¹H-NMR: 8,63 - 8,61 (m, 1H), 8,28 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 8,02 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,94 - 7,88 (m, 2H), 7,68 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,40 - 7,30 (m, 4H), 7,13 (d, *J* = 7,0 Hz, 2H), 3,20 (s, 3H).

55 Ejemplo 33. 4-(6-metoxi-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-ilsulfonil)-N-(4-(piridin-2-il)tiazol-2-il)benzamida.



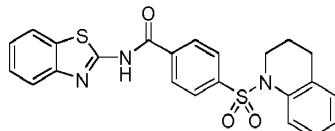
Ácido 4-(6-metoxi-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-ilsulfonil)benzoico (17).



El ácido 4-(clorosulfonil)benzoico (500 mg, 2,27 mmol) se trató con 6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (1,0 g, 6,13 mmol) mediante el uso del método A para dar ácido 4-(6-metoxi-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-ilsulfonil)benzoico como un sólido blanquecino. Rendimiento: 358 mg (46 %). ¹H-NMR: 8,04 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,64 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,52 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 6,81 (dd, *J* = 9,0, 3,0 Hz, 1H), 6,65 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 3,75 - 3,70 (m, 5H), 2,29 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 1,53 - 1,45 (m, 2H).

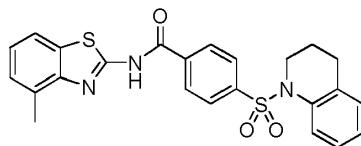
10 El ácido 4-(6-metoxi-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-ilsulfonil)benzoico (17) (118 mg, 0,34 mmol) se trató con 4-(piridin-2-il)taiazol-2-amina (50 mg, 0,28 mmol) mediante el uso del método C. El residuo se purificó mediante el uso de cromatografía ultrarrápida al eluir con EtOAc al 50-100 % en hexanos. El sólido resultante se trituró con éter dietílico para dar 4-(6-metoxi-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-ilsulfonil)-N-(4-(piridin-2-il)taiazol-2-il)benzamida como un sólido blanquecino. Rendimiento: 56 mg (39 %). ¹H-NMR: 8,64 - 8,61 (m, 1H), 8,21 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 8,01 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,94 - 7,88 (m, 2H), 7,69 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,58 - 7,45 (m, 2H), 7,35 (ddd, *J* = 7,5, 5,0, 1,0 Hz, 1H), 6,83 (dd, *J* = 9,0, 3,0 Hz, 1H), 6,67 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 3,79 - 3,70 (m, 5H), 2,33 (t, *J* = 7,0, 2H), 1,57 - 1,48 (m, 2H).

15 Ejemplo 34. N-(benzo[d]taiazol-2-il)-4-(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-ilsulfonil)benzamida.



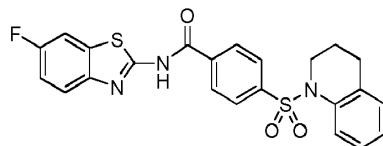
30 El ácido 4-(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-ilsulfonil)benzoico (1) (100 mg, 0,32 mmol) se trató con benzo[d]taiazol-2-amina (39 mg, 0,26 mmol) mediante el uso del método B. El residuo se purificó mediante el uso de cromatografía ultrarrápida al eluir con EtOAc al 0-20 % en hexanos para dar N-(benzo[d]taiazol-2-il)-4-(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-ilsulfonil)benzamida como un sólido blanquecino. Rendimiento: 29 mg (25 %). ¹H-NMR: 8,22 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 8,02 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,73 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,62 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,50 - 7,45 (m, 1H), 7,37 - 7,32 (m, 1H), 7,24 - 7,19 (m, 1H), 7,14 - 7,08 (m, 2H), 3,84 - 3,80 (m, 2H), 2,44 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 1,66 - 1,58 (m, 2H).

35 Ejemplo 35. 4-(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-ilsulfonil)-N-(4-metilbenzo[d]taiazol-2-il)benzamida.



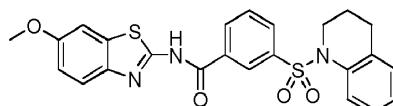
45 El ácido 4-(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-ilsulfonil)benzoico (1) (100 mg, 0,32 mmol) se trató con 4-metilbenzo[d]taiazol-2-amina (44 mg, 0,24 mmol) mediante el uso de método B. El residuo se purificó mediante el uso de cromatografía ultrarrápida al eluir con EtOAc al 0-30 % en hexanos para dar 4-(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-ilsulfonil)-N-(4-metilbenzo[d]taiazol-2-il)benzamida como un sólido blanco. Rendimiento: 24 mg (21 %). ¹H-NMR: 8,22 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,84 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,76 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,62 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,31 - 7,08 (m, 5H), 3,85 - 3,79 (m, 2H), 2,62 (s, 3H), 2,45 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 1,66 - 1,58 (m, 2H).

50 Ejemplo 36. 4-(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-ilsulfonil)-N-(6-fluorobenzo[d]taiazol-2-il)benzamida.



60 El ácido 4-(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-ilsulfonil)benzoico (1) (100 mg, 0,32 mmol) se trató con 6-fluorobenzo[d]taiazol-2-amina (41 mg, 0,24 mmol) mediante el uso del método B. El residuo se purificó mediante el uso de cromatografía ultrarrápida al eluir con EtOAc al 0-40 % en hexanos para dar 4-(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-ilsulfonil)-N-(6-fluorobenzo[d]taiazol-2-il)benzamida como un sólido blanquecino. Rendimiento: 22 mg (19 %). ¹H-NMR: 8,22 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,94 (dd, *J* = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 7,84 - 7,75 (m, 3H), 7,61 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,33 (dt, *J* = 9,0, 3,0 Hz, 1H), 7,24 - 7,19 (m, 1H), 7,14 - 7,08 (m, 2H), 3,84 - 3,80 (m, 2H), 2,45 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 1,66 - 1,58 (m, 2H).

65 Ejemplo 37. 3-(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-ilsulfonil)-N-(6-metoxibenzo[d]taiazol-2-il)benzamida.



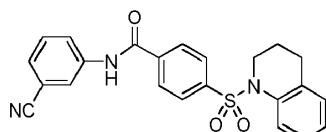
5

El ácido 3-(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-ilsulfonil)benzoico (18) (100 mg, 0,32 mmol) se trató con 6-metoxibenzo[d]tiazol-2-amina (47 mg, 0,26 mmol) mediante el uso del método C. El residuo se purificó mediante el uso de cromatografía ultrarrápida al eluir con EtOAc al 0-30 % en hexanos. El sólido resultante se trituró con diclorometano/hexanos para dar 3-(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-ilsulfonil)-N-(6-metoxibenzo[d]tiazol-2-il)benzamida como un sólido blanquecino. Rendimiento: 32 mg (25 %). ¹H-NMR: 8,48 (s, 1H), 8,40 - 8,35 (m, 1H), 7,77 - 7,59 (m, 5H), 7,24 - 7,18 (m, 1H), 7,11 - 7,05 (m, 3H), 3,87 - 3,81 (m, 2H), 2,44 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H), 1,68 - 1,59 (m, 2H).

10

Ejemplo de referencia 38. N-(3-cianofenil)-4-(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-ilsulfonil)benzamida.

15



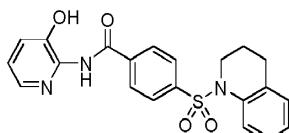
20

El ácido 4-(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-ilsulfonil)benzoico (1) (100 mg, 0,32 mmol) se trató con 3-aminobenzonitrilo (29 mg, 0,24 mmol) mediante el uso del método B. El residuo se purificó mediante el uso de cromatografía ultrarrápida al eluir con 0-30 % de EtOAc en hexanos. El sólido resultante se trituró con diclorometano/hexanos para dar N-(3-cianofenil)-4-(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-ilsulfonil)benzamida como un sólido blanco. Rendimiento: 12 mg (12 %). ¹H-NMR: 10,76 (s, 1H), 8,23 - 8,20 (m, 1H), 8,07 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 8,03 - 7,98 (m, 1H), 7,77 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,63 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,61 - 7,58 (m, 2H), 7,23 - 7,18 (m, 1H), 7,11 - 7,07 (m, 2H), 3,85 - 3,80 (m, 2H), 2,45 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 1,68 - 1,59 (m, 2H).

25

Ejemplo de Referencia 39. 4-(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-ilsulfonil)-N-(3-hidroxipiridin-2-il)benzamida.

30



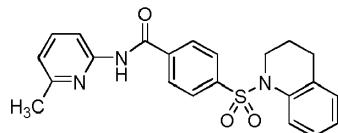
35

El ácido 4-(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-ilsulfonil)benzoico (1) (100 mg, 0,32 mmol) se trató con 2-aminopiridin-3-ol (29 mg, 0,26 mmol) mediante el uso del método C. El residuo se purificó mediante el uso de cromatografía ultrarrápida al eluir con EtOAc al 0-60 % en hexanos. El sólido resultante se trituró con diclorometano/hexanos para dar 4-(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-ilsulfonil)-N-(3-hidroxipiridin-2-il)benzamida como un sólido blanquecino. Rendimiento: 23 mg (21 %). ¹H-NMR: 8,08 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,93 (dd, *J* = 5,0, 1,5 Hz, 1H), 7,72 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,63 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,31 (dd, *J* = 8,0, 1,5 Hz, 1H), 7,23 - 7,18 (m, 2H), 7,12 - 7,08 (m, 2H), 3,84 - 3,79 (m, 2H), 2,44 (*J* = 7,0 Hz, 2H), 1,66 - 1,58 (m, 2H).

40

Ejemplo de Referencia 40. 4-(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-ilsulfonil)-N-(6-metilpiridin-2-il)benzamida.

45



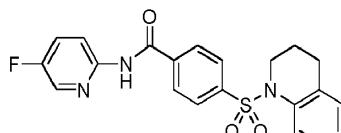
50

El ácido 4-(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-ilsulfonil)benzoico (1) (100 mg, 0,32 mmol) se trató con 6-metilpiridin-2-amina (28 mg, 0,26 mmol) mediante el uso del método C. El residuo se purificó mediante el uso de cromatografía ultrarrápida al eluir con EtOAc al 0-30 % en hexanos. El sólido resultante se trituró con diclorometano/hexanos para dar 4-(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-ilsulfonil)-N-(6-metilpiridin-2-il)benzamida como un sólido blanco. Rendimiento: 14 mg (13 %). ¹H-NMR: 10,95 (s, 1H), 8,08 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,96 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,73 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,69 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,62 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,24 - 7,18 (m, 1H), 7,12 - 7,07 (m, 2H), 7,04 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 3,82 - 3,78 (m, 2H), 2,47 - 2,42 (m, 5H), 1,65 - 1,57 (m, 2H).

55

Ejemplo de Referencia 41. 4-(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-ilsulfonil)-N-(5-fluoropiridin-2-il)benzamida.

60

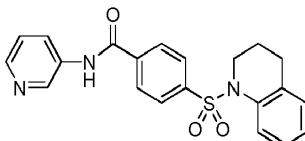


65

El ácido 4-(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-ilsulfonil)benzoico (1) (100 mg, 0,32 mmol) se trató con 6-fluoropiridin-2-amina (29 mg, 0,26 mmol) mediante el uso del método C. El residuo se purificó mediante el uso de cromatografía ultrarrápida al eluir con 0-5 EtOAc en diclorometano. El sólido resultante se trituró con diclorometano/hexanos para dar 4-(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-ilsulfonil)-N-(5-fluoropiridin-2-il)benzamida como un sólido blanquecino. Rendimiento: 16 mg (15 %). ¹H-NMR: 11,15

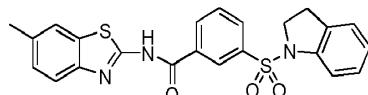
(s, 1H), 8,41 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 8,18 (dd, J = 9,0, 4,0 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,81 ddd, J = 9,0, 8,0, 3,0 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,61 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,23 - 7,08 (m, 3H), 3,83 - 3,78 (m, 2H), 2,45 (t, J = 7,0, 2H), 1,66 - 1,58 (m, 2H).

5 Ejemplo de Referencia 42. 4-(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-ilsulfonil)-N-(piridin-3-il)benzamida.



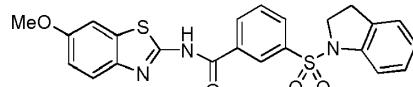
El ácido 4-(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-ilsulfonil)benzoico (1) (100 mg, 0,32 mmol) se trató con 3-aminopiridina (25 mg, 0,26 mmol) mediante el uso del método C. El residuo se purificó mediante el uso de cromatografía ultrarrápida al eluir con 10-50 EtOAc en diclorometano. El sólido resultante se trituró con diclorometano/hexanos para dar 4-(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-ilsulfonil)-N-(piridin-3-il)benzamida como un sólido blanco. Rendimiento: 48 mg (47%). 1 H-NMR: 10,66 (s, 1H), 8,89 (d, J = 2,5 Hz, 1H) 8,33 (dd, J = 4,5, 1,5 Hz, 1H), 8,15 (ddd, J = 8,0, 2,5, 1,5 Hz, 1H) 8,08 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,77 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,64 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,41 (ddd, J = 8,5, 4,5, 0,5 Hz, 1H), 7,24 - 7,08 (m, 3H), 3,85 - 3,81 (m, 2H), 2,45 (t, J = 7,0, 2H), 1,67 - 1,59 (m, 2H).

20 Ejemplo 43. 3-(indolin-1-ilsulfonil)-N-(6-metilbenzo[d]tiazol-2-il)benzamida.



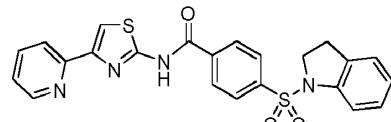
Se añadió DIPEA (ácido 3-(indolin-1-ilsulfonil)benzoico (3) (200 mg, 0,66 mmol) y 6-metilbenzo[d]tiazol-2-amina (90 mg, 0,55 mmol) en DMF (4 ml) 213 mg, 1,65 mmol) y pybop (429 mg, 0,82 mmol) mediante el uso del método C. El residuo se purificó mediante el uso de cromatografía ultrarrápida al eluir con EtOAc al 0-30 % en hexanos. El sólido resultante se trituró con diclorometano/hexanos para dar 3-(indolin-1-ilsulfonil)-N-(6-metilbenzo[d]tiazol-2-il)benzamida como un sólido blanco. Rendimiento: 78 mg (32 %). 1 H-NMR: 8,58 (s, 1H), 8,38 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,77 - 7,65 (m, 3H), 7,53 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,30 (dd, J = 8,5, 1,0 Hz, 1H), 7,22 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 6,99 (dt, J = 7,5, 7,5, 1,0 Hz, 1H), 4,02 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 2,92 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 2,43 (s, 3H).

35 Ejemplo 44. 3-(indolin-1-ilsulfonil)-N-(6-metoxibenzo[d]tiazol-2-il)benzamida.



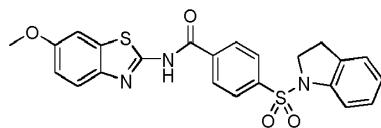
Ácido 3-(indolin-1-ilsulfonil)benzoico (3) (200 mg, 0,66 mmol) y 6-metoxibenzo[d]tiazol-2-amina (99 mg, 0,55 mmol) mediante el uso del método C. El residuo se purificó mediante el uso de cromatografía ultrarrápida al eluir con 0-40 % de EtOAc en hexanos. El sólido resultante se trituró con diclorometano/hexanos para dar 3-(indolin-1-ilsulfonil)-N-(6-metoxibenzo[d]tiazol-2-il)benzamida como un sólido blanquecino. Rendimiento: 89 mg (35 %). 1 H-NMR: 8,57 (s, 1H), 8,37 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,77 - 7,66 (m, 2H), 7,63 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,22 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,07 (dd, J = 8,5, 2,5, 1H), 6,99 (dt, J = 7,5, 7,5, 1,0 Hz, 1H), 4,02 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 3,83 (s, 3H), 2,92 (t, J = 8,5 Hz, 2H).

45 Ejemplo 45. 4-(indolin-1-ilsulfonil)-N-(4-(piridin-2-il)tiazol-2-il)benzamida.



55 El ácido 4-(indolin-1-ilsulfonil)benzoico (8) (100 mg, 0,33 mmol) se trató con 4-(piridin-2-il)tiazol-2-amina (49 mg, 0,28 mmol) mediante el uso del método C. El residuo se purificó mediante el uso de cromatografía ultrarrápida al eluir con EtOAc al 50-100 % en hexanos para dar 4-(indolin-1-ilsulfonil)-N-(4-(piridin-2-il)tiazol-2-il)benzamida como un sólido blanquecino. Rendimiento: 61 mg (48 %). 1 H-NMR: 8,63 - 8,59 (m, 1H), 8,23 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 8,02 - 7,95 (m, 3H), 7,93 - 7,87 (m, 2H), 7,51 (d, 8,5 Hz, 1H), 7,37 - 7,32 (m, 1H), 7,26 - 7,15 (m, 2H), 7,01 (ddd, J = 7,5, 7,5, 1,0 Hz, 1H), 4,01 - 3,95 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 2,93 (t, J = 8,5 Hz, 2H).

60 Ejemplo 46. 4-(indolin-1-ilsulfonil)-N-(6-metoxibenzo[d]tiazol-2-il)benzamida.



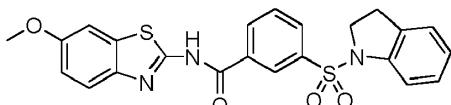
5

El ácido 4-(indolin-1-ilsulfonil)benzoico (8) (100 mg, 0,33 mmol) se trató con 6-metoxibenzo[d]tiazol-2-amina (50 mg, 0,28 mmol) mediante el uso del método C. El residuo se purificó mediante el uso de cromatografía ultrarrápida al eluir con EtOAc al 0-30 % en hexanos para dar 4-(indolin-1-ilsulfonil)-N-(6-metoxibenzo[d]tiazol-2-il)benzamida como un sólido blanco. Rendimiento: 24 mg (19 %). ¹H-NMR: 8,23 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,98 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,72 - 7,64 (m, 1H), 7,61 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 7,50 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,22 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,17 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,06 (dd, *J* = 8,5, 3,0 Hz, 1H), 7,01 (dt, *J* = 7,5, 1,0 Hz, 1H), 3,99 (t, *J* = 8,5 Hz, 2H), 2,93 (t, *J* = 8,5 Hz, 2H)

10

Ejemplo 47. 3-(indolin-1-ilsulfonil)-N-(6-metoxibenzo[d]tiazol-2-il)benzamida.

15



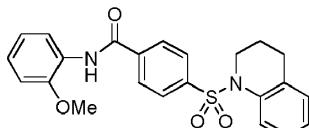
20

El ácido 3-(indolin-1-ilsulfonil)benzoico (3) (100 mg, 0,33 mmol) se trató con 6-metoxibenzo[d]tiazol-2-amina (46 mg, 0,25 mmol) mediante el uso del método C. El residuo se purificó mediante el uso de cromatografía ultrarrápida al eluir con EtOAc al 0-30 % en hexanos. El sólido resultante se trituró con diclorometano/hexanos para dar 3-(indolin-1-ilsulfonil)-N-(6-metoxibenzo[d]tiazol-2-il)benzamida como un sólido blanco. Rendimiento: 30 mg (25 %). ¹H-NMR: 8,58 (s, 1H), 8,37 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,01 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,77 - 7,59 (m, 3H), 7,53 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,22 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,16 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,08 (dd, *J* = 9,0, 2,5 Hz, 1H), 6,99 (dt, *J* = 7,5, 7,5, 1,0 Hz, 1H), 4,02 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 2,93 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H).

25

Ejemplo de Referencia 48. 4-(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-ilsulfonil)-N-(2-metoxifenil)benzamida.

30



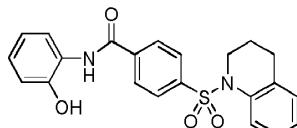
35

El ácido 4-(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-ilsulfonil)benzoico (20) (100 mg, 0,32 mmol) se trató con 2-metoxianilina (30 mg, 0,24 mmol) mediante el uso del método B. El residuo se purificó mediante el uso de cromatografía ultrarrápida al eluir con EtOAc al 0-20 % en hexanos. El sólido resultante se trituró con diclorometano/hexanos para dar 4-(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-ilsulfonil)-N-(2-metoxifenil)benzamida como un sólido blanco. Rendimiento: 39 mg (38 %). ¹H-NMR: 9,75 (s, 1H), 8,05 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,73 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,69 - 7,61 (m, 2H), 7,24 - 7,07 (m, 5H), 6,96 (dt, *J* = 7,5, 7,5, 1,0 Hz, 1H), 3,85 - 3,79 (m, 2H), 2,46 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 1,67 - 1,59 (m, 2H).

40

Ejemplo de Referencia 49. 4-(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-ilsulfonil)-N-(2-hidroxifenil)benzamida.

45



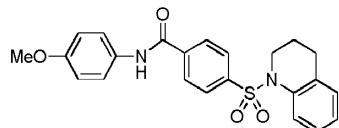
50

El ácido 4-(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-ilsulfonil)benzoico (1) (100 mg, 0,32 mmol) se trató con 2-aminofenol (27 mg, 0,24 mmol) mediante el uso del método B. El residuo se purificó mediante el uso de cromatografía ultrarrápida al eluir con 0-30 % de EtOAc en hexanos. El sólido resultante se trituró con diclorometano/hexanos para dar 4-(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-ilsulfonil)-N-(2-hidroxifenil)benzamida como un sólido blanquecino. Rendimiento: 23 mg (23 %). ¹H-NMR: 9,72 (br s, 1H), 8,07 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,73 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,63 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,24 - 7,02 (m, 4H), 6,91 (dd, *J* = 8,0, 1,0 Hz, 1H), 6,81 (dt, *J* = 8,0, 8,0, 1,0 Hz, 1H), 3,85 - 3,79 (m, 2H), 2,45 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 1,66 - 1,59 (m, 2H).

55

Ejemplo de Referencia 50. 4-(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-ilsulfonil)-N-(4-metoxifenil)benzamida.

60



65

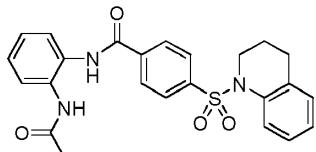
El ácido 4-(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-ilsulfonil)benzoico (1) (100 mg, 0,32 mmol) se trató con 4-metoxianilina (30 mg, 0,24 mmol) mediante el uso del método B. El residuo se purificó mediante el uso de cromatografía ultrarrápida al eluir con EtOAc al 0-40 % en hexanos. El sólido resultante se trituró con diclorometano/hexanos para dar 4-(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-ilsulfonil)-N-(4-metoxifenil)benzamida como un sólido blanco. Rendimiento: 47 mg (46 %). ¹H-NMR: 10,33 (s, 1H),

8,04 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,73 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,66 - 7,61 (m, 3H), 7,24 - 7,18 (m, 1H), 7,11 - 7,08 (m, 2H), 6,93 (d, $J = 9,0$, 2 Hz, 2H), 3,84 - 3,80 (m, 2H), 2,45 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H), 1,66 - 1,58 (m, 2H).

Ejemplo de Referencia 51. N-(2-acetamidofenil)-4-(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-ilsulfonil)benzamida.

5

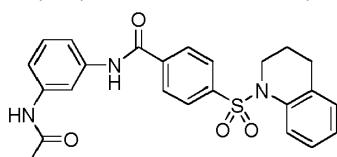
10



El ácido 4-(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-ilsulfonil)benzoico (1) (100 mg, 0,32 mmol) se trató con N-(2-aminofenil)acetamida (36 mg, 0,24 mmol) mediante el uso del método B. El residuo se purificó mediante el uso de cromatografía ultrarrápida al eluir con EtOAc al 0-40 % en hexanos. El sólido resultante se trituró con diclorometano/hexanos para dar N-(2-acetamidofenil)-4-(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-ilsulfonil)benzamida como un sólido blanquecino. Rendimiento: 26 mg (24 %).
 $^1\text{H-NMR}$: 10,01 (s, 1H), 9,60 (s, 1H), 8,07 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,77 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,63 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,58 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,24 - 7,16 (m, 3H), 7,11 - 7,08 (m, 2H), 3,85 - 3,80 (m, 2H), 2,47 (d, $J = 7,0$ Hz, 2H), 2,06 (s, 3H), 1,69 - 1,60 (m, 2H).

20 Ejemplo de Referencia 52. N-(3-acetamidofenil)-4-(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-ilsulfonil)benzamida.

25

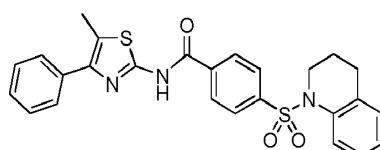


El ácido 4-(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-ilsulfonil)benzoico (1) (100 mg, 0,32 mmol) se trató con N-(3-aminofenil)acetamida (36 mg, 0,24 mmol) mediante el uso del método B. El residuo se purificó mediante el uso de cromatografía ultrarrápida al eluir con EtOAc al 0-60 % en hexanos. El sólido resultante se trituró con diclorometano/hexanos para dar N-(3-acetamidofenil)-4-(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-ilsulfonil)benzamida como un sólido blanco. Rendimiento: 44 mg (40 %).
 $^1\text{H-NMR}$: 10,46 (s, 1H), 9,97 (s, 1H), 8,08 (m, 1H), 8,04 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,74 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,63 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,40 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,33 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,25 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,23 - 7,18 (m, 1H), 7,11 - 7,08 (m, 2H), 3,84 - 3,80 (m, 2H), 2,46 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 2,04 (s, 3H), 1,67 - 1,59 (m, 2H).

35

Ejemplo 53. 4-(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-ilsulfonil)-N-(5-metil-4-feniltiazol-2-il)benzamida.

40

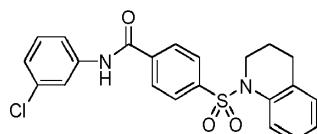


El ácido 4-(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-ilsulfonil)benzoico (1) (100 mg, 0,32 mmol) se trató con 5-metil-4-feniltiazol-2-amina (46 mg, 0,24 mmol) mediante el uso del método B. El residuo se purificó mediante el uso de cromatografía ultrarrápida al eluir con EtOAc al 0-30 % en hexanos para dar 4-(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-ilsulfonil)-N-(5-metil-4-feniltiazol-2-il)benzamida como un sólido blanquecino. Rendimiento: 54 mg (46 %).
 $^1\text{H-NMR}$: 8,19 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,74 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,68 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H), 7,61 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,50 - 7,34 (m, 3H), 7,24 - 7,08 (m, 3H), 3,84 - 3,78 (m, 2H), 2,52 (s, 3H), 2,45 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 1,66 - 1,57 (m, 2H).

50

Ejemplo de Referencia 54. N-(3-clorofenil)-4-(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-ilsulfonil)benzamida.

55

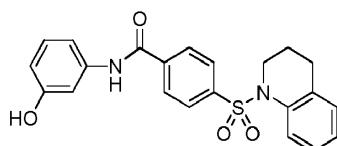


El ácido 4-(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-ilsulfonil)benzoico (1) (100 mg, 0,32 mmol) se trató con 3-cloroanilina (31 mg, 0,24 mmol) mediante el uso del método B. El residuo se purificó mediante el uso de cromatografía ultrarrápida al eluir con EtOAc al 0-20 % en hexanos. El sólido resultante se trituró con diclorometano/hexanos para dar N-(3-clorofenil)-4-(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-ilsulfonil)benzamida como un sólido blanco. Rendimiento: 24 mg (23 %).
 $^1\text{H-NMR}$: 10,60 (s, 1H), 8,05 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,93 (t, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,76 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,66 (ddd, $J = 8,5, 2,0, 1,0$ Hz, 1H), 7,63 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,39 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,24 - 7,16 (m, 2H), 7,12 - 7,07 (m, 2H), 3,86 - 3,80 (m, 2H), 2,45 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 1,67 - 1,59 (m, 2H).

65

Ejemplo de Referencia 55. 4-(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-ilsulfonil)-N-(3-hidroxifenil)benzamida.

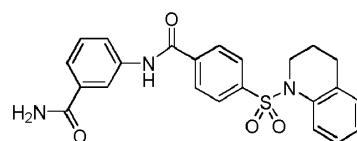
5



El ácido 4-(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-ilsulfonil)benzoico (1) (100 mg, 0,32 mmol) se trató con 3-aminofenol (29 mg, 0,26 mmol) mediante el uso del método C. El residuo se purificó mediante el uso de cromatografía ultrarrápida al eluir con 0-50 EtOAc en hexanos. El sólido resultante se trituró con diclorometano/hexanos para dar 4-(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-ilsulfonil)-N-(3-hidroxifenil)benzamida como un sólido blanquecino. Rendimiento: 38 mg (35 %). ¹H-NMR: 8,21 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,80 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,61 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,24 - 7,08 (m, 3H), 7,06 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,48 (ddd, *J* = 8,0, 2,0, 1,0 Hz, 1H), 6,41 (t, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,36 (ddd, *J* = 8,0, 2,0, 1,0 Hz, 1H), 3,84 - 3,80 (m, 2H), 2,45 (t, *J* = 7,0, 2H), 1,67 - 1,59 (m, 2H).

15 Ejemplo de Referencia 56. N-(3-carbamoifenil)-4-(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-ilsulfonil)benzamida.

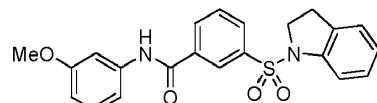
20



El ácido 4-(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-ilsulfonil)benzoico (1) (100 mg, 0,32 mmol) se trató con 3-aminobenzamida (36 mg, 0,26 mmol) mediante el uso del método C. El residuo se purificó mediante el uso de cromatografía ultrarrápida al eluir con 10-50 EtOAc en diclorometano. El sólido resultante se trituró con diclorometano/hexanos para dar N-(3-carbamoifenil)-4-(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-ilsulfonil)benzamida como un sólido blanco. Rendimiento: 35 mg (31 %). ¹H-NMR: 10,58 (s, 1H), 8,22 - 8,20 (m, 1H), 8,08 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,92 - 7,88 (m, 1H), 7,75 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,62 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,43 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,24 - 7,08 (m, 3H), 3,84 - 3,80 (m, 2H), 2,46 (t, *J* = 7,0, 2H), 1,67 - 1,59 (m, 2H).

30 Ejemplo de Referencia 57. 3-(indolin-1-ilsulfonil)-N-(3-metoxifenil)benzamida.

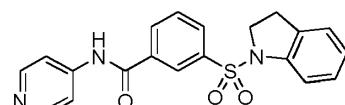
35



Ácido 3-(indolin-1-ilsulfonil)benzoico (3) (200 mg, 0,66 mmol) y 3-metoxianilina (68 mg, 0,55 mmol) mediante el uso del método C. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida al eluir con EtOAc al 0-30 % en hexanos. El sólido resultante se trituró con diclorometano/hexanos para dar 3-(indolin-1-ilsulfonil)-N-(3-metoxifenil)benzamida como un sólido blanquecino. Rendimiento: 94 mg (42 %). ¹H-NMR: 8,34 (s, 1H), 8,22 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,99 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,72 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,51 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,42 (t, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,32 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,27 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,21 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,16 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,99 (dt, *J* = 7,5, 7,5, 1,0 Hz, 1H), 6,71 (ddd, *J* = 8,0, 2,5, 1,0 Hz, 1H), 3,98 (t, *J* = 8,5 Hz, 2H), 3,32 (s, 3H), 2,92 (t, *J* = 8,5 Hz, 2H).

45 Ejemplo de Referencia 58. 3-(indolin-1-ilsulfonil)-N-(piridin-4-il)benzamida.

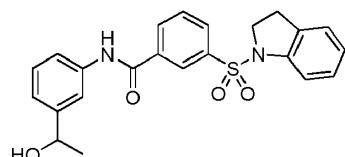
50



Ácido 3-(indolin-1-ilsulfonil)benzoico (3) (200 mg, 0,66 mmol) y 4-aminopiridina (52 mg, 0,55 mmol) mediante el uso del método C. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida al eluir con EtOAc 30-90 en hexanos. El sólido resultante se trituró con diclorometano/hexanos para dar 3-(indolin-1-ilsulfonil)-N-(piridin-4-il)benzamida como un sólido blanquecino. Rendimiento: 86 mg (43 %). ¹H-NMR: 10,81 (s, 1H), 8,50 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 8,35 (t, *J* = 1,5 Hz, 1H), 8,24 (dt, *J* = 8,0, 1,0, 1,0, 1H), 8,01 (dt, *J* = 8,0, 1,0, 1,0, 1H), 7,77 - 7,72 (m, 3H), 7,50 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,21 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,16 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 6,99 (dt, *J* = 7,5, 7,5, 1,0 Hz, 1H), 3,98 (t, *J* = 8,5 Hz, 2H), 2,91 (t, *J* = 8,5 Hz, 2H).

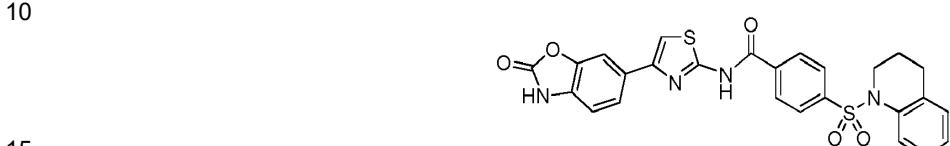
60 Ejemplo de Referencia 59. N-(3-(1-hidroxietil)fenil)-3-(indolin-1-ilsulfonil)benzamida.

65



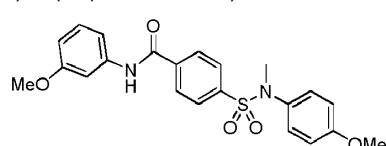
Ácido 3-(indolin-1-ilsulfonil)benzoico (3) (200 mg, 0,66 mmol) y 1-(3-aminofenil)etanol (75 mg, 0,55 mmol) mediante el uso del método C. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida al eluir con 0-50 % EtOAc en hexanos. El sólido resultante se trituró con diclorometano/hexanos para dar N-(3-(1-hidroxietil)fenil)-3-(indolin-1-ilsulfonil)benzamida como un sólido blanquecino. Rendimiento: 93 mg (40 %). ¹H-NMR: 10,46 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,25 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,98 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,74 - 7,69 (m, 2H), 7,64 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,51 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,29 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,21 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,16 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,09 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,99 (dt, *J* = 7,5, 7,5, 1,0 Hz, 1H), 5,19 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 4,75 - 4,68 (m, 1H), 3,98 (t, *J* = 8,5 Hz, 2H), 2,93 (t, *J* = 8,5 Hz, 2H), 1,32 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H).

5 Ejemplo 60. 4-(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-ilsulfonil)-N-(4-(2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-6-il)tiazol-2-il)benzamida.



20 El ácido 4-(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-ilsulfonil)benzoico (1) (200 mg, 0,63 mmol) se trató con 6-(2-aminotiazol-4-il)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona (198 mg, 0,55 mmol) mediante el uso del método C. El residuo se purificó mediante el uso de cromatografía ultrarrápida al eluir con EtOAc al 0-70 % en hexanos. El sólido resultante se trituró con diclorometano/hexanos para dar 4-(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-ilsulfonil)-N-(4-(2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-6-il)tiazol-2-il)benzamida como un sólido amarillo. Rendimiento: 73 mg (22 %). ¹H-NMR: 8,21 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,84 - 7,74 (m, 4H), 7,69 (s, 1H), 7,62 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,24 - 7,19 (m, 1H), 7,15 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,13 - 7,07 (m, 2H), 3,85 - 3,78 (m, 2H), 2,45 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 1,67 - 1,58 (m, 2H).

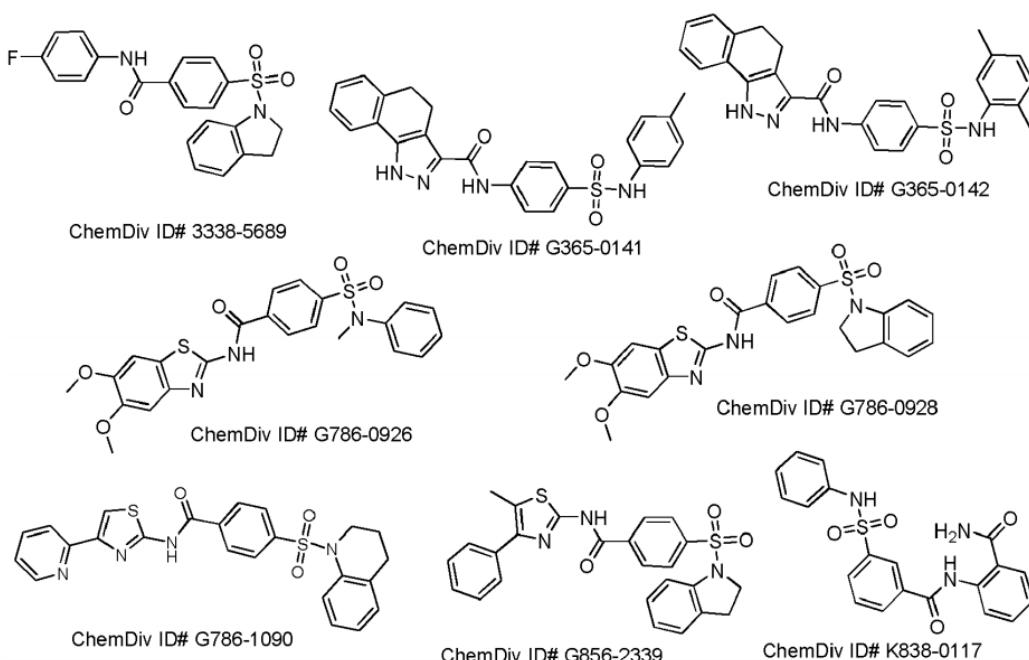
25 Ejemplo de Referencia 61. N-(3-metoxifenil)-4-(N-(4-metoxifenil)-N-metilsulfamoil)benzamida



40 El ácido 4-(N-(4-metoxifenil)-N-metilsulfamoil)benzoico (7) (100 mg, 0,31 mmol) se trató con 3-metoxianilina (32 mg, 0,26 mmol) mediante el uso del método C. El residuo se purificó mediante el uso de cromatografía ultrarrápida al eluir con 0-30 % de EtOAc en hexanos. El sólido resultante se trituró con diclorometano/hexanos para dar N-(3-metoxifenil)-4-(N-(4-metoxifenil)-N-metilsulfamoil)benzamida como un sólido blanco. Rendimiento: 70 mg (63 %). ¹H-NMR: 10,44 (s, 1H), 8,10 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,66 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,45 (t, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,37 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,27 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,00 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 6,90 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 6,72 (ddd, *J* = 8,0, 2,5, 1,0 Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,15 (s, 3H).

Ejemplo 62. Compuestos disponibles comercialmente.

45 Los compuestos útiles en las composiciones y métodos descritos en la presente descripción pueden incluir lo siguiente.



Ejemplo 63. Procedimientos de tamizaje.

Soluciones madre y diluciones de fármacos. Los compuestos se preparan como soluciones madre de 10 mM para cada compuesto en DMSO. Las diluciones se preparan en una placa de 96 pocillos en DMSO. Las diluciones de las soluciones madre son las siguientes: 10 mM, 3 mM, 1 mM, 300 μ M, 100 μ M, 30 μ M, 10 μ M, 3 μ M, 1 μ M, 300 nM, 100 nM y 30 nM. A continuación, las placas se sellan y se almacenan a -20 °C.

Tamizaje con STF293 y SW480STF. Las células HEK STF293 se siembran a aproximadamente 25 000-30 000 células/pocillo en una placa de 96 pocillos (volumen 100 μ l). El primer día, se añadirán medios acondicionados con Wnt3a (1:1) junto con compuestos diluidos (1:100). Por ejemplo, para 100 μ l de células STF293, se añadirán 100 μ l de medio acondicionado con Wnt3a y 2 μ l de fármaco a cada pocillo. Por lo tanto, las concentraciones finales deben ser 100 μ M, 30 μ M, 10 μ M, 3 μ M, 1 μ M, 300 nM, 100 nM, 30 nM, 10 nM, 3 nM, 1 nM y 0,3 nM. El segundo día, se retiran los medios y se añaden 75 μ l de tampón de lisis pasiva (Promega) a cada pocillo. La placa se agitará a 130 rpm durante 15 minutos. Para el ensayo Steady Glo, se extraen 45 μ l de la lisis y se añaden a una placa blanca de 96 pocillos que contiene 45 μ l/pocillo de solución Steady Glo (Promega). Para el ensayo Cell Titer, se transfieren 25 μ l de la lisis a una placa blanca de 96 pocillos que contiene 25 μ l/pocillo de solución Cell Titer (Promega). Los ensayos Steady Glo y Cell Titer se leerán con un lector de placa de luminiscencia. Al determinar la EC₅₀, los valores de Steady Glo se dividirán por los valores de Cell Titer para normalizar para el número de células y los valores resultantes se representarán en una curva de dosis-respuesta.

Ejemplo 64. Actividad en ensayos de indicador.

Experimental. Todos los compuestos se probaron mediante el uso de la línea celular humana HEK STF293. Esta línea celular porta un indicador de Wnt (promotor TCF/LEF1), que impulsa la expresión de la proteína luciferasa de luciérnaga. El nivel de actividad de Wnt se correlaciona directamente con el nivel de actividad de luciferasa (determinado mediante el uso de un ensayo simple). Los compuestos que inhiben la señalización de Wnt al reducir la actividad de luciferasa en estas dos líneas celulares se prueban posteriormente bioquímicamente. La confirmación bioquímica de que los compuestos inhiben la señalización de Wnt se obtiene mediante inmunotransferencia para betacatenina en células HEK STF293 y al demostrar que sus niveles se reducen.

Los compuestos se prepararon como soluciones madre de 10 mM para cada compuesto en DMSO. Las diluciones se prepararon en una placa de 96 pocillos en DMSO. Las diluciones de las soluciones madre son las siguientes: 10 mM, 1 mM, 100 μ M, 10 μ M, 100 nM y 10 nM. Las placas se sellaron y se almacenaron a -20 °C.

Las células HEK STF293 se sembraron a aproximadamente 25 000-30 000 células/pocillo en una placa de 96 pocillos (volumen de 100 μ l). El primer día, se añadieron medios acondicionados con Wnt3a (1:1) junto con compuestos diluidos (1:100). Por ejemplo, para 100 μ l de células STF293, se añadieron 100 μ l de medio acondicionado con Wnt3a y 2 μ l de fármaco a cada pocillo. Por lo tanto, las concentraciones finales deben ser 100 μ M, 10 μ M, 1 μ M, 100 nM, 10 nM y 1 nM. El segundo día, se retiran los medios y se añaden 75 μ l de tampón de lisis pasiva (Promega) a cada pocillo. La placa se agita a 130 rpm durante 15 minutos. Para el ensayo Steady Glo, se extraen 45 μ l de la lisis y se añade a una placa blanca de 96 pocillos que contiene 45 μ l/pocillo de solución Steady Glo (Promega). Para el ensayo Cell Titer, se transfieren 25 μ l de la lisis a una placa blanca de 96 pocillos que contiene 25 μ l/pocillo de solución Cell Titer (Promega). Los ensayos Steady Glo y Cell Titer se leyeran con un lector de placa de luminiscencia. Al determinar la EC₅₀, los valores de Steady Glo se dividieron por los valores de Cell Titer para normalizar por el número de células.

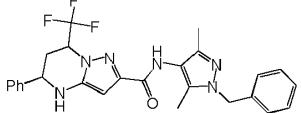
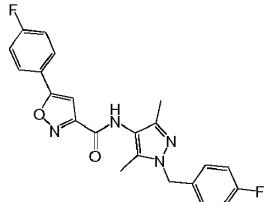
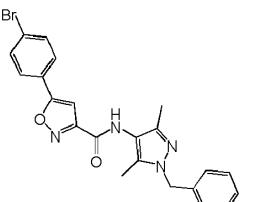
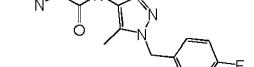
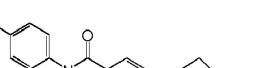
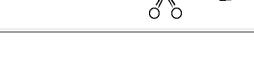
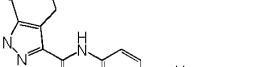
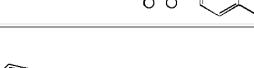
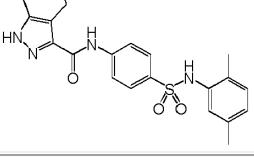
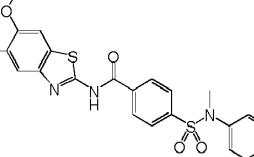
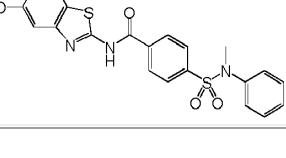
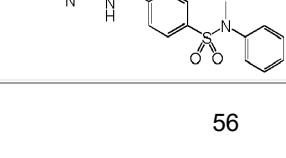
El ensayo de la línea celular controlada por CMV de control se realizó como se indicó anteriormente para el ensayo STF293, excepto que no se añadió medio acondicionado con Wnt3a a las células sembradas en placa y se añadió 1 μ l de compuesto diluido en lugar de 2 μ l.

Se eligieron tres concentraciones basado en las curvas de EC₅₀ del ensayo STF293. A partir de las soluciones madre de 10 mM originales, se prepararon las siguientes diluciones en DMSO y se almacenaron a -20 °C: 100 μ M, 50 μ M y 10 μ M.

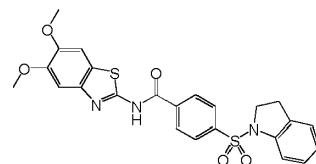
Se sembraron células HEK293 en una placa de 6 pocillos a aproximadamente $8,0 \times 10^5$ células (2 ml por pocillo). El primer día, se añadieron medios acondicionados con Wnt3a (1:1) y compuestos (1:100) a las células sembradas en placa. Las concentraciones finales de compuestos fueron 1 μ M, 500 nM y 100 nM. Además, se prepararon como controles vehículo (DMSO) y un medio acondicionado con Wnt3a más muestras de vehículo. Los lisados se recolectaron (con tampón de lisis no desnaturalizante) después de 24 horas de incubación, y las concentraciones de proteínas se determinaron mediante el ensayo Bradford. Posteriormente se realizó inmunotransferencia con un anticuerpo anti-betacatenina (cantidades equivalentes de proteína/carril para cada afección) para determinar los niveles de betacatenina.

Resultados. En las Tablas 1 y 2 más abajo se incluyen compuestos de la invención y compuestos de referencia que mostraron actividad inhibitoria en el ensayo HEK STF293 descrito anteriormente.

Tabla 1.

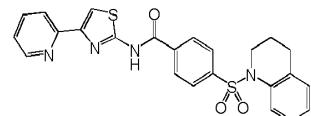
Estructura	EC ₅₀	
5		++
10		+
15		++
20		+
25		+
30		+
35		+
40		+
45		+
50		+
55		+
60		+
65		+

5



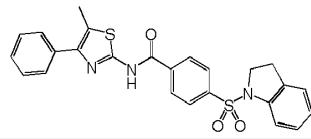
+

10



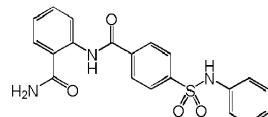
++

15



+

20



+

25

++ indica una EC50 igual o inferior a 100 nM
 + indica una EC50 superior a 100 nM

30

35

40

45

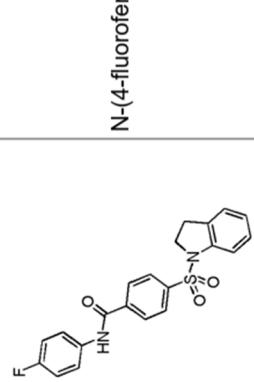
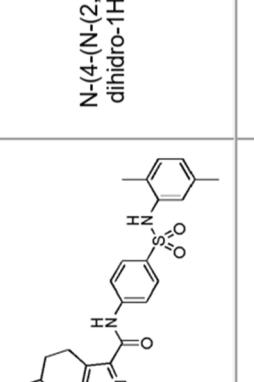
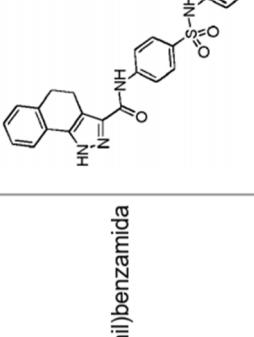
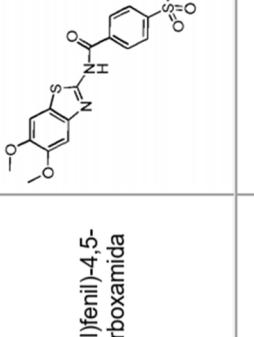
50

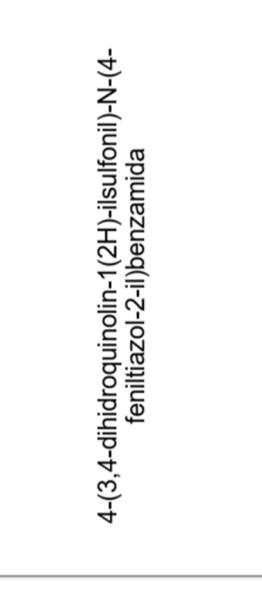
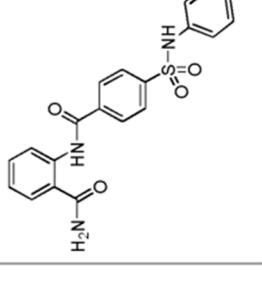
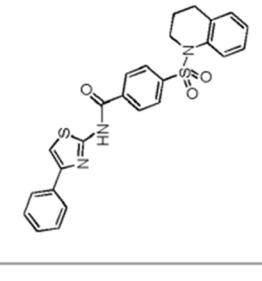
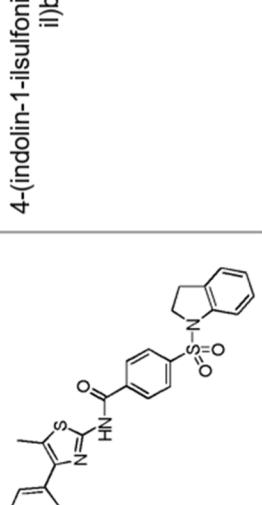
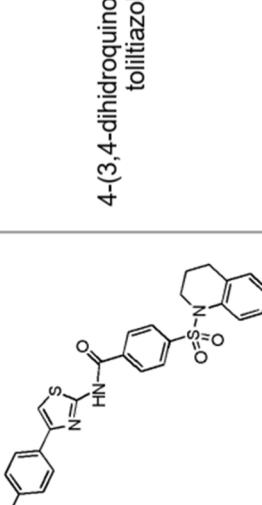
55

60

65

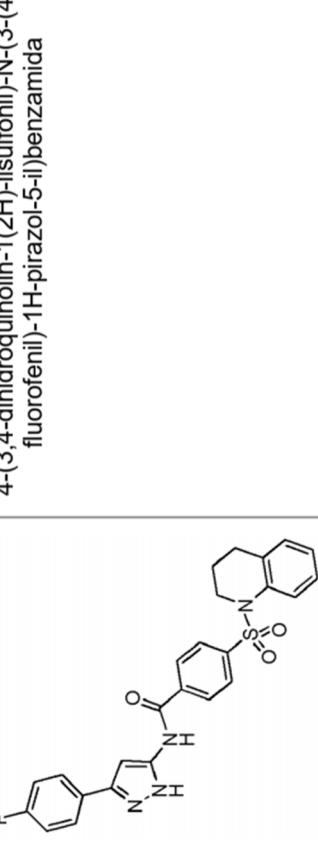
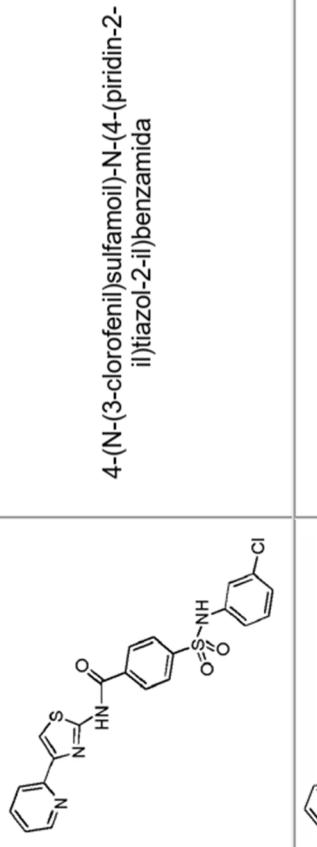
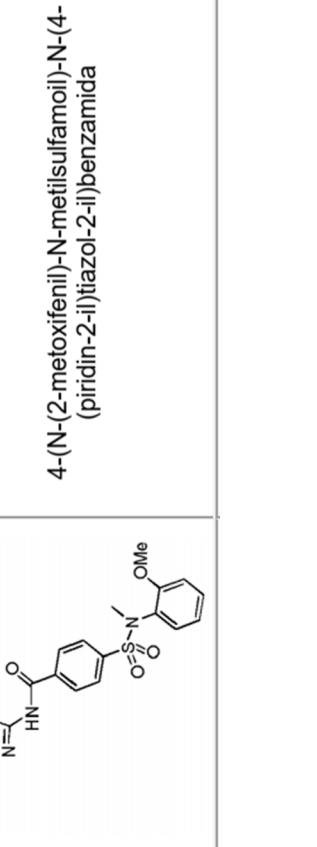
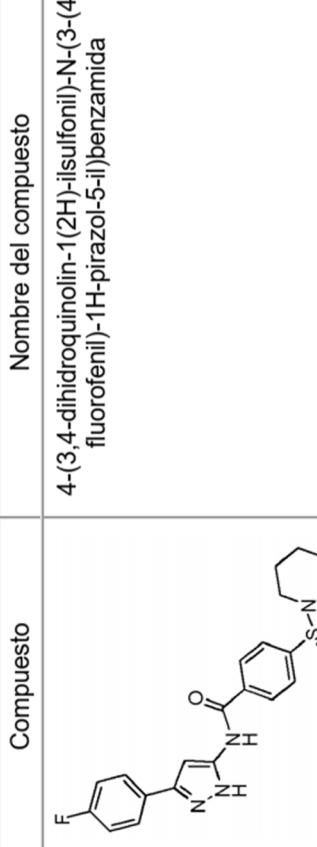
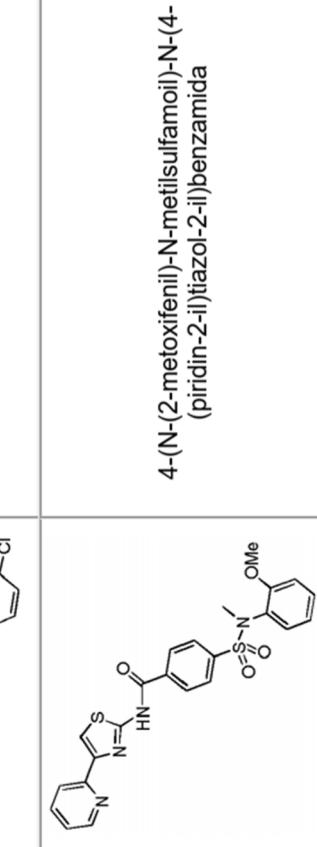
Tabla 2.

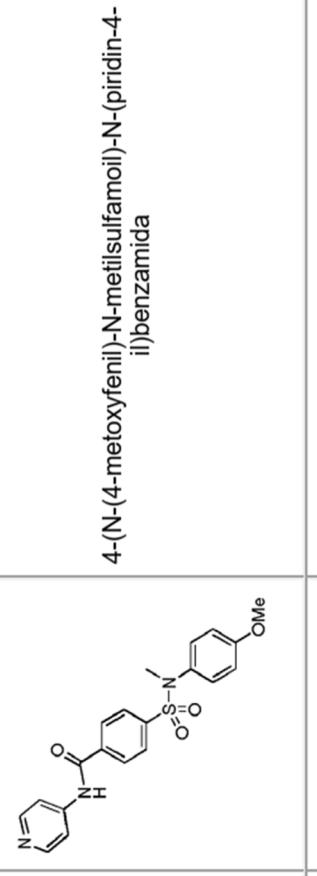
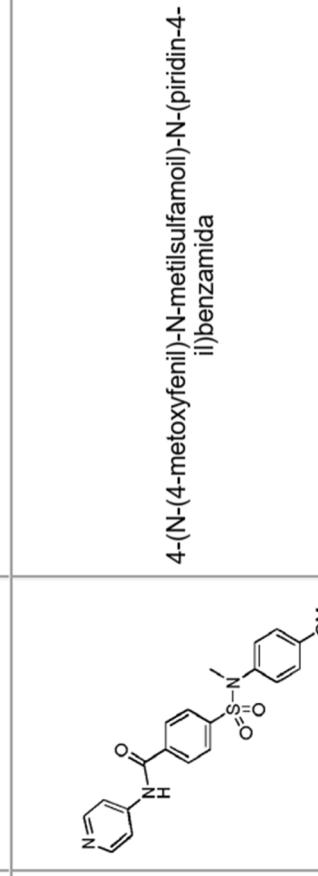
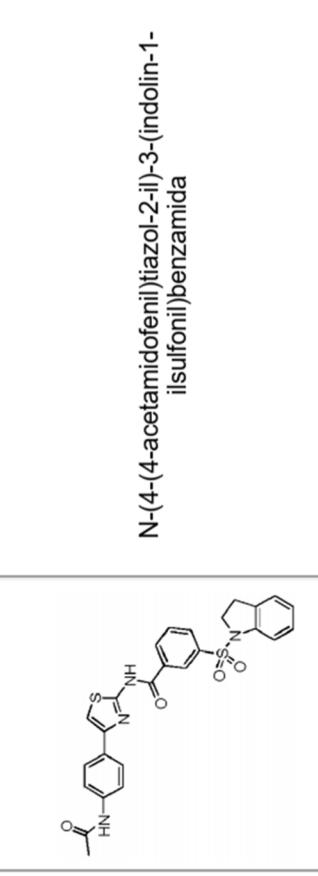
Compuesto	Nombre del compuesto	Compuesto	Nombre del compuesto
	N-(4-fluorofenil)-4-(indolin-1-ylsulfonyl)benzamida		N-(4-(N-p-tolylsulfonyl)fenil)-4,5-dihidro-1H-benzo[4j]indazol-3-carboxamida
	N-(4-(N-(2,5-dimethylphenyl)sulfonyl)fenil)-4,5-dihidro-1H-benzo[4j]indazol-3-carboxamida		N-(5,6-dimetoxybenzo[4j]tiazol-2-yl)-4-(N-metil-N-fenil sulfamoyl)benzamida
	N-(5,6-dimetoxybenzo[4j]tiazol-2-yl)-4-(indolin-1-ylsulfonyl)benzamida		4-(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-ylsulfonyl)-N-(4-(piridin-2-yl)benzol-2-yl)benzamida

Compuesto	Nombre del compuesto	Compuesto	Nombre del compuesto
	4-(indolin-1-ilsulfonil)-N-(5-metil-4-feniltiazol-2-il)benzamida		N-(2-carbamoylfenil)-3-(N-fenilsulfamoiil)benzamida
	4-(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-ilsulfonil)-N-(4-feniltiazol-2-il)benzamida		4-(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-ilsulfonil)-N-(4-feniltiazol-2-il)benzamida
	4-(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-ilsulfonil)-N-(4-(4-acetamidofenil)itiazol-2-il)benzamida		N-(4-(4-acetamidofenil)itiazol-2-il)-4-(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-ilsulfonil)benzamida
	4-(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-ilsulfonil)-N-(6-metilbenzo[d]tiazol-2-il)benzamida		4-(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-ilsulfonil)-N-(6-metilbenzo[d]tiazol-2-il)benzamida

Compuesto	Nombre del compuesto	Compuesto	Nombre del compuesto
	3-(3,4-dihydroquinolin-1(2H)-ilsulfonil)-N-(4-(piridin-2-ii)taiazol-2-ii)benzamida		3-(indolin-1-ilsulfonil)-N-(4-(piridin-2-ii)taiazol-2-ii)benzamida
	4-(3,4-dihydroquinolin-1(2H)-ilsulfonil)-N-(3-metoxifenil)benzamida		4-(3,4-dihydroquinolin-1(2H)-ilsulfonil)-N-(3-(1-hidroxietil)fenil)benzamida
	4-(3,4-dihydroquinolin-1(2H)-ilsulfonil)-N-(4-(piridin-2-ii)benzamida		4-(N-(4-fluorofenil)-N-metilsulfamoyl)-N-(4-(piridin-2-ii)taiazol-2-ii)benzamida
	4-(3,4-dihydroquinolin-1(2H)-ilsulfonil)-N-(4-(piridin-4-ii)benzamida		4-(3,4-dihydroquinolin-1(2H)-ilsulfonil)-N-(4-(piridin-4-ii)taiazol-2-ii)benzamida

Compuesto	Nombre del compuesto	Compuesto	Nombre del compuesto
	4-(N-(4-chlorophenyl)-N-metilsulfamoyl)-N-(4-(pyridin-2-yl)thiazol-2-yl)benzamida		4-(N-methyl-N-(4-(trifluoromethyl)phenyl)sulfamoyl)-N-(4-(pyridin-2-yl)thiazol-2-yl)benzamida
	4-(N-(4-methoxyphenyl)-N-metilsulfamoyl)-N-(4-(pyridin-2-yl)thiazol-2-yl)benzamida		4-(5-chloroindolin-1-ylsulfonil)-N-(4-(pyridin-2-yl)thiazol-2-yl)benzamida
	4-(N-(4-methoxyphenyl)-N-metilsulfamoyl)-N-(6-methoxybenzo[d]thiazol-2-yl)benzamida		4-(3,4-dihydroquinolin-1(2H)-ylsulfonil)-2-fluoro-N-(4-(pyridin-2-yl)thiazol-2-yl)benzamida
	4-(N-(4-methoxyphenyl)-N-metilsulfamoyl)-N-(6-methoxybenzo[d]thiazol-2-yl)benzamida		4-(5-chloroindolin-1-ylsulfonil)-N-(6-methoxybenzo[d]thiazol-2-yl)benzamida

Compuesto	Nombre del compuesto	Compuesto	Nombre del compuesto
	4-(3,4-dihydroquinolin-1(2H)-ilsulfonil)-N-(3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-5-ii)benzamida		4-(N-(4-metoxifenil)sulfamoil)-N-(4-(piridin-2-ii)tiazol-2-ii)benzamida
	4-(N-(3-chlorofenil)sulfamoil)-N-(4-(piridin-2-ii)tiazol-2-ii)benzamida		4-(N-(3-metoxifenil)-N-metilsulfamoil)-N-(4-(piridin-2-ii)tiazol-2-ii)benzamida
	4-(N-(2-metoxifenil)-N-metilsulfamoil)-N-(4-(piridin-2-ii)tiazol-2-ii)benzamida		N-(4-(piridin-2-ii)tiazol-2-ii)-4-(N-metilsulfamoil)benzamida

Compuesto	Nombre del compuesto	Compuesto	Nombre del compuesto
	4-(4-metoxifenil)-N-metilsulfamoyl-N-(6-metilbenzo[d]tiazol-2-il)benzamida		4-(N-(4-metoxifenil)-N-metilsulfamoyl)-N-(piridin-1-il)benzamida
	N-(4-(4-acetamidofenil)tiazol-2-il)-4-(N-(4-metoxifenil)-N-metilsulfamoyl)benzamida		N-(4-(4-acetamidofenil)tiazol-2-il)-3-(indolin-1-ilsulfonil)benzamida
	N-(3-(1-hidroxietil)fenil)-4-(N-(4-metoxifenil)-N-metilsulfamoyl)benzamida		N-(4-(4-metoxifenil)-N-metilsulfamoyl)benzamida

Compuesto	Nombre del compuesto	Compuesto	Nombre del compuesto
	N-(3-(4-(4-fluorophenyl)-1H-pirazol-5-yl)-3-(indolin-1-ylsulfonyl)benzamida		4-(N-(4-(bencilioxi)fenil)-N-(methylsulfamoyl)-N-(4-(piridin-2-yl)taiazol-2-yl)benzamida
	4-(N-(4-(bencilioxi)fenil)-N-(methylsulfamoyl)-N-(4-(piridin-2-yl)taiazol-2-yl)benzamida		4-(N-(4-(bencilioxi)fenil)-N-(methylsulfamoyl)-N-(4-(piridin-2-yl)taiazol-2-yl)benzamida
	4-(N-(4-(bencilioxi)fenil)-N-(methylsulfamoyl)-N-(4-(piridin-2-yl)taiazol-2-yl)benzamida		4-(N-(4-(bencilioxi)fenil)-N-(methylsulfamoyl)-N-(4-(piridin-2-yl)taiazol-2-yl)benzamida

Ejemplo 65. Ensayo funcional (proliferación celular).

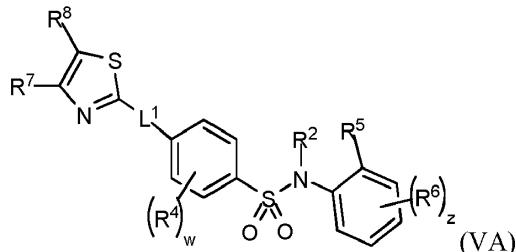
Experimental: La viabilidad de las células colorrectales (CRC) (células SW480, células DLD-1, células HCT116 y células SW620) en presencia de compuestos se realizó mediante el uso del ensayo CellTiter-Glo® (Promega) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Este ensayo basado en luminiscencia es sensible (puede medir hasta 15 células/pocillo) y permite formatos de múltiples pocillos. El ensayo mide la cantidad de ATP, que es proporcional al número de células presentes en el cultivo. En resumen, las células se siembran en placas de 96 pocillos a baja densidad en presencia de medios de crecimiento normales y una concentración creciente de compuestos. El número de células viables se determina a continuación 48 y 72 horas después y se compara con los controles tratados con el vehículo.

10

Resultados. Ciertos compuestos de la presente invención mostraron actividad antiproliferación.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto, o una sal aceptable farmacéuticamente de este, que tiene la fórmula:



en donde,

L^1 es $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-$ o $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$;

R² es hidrógeno, halógeno, -CN, -CF₃, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido;

R⁴ es independientemente halógeno, -CN, -CF₃, -NR^{4A}C(O)R^{4B}, -NR^{4A}C(O)-OR^{4B}, -C(O)NR^{4A}R^{4B}, -NR^{4A}S(O)₂R^{4B}, -S(O)₂N(R^{4A}) (R^{4B}), -SR^{4A}, -S(O)R^{4B}, -S(O)₂R^{4B}, -NR^{4A}R^{4B}, -OR^{4A}, -C(O)R^{4B}, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido;

*R*⁵ es hidrógeno, halógeno, -CN, -CF₃, -NR^{5A}-C(O)R^{5B}, -NR^{5A}-C(O)-OR^{5B}, -C(O)NR^{5A}R^{5B}, -NR^{5A}S(O)R^{5B}, -S(O)N(R^{5A}) (R^{5B}), -SR^{5A}, -S(O)R^{5B}, -S(O)R^{5B}, -NR^{5A}R^{5B}, -OR^{5A}, -C(O)R^{5B}, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido; en donde R² se une opcionalmente con R⁵ para formar un heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido;

R⁶ es independientemente halógeno, -CN, -CF₃, -NR^{6A}C(O)R^{6B}, -NR^{6A}C(O)-OR^{6B}, -C(O)NR^{6A}R^{6B}, -NR^{6A}S(O)₂R^{6B}, -S(O)₂N(R^{6A}) (R^{6B}), -SR^{6A}, -S(O)R^{6B}, -S(O)₂R^{6B}, -NR^{6A}R^{6B}, -OR^{6A}, -C(O)R^{6B}, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido;

R^7 es hidrógeno, halógeno, -CN, -CF₃, -NR^{7A}-C(O)R^{7B}, -NR^{7A}-C(O)-OR^{7B}, -C(O)NR^{7A}R^{7B}, -NR^{7A}S(O)₂R^{7B}, -S(O)₂N(R^{7A}) (R^{7B}), -SR^{7A}, -S(O)R^{7B}, -S(O)₂R^{7B}, -NR^{7A}R^{7B}, -OR^{7A}, -C(O)R^{7B}, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido;

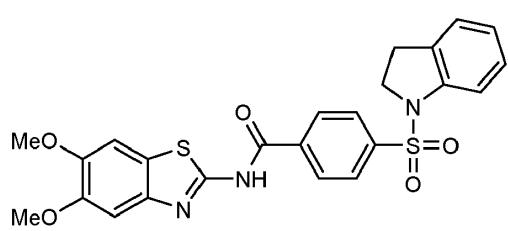
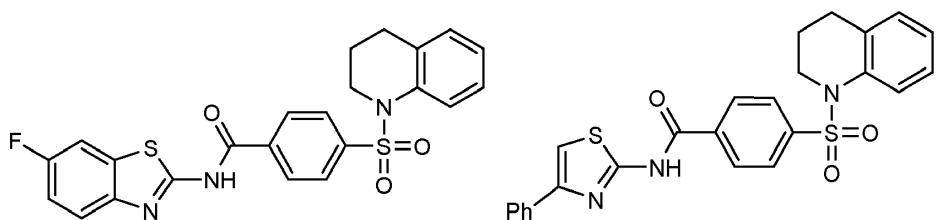
sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido, R⁸ es hidrógeno, halógeno, CN, -NR^{8A}-C(O)R^{8B}, -NR^{8A}-C(O)-OR^{8B}, -C(O)NR^{8A}R^{8B}, -NR^{8A}S(O)₂R^{8B}, -S(O)₂N(R^{8A})(R^{8B}), -SR^{8A}, -S(O)R^{8B}, -S(O)₂R^{8B}, -NR^{8A}R^{8B}, -OR^{8A}, -C(O)R^{8B}, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, en donde R⁷ y R⁸ se unen opcionalmente para formar un cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido:

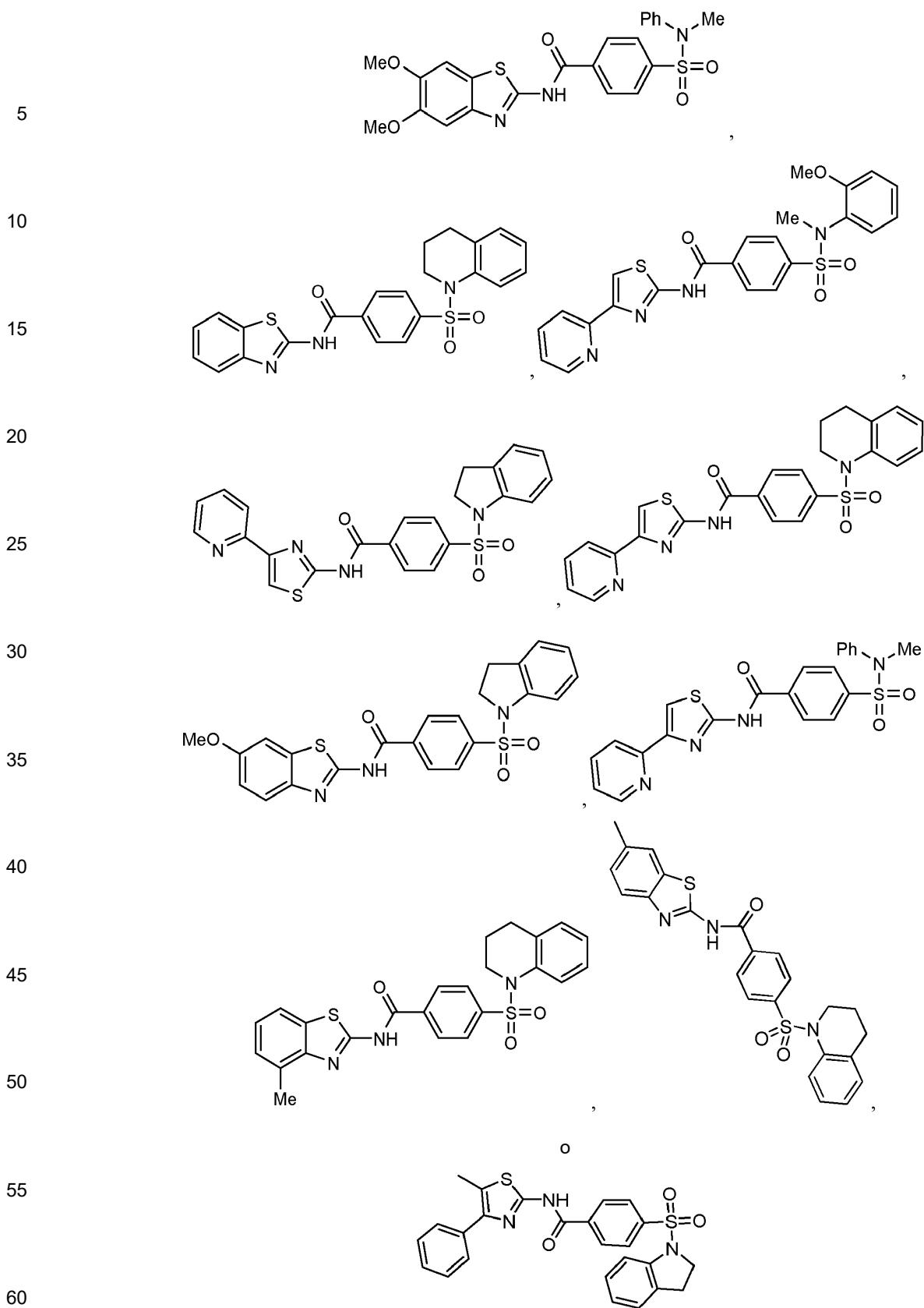
R^4A , R^4B , R^5A , R^5B , R^6A , R^6B , R^7A , R^7B , R^8A y R^8B son independientemente hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido;

sustituido, año sustituido o no sus-
z es un número entero de 0 a 4; y

z es un número entero de 0 a 4;
w es un número entero de 0 a 4;

W es un número entero de 0 a 4, con la condición de que el compuesto no es





2. La composición de conformidad con la reivindicación 1, en donde z es un número entero de 1 a 4.

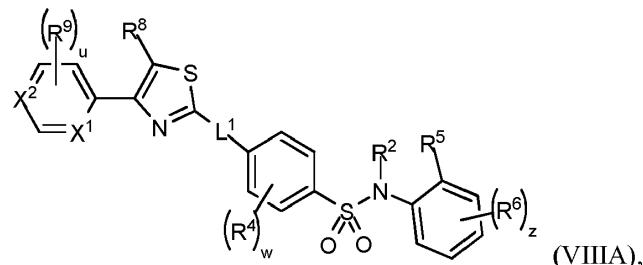
65 3. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde R⁵ es halógeno, -CN, -CF₃, -NR^{5A}-C(O)R^{5B}, -NR^{5A}-C(O)-OR^{5B}, -C(O)NR^{5A}R^{5B}, -NR^{5A}S(O)₂R^{5B}, -S(O)₂N(R^{5A})(R^{5B}), -SR^{5A}, -S(O)R^{5B}, -S(O)₂R^{5B}

-NR^{5A}R^{5B}, -OR^{5A}, -C(O)R^{5B}, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido; en donde R² se une opcionalmente con R⁵ para formar un heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido;

5 o en donde R⁵ es hidrógeno, halógeno, -CN, -CF₃, -NR^{5A}-C(O)R^{5B}, -NR^{5A}-C(O)-OR^{5B}, -C(O)NR^{5A}R^{5B}, -NR^{5A}S(O)₂R^{5B}, -S(O)₂N(R^{5A}) (R^{5B}), -SR^{5A}, -S(O)R^{5B}, -S(O)₂R^{5B}, -NR^{5A}R^{5B}, -C(O)R^{5B}, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido; en donde R² se une opcionalmente con R⁵ para formar un heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido.

10 4. El compuesto de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde R⁶ es independientemente halógeno, -CN, -CF₃, -NR^{6A}-C(O)R^{6B}, -NR^{6A}-C(O)-OR^{6B}, -C(O)NR^{6A}R^{6B}, -NR^{6A}S(O)₂R^{6B}, -S(O)₂N(R^{6A}) (R^{6B}), -SR^{6A}, -S(O)R^{6B}, -S(O)₂R^{6B}, -NR^{6A}R^{6B}, -C(O)R^{6B}, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido.

15 5. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, en donde dicho compuesto tiene la fórmula:



en donde,

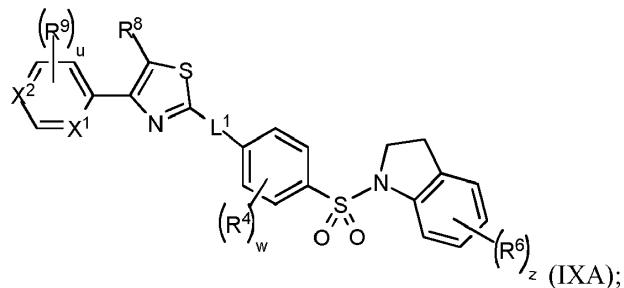
30 X¹ y X² son independientemente carbono o nitrógeno;

R⁹ es independientemente halógeno, -CN, -CF₃, -NR^{9A}-C(O)R^{9B}, -NR^{9A}-C(O)-OR^{9B}, -C(O)NR^{9A}R^{9B}, -NR^{9A}S(O)₂R^{9B}, -S(O)₂N(R^{9A}) (R^{9B}), -SR^{9A}, -S(O)R^{9B}, -S(O)₂R^{9B}, -NR^{9A}R^{9B}, -OR^{9A}, -C(O)R^{9B}, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido; y

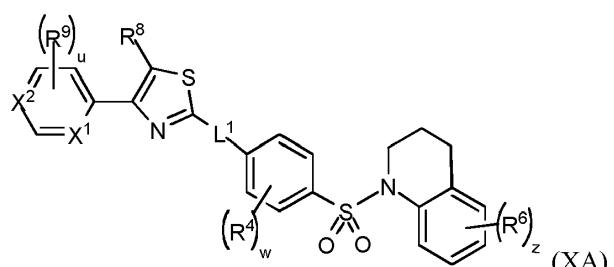
35 R^{9A} y R^{9B} son independientemente hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido; y

u es un número entero de 0 a 5,

opcionalmente, en donde dicho compuesto tiene la fórmula:



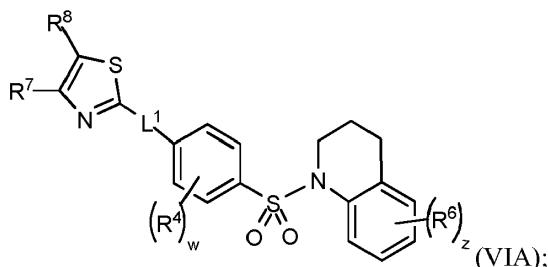
50



65

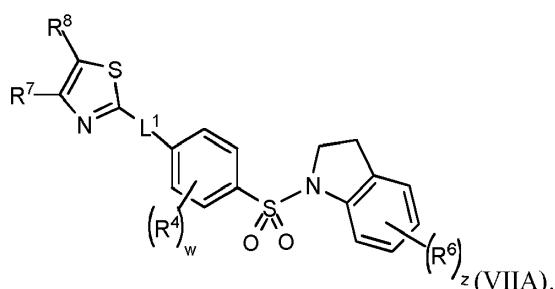
6. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, en donde dicho compuesto tiene una fórmula seleccionada de:

5



o

15



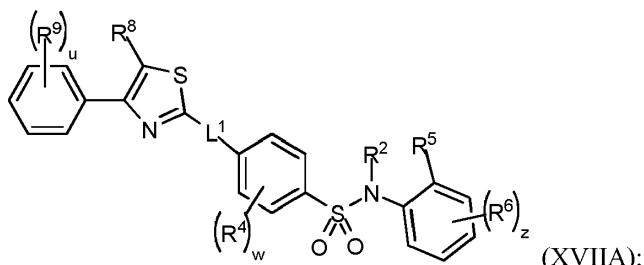
25

7. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, en donde R² y R⁵ no se unen para formar un heterocicloalquilo sustituido o no sustituido o un heteroarilo sustituido o no sustituido.

30

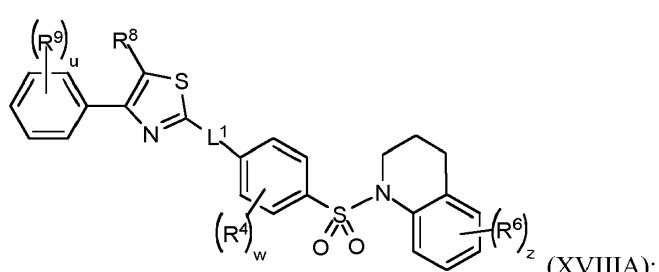
8. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, en donde dicho compuesto tiene una fórmula:

35

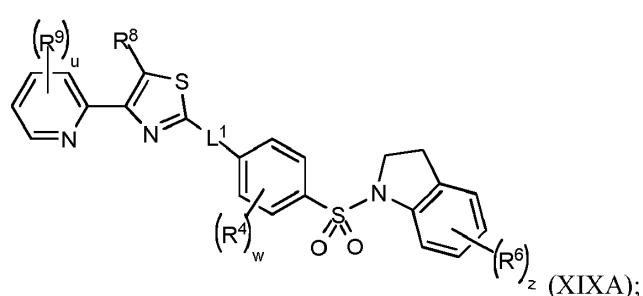


o

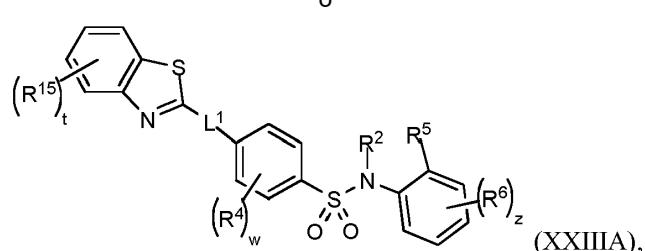
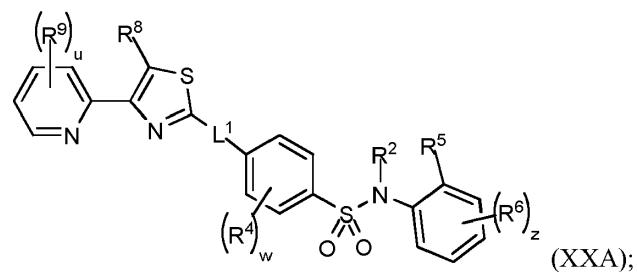
45



55



65



en donde.

R⁸ es hidrógeno, halógeno, CN, -NR^{8A}-C(O)R^{8B}, -NR^{8A}-C(O)-OR^{8B}, -C(O)NR^{8A}R^{8B}, -NR^{8A}S(O)₂R^{8B}, -S(O)₂N(R^{8A})(R^{8B}), -SR^{8A}, -S(O)R^{8B}, -S(O)R^{8B}, -NR^{8A}R^{8B}, -OR^{8A}, -C(O)R^{8B}, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido;

R⁹ es independientemente halógeno, -CN, -CF₃, -NR^{9A}-C(O)R^{9B}, -NR^{9A}-C(O)-OR^{9B}, -C(O)NR^{9A}R^{9B}, -NR^{9A}S(O)R₂R^{9B}, -S(O)R^{9A}(R^{9B}), -SR^{9A}, -S(O)R^{9B}, -S(O)R^{9B}, -NR^{9A}R^{9B}, -OR^{9A}, -C(O)R^{9B}, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido;

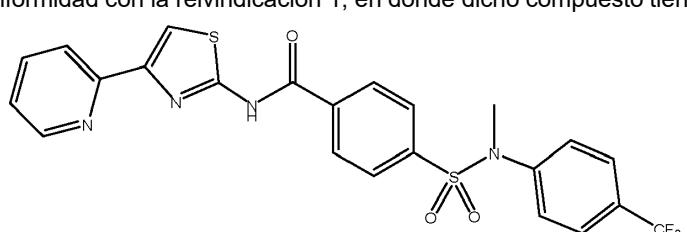
R^{15} es independientemente halógeno, -CN, -CF₃, -NR^{15A}-C(O)R^{15B}, -NR^{15A}-C(O)-OR^{15B}, -C(O)NR^{15A}R^{15B}, -NR^{15A}S(O)R^{15B}, -S(O)N(R^{15A}) (R^{15B}), -SR^{15A}, -S(O)R^{15B}, -S(O)R^{15B}, -NR^{15A}R^{15B}, -OR^{15A}, -C(O)R^{15B}, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido;

R^{9A} , R^{9B} , R^{15A} y R^{15B} son independientemente hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido;

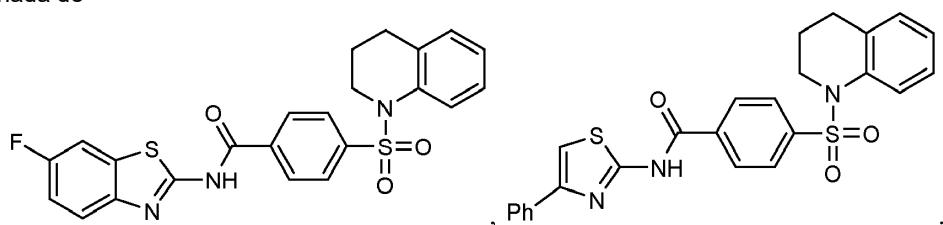
u es un número entero de 0 a 5; y

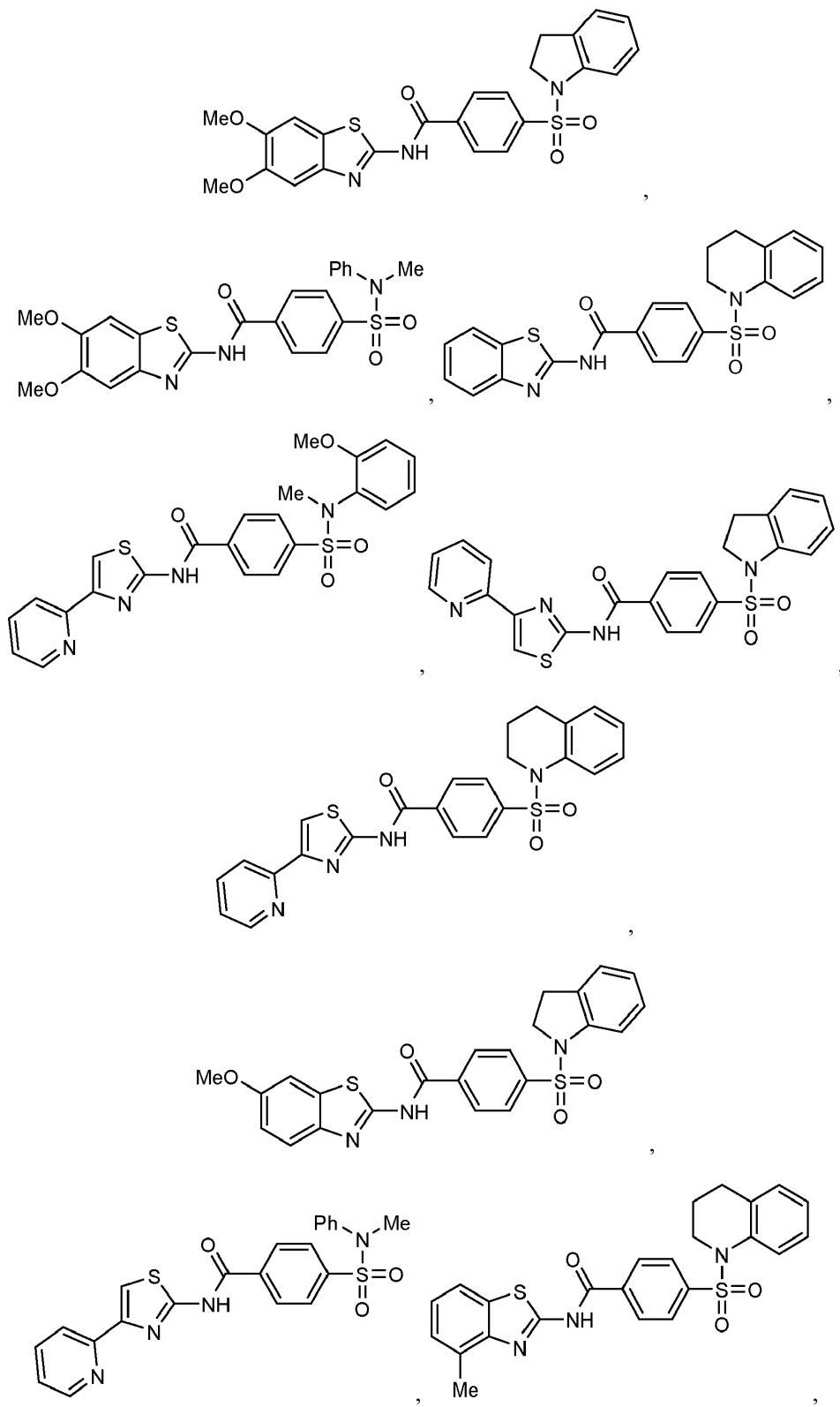
t es un número entero de 0 a 4.

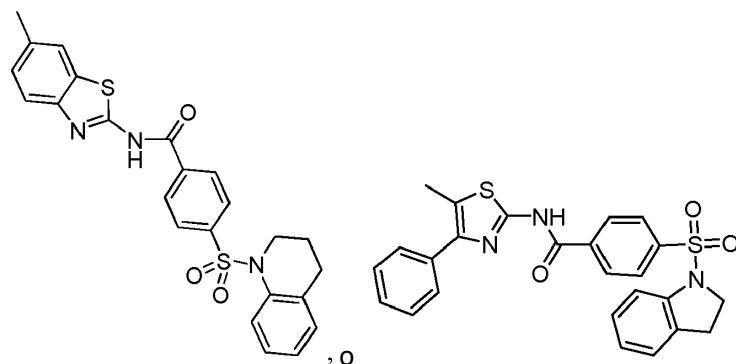
⁴⁰ See, for example, the following: *W. H. H. Stoddard, The American Renaissance: A Study in National Culture* (1923); *John Englekirk, The American Renaissance: A Literary History* (1960).



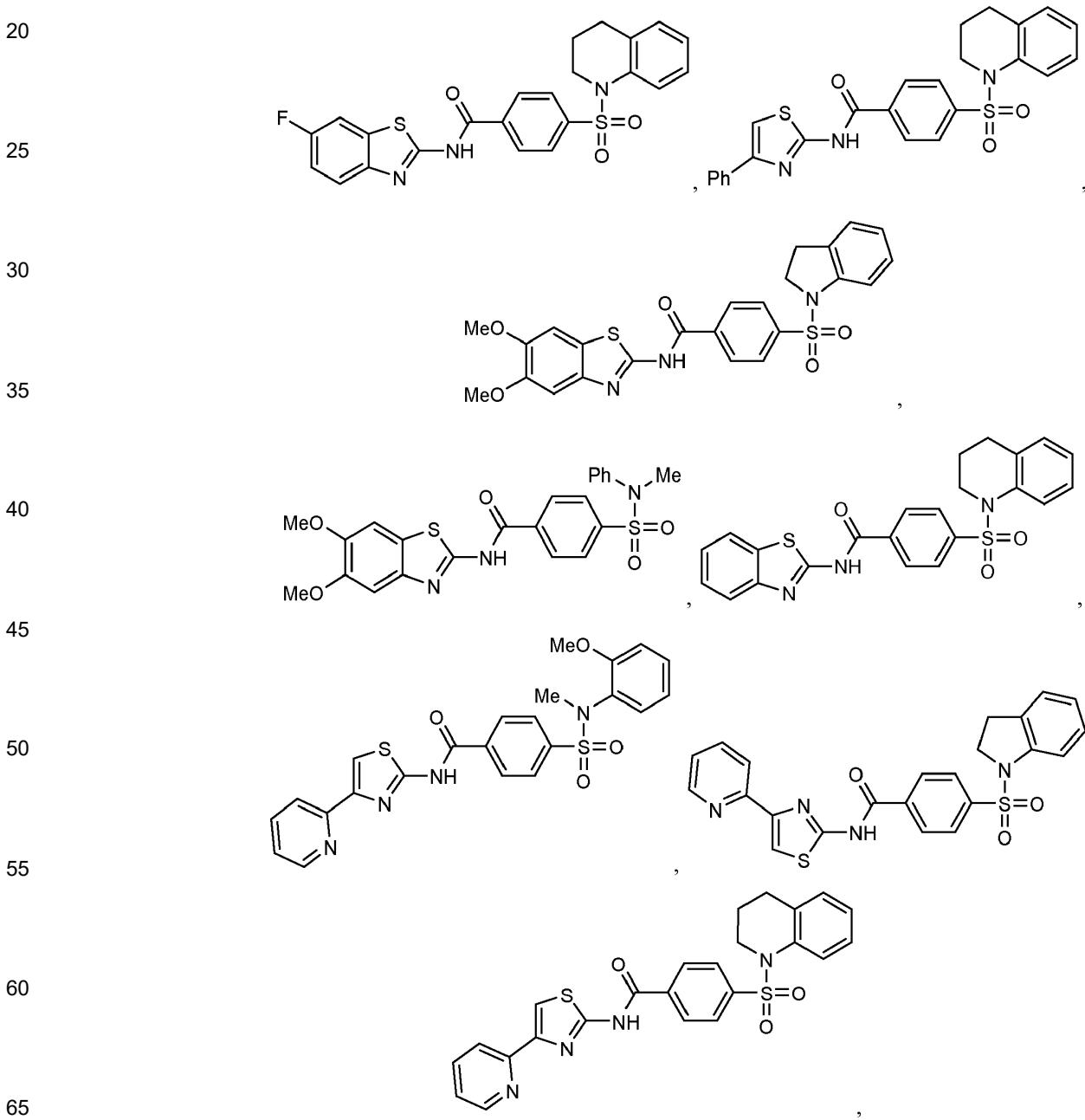
10. Una composición farmacéutica que comprende un excipiente aceptable farmacéuticamente y un compuesto, o una sal aceptable farmacéuticamente de este, como se definió en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o



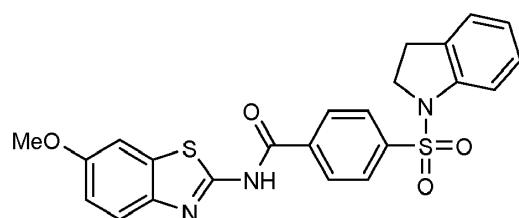




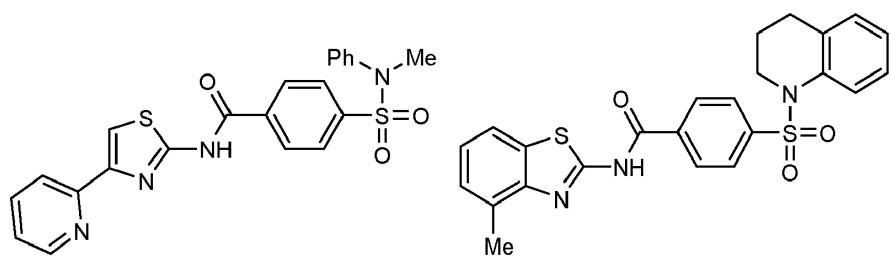
15 11. Un compuesto para su uso en el tratamiento del cáncer en un sujeto que lo necesita, el uso comprende administrar a dicho sujeto una cantidad eficaz de un compuesto, o una sal aceptable farmacéuticamente de este, que tiene la fórmula (VA) como se definió en la reivindicación 1, o en donde el compuesto es un compuesto seleccionado de



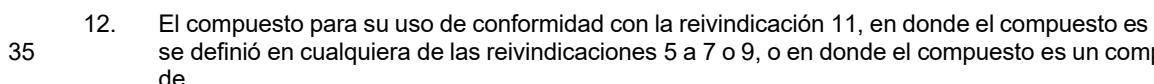
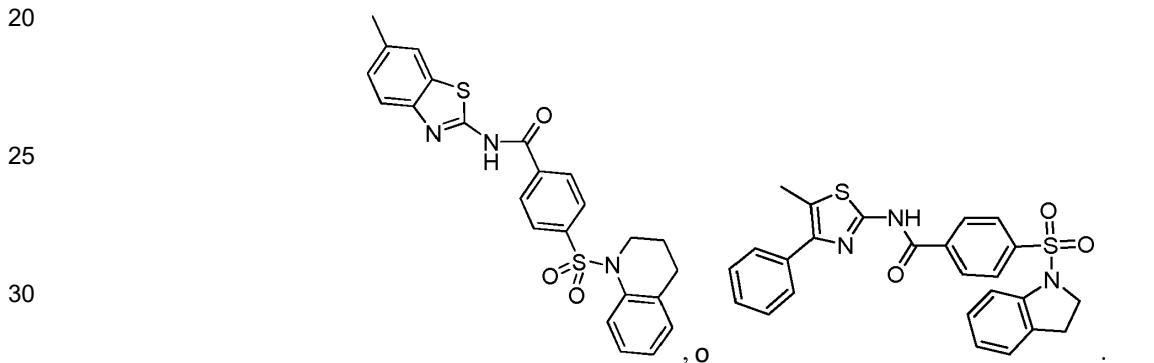
5



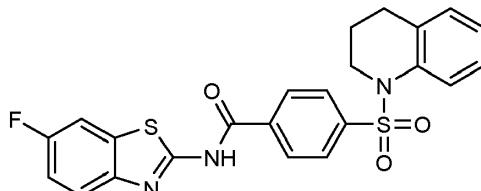
10



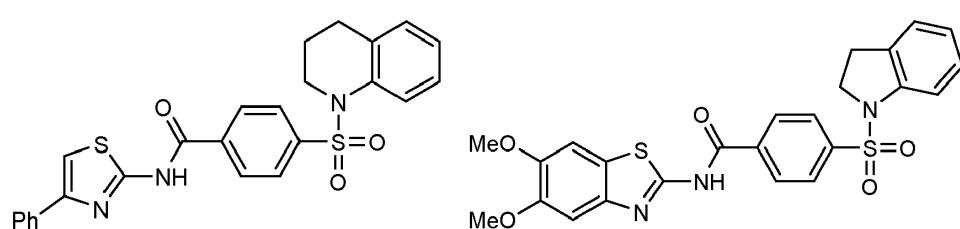
15



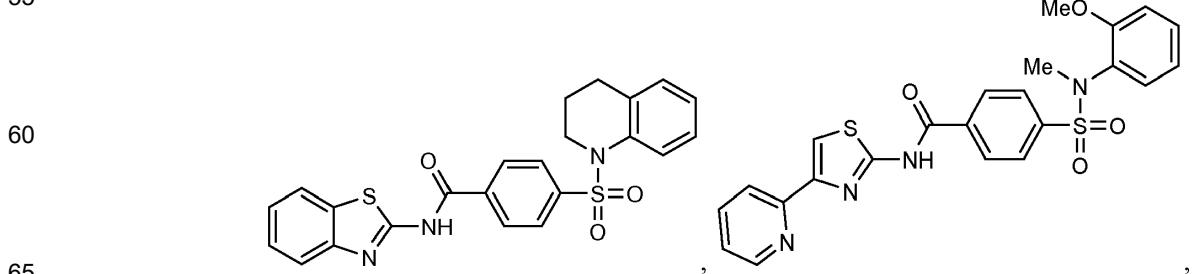
40

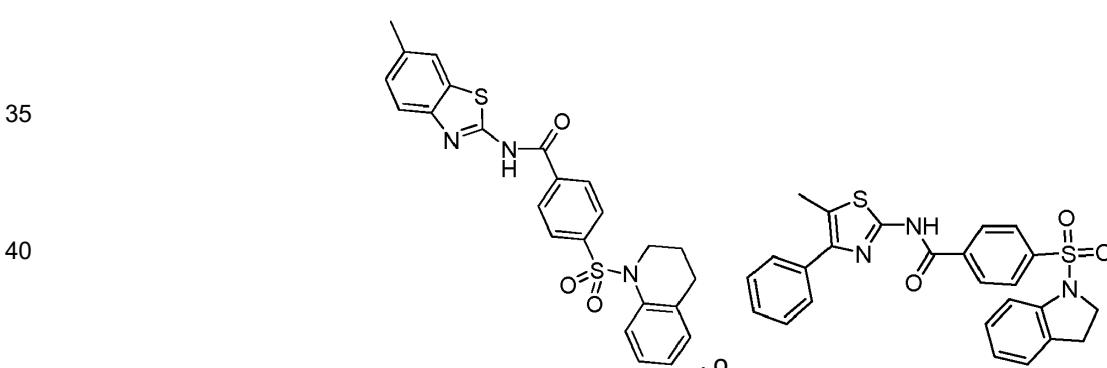
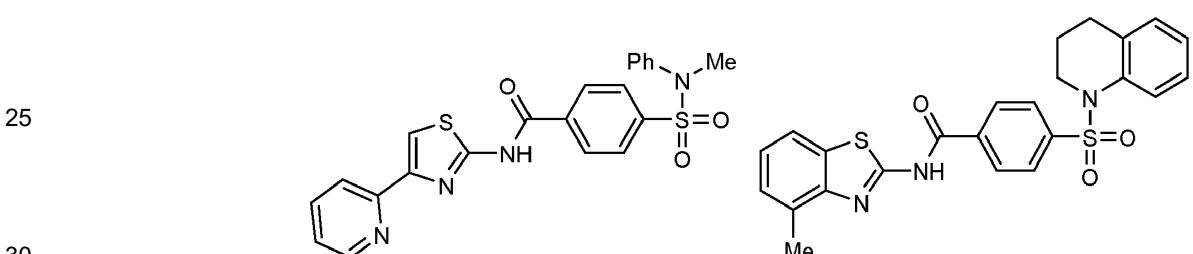
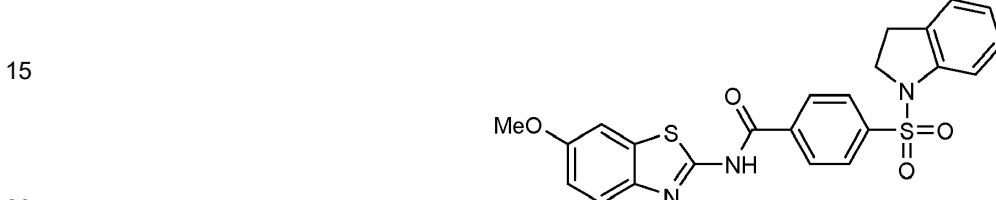
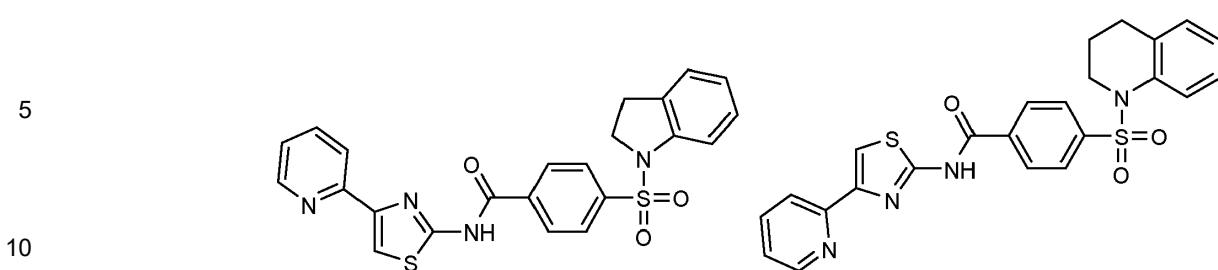


45

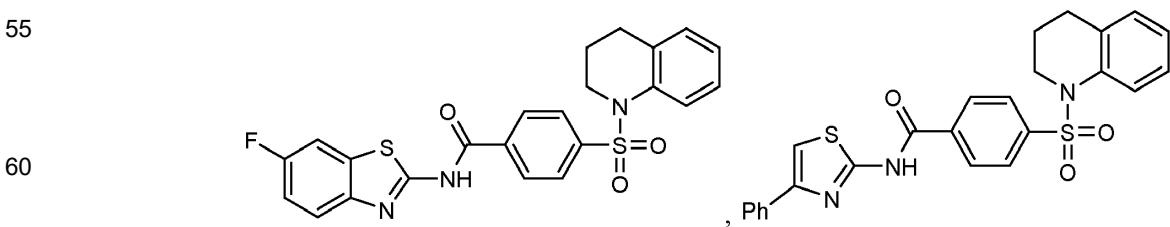


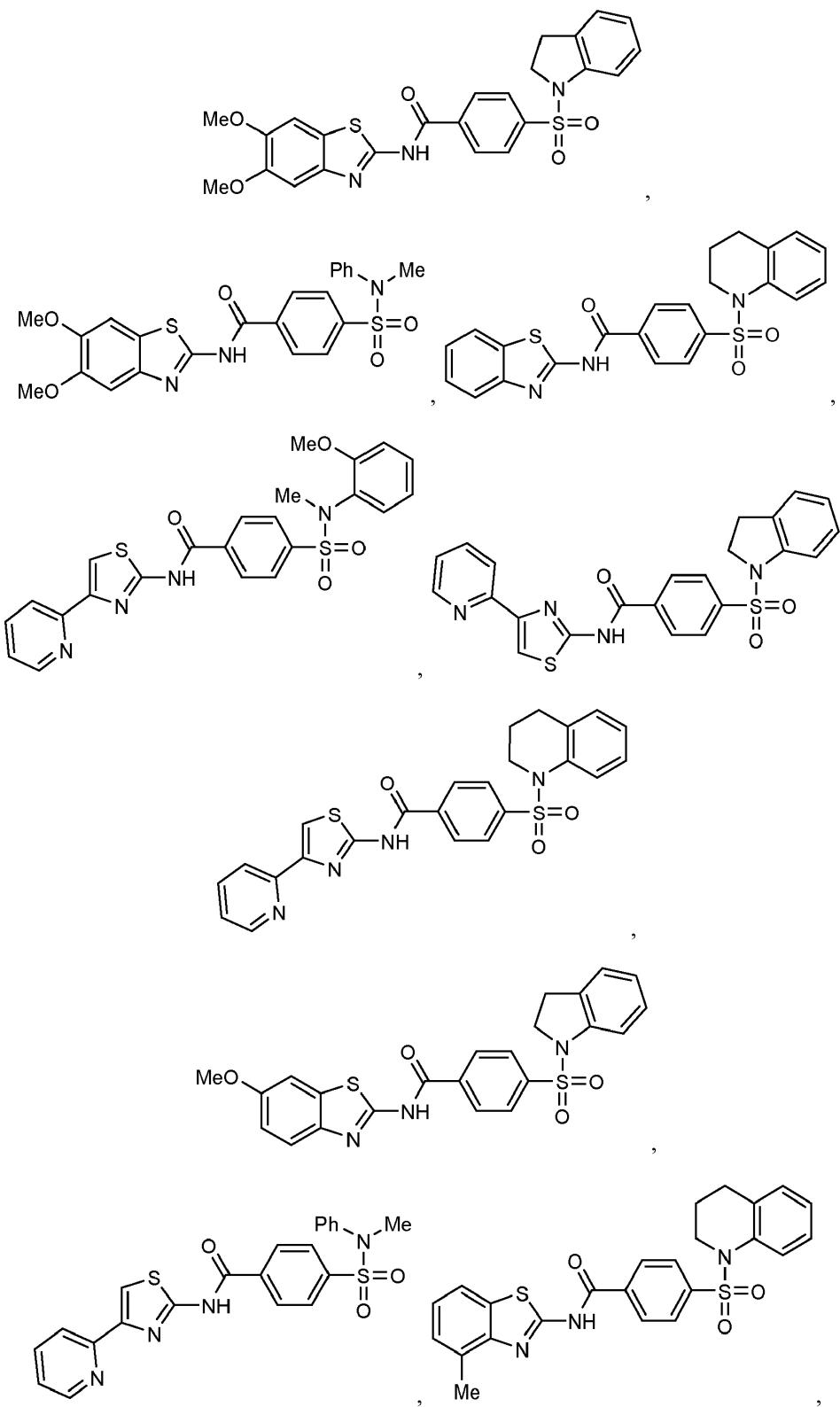
55

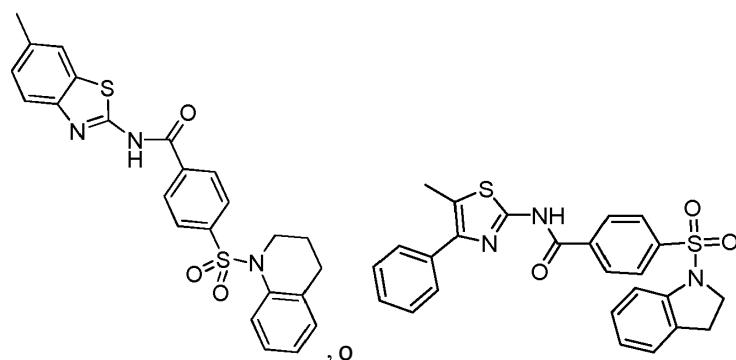




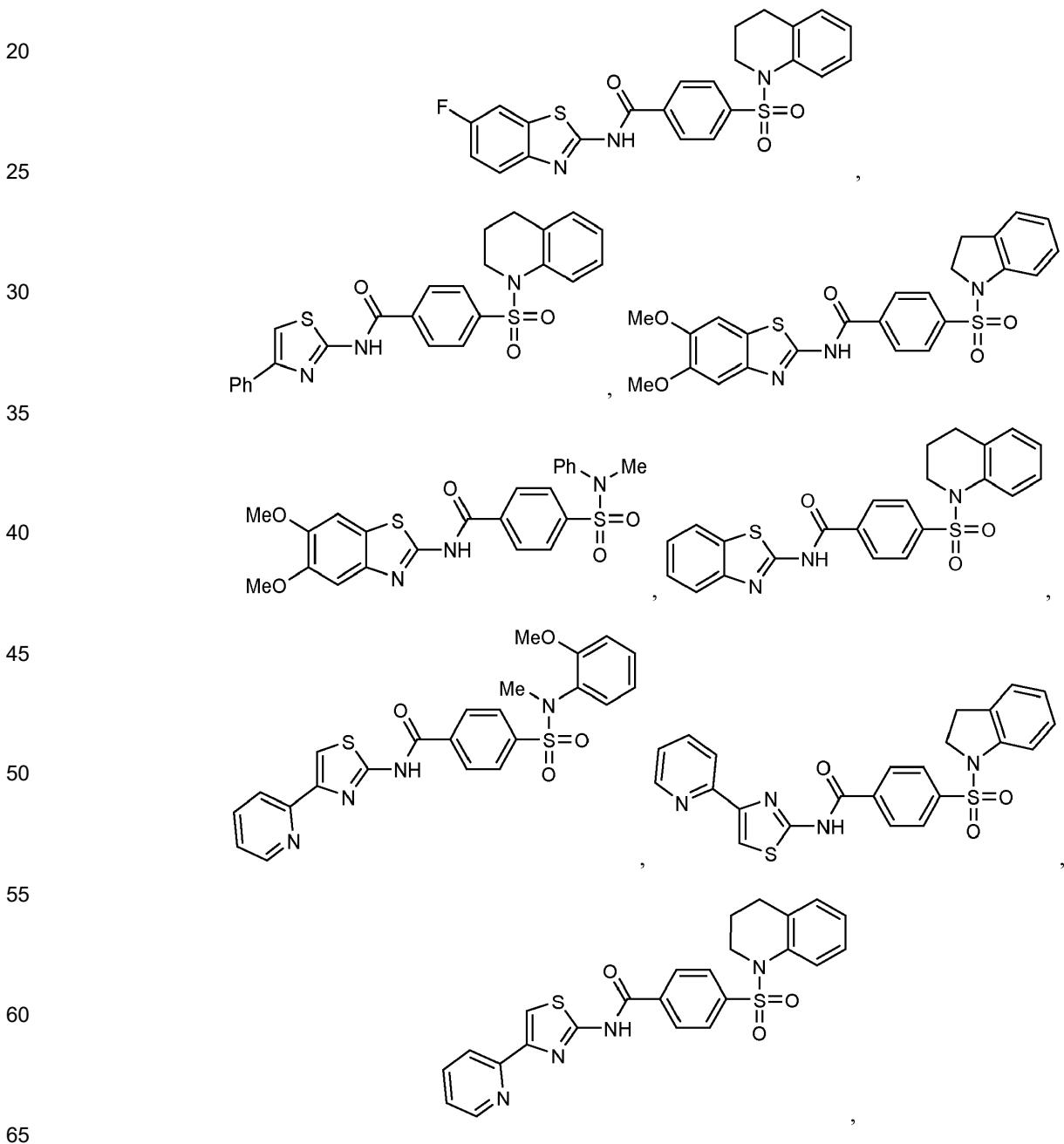
13. El compuesto para su uso de conformidad con la reivindicación 11 o la reivindicación 12, en donde dicho cáncer es cáncer de colon, cáncer de mama, cáncer gástrico, cáncer de cerebro, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, linfoma, melanoma, cáncer de páncreas o cáncer de próstata.
14. Un compuesto para su uso como una composición terapéutica o farmacéutica que comprende un excipiente aceptable farmacéuticamente y el compuesto para su uso como producto terapéutico, en donde el compuesto es un compuesto como se definió en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o seleccionado de



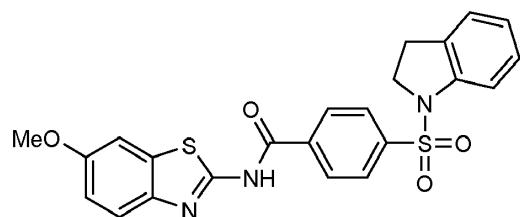




15 15. Un compuesto para su uso en el tratamiento del cáncer en un sujeto que lo necesita, el uso comprende administrar a dicho sujeto una cantidad eficaz de un compuesto, o una sal aceptable farmacéuticamente de este, que tiene una fórmula como se definió en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o seleccionada de

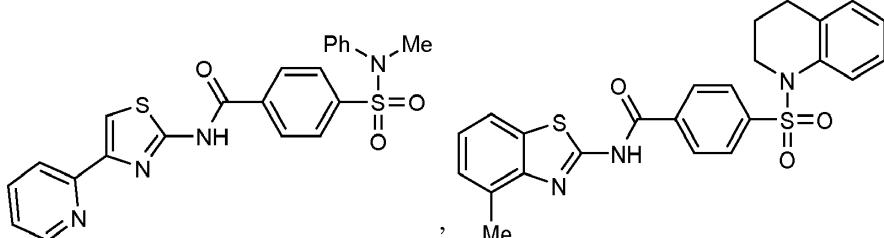


5



10

15



20

25

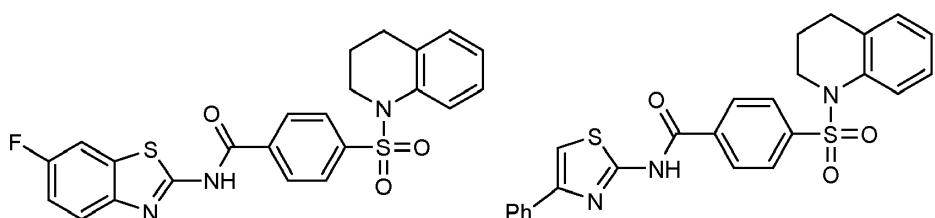
30

35

16. Un método para reducir un efecto mediado por Wnt en una célula, dicho método comprende poner en contacto dicha célula con una cantidad eficaz de un compuesto que tiene la fórmula (VA) como se definió en la reivindicación 1, o un compuesto que tiene la fórmula

40

45

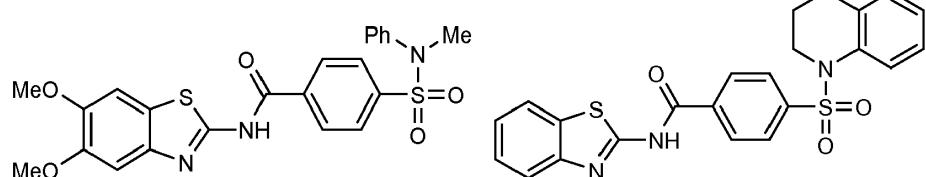
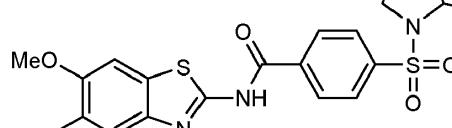


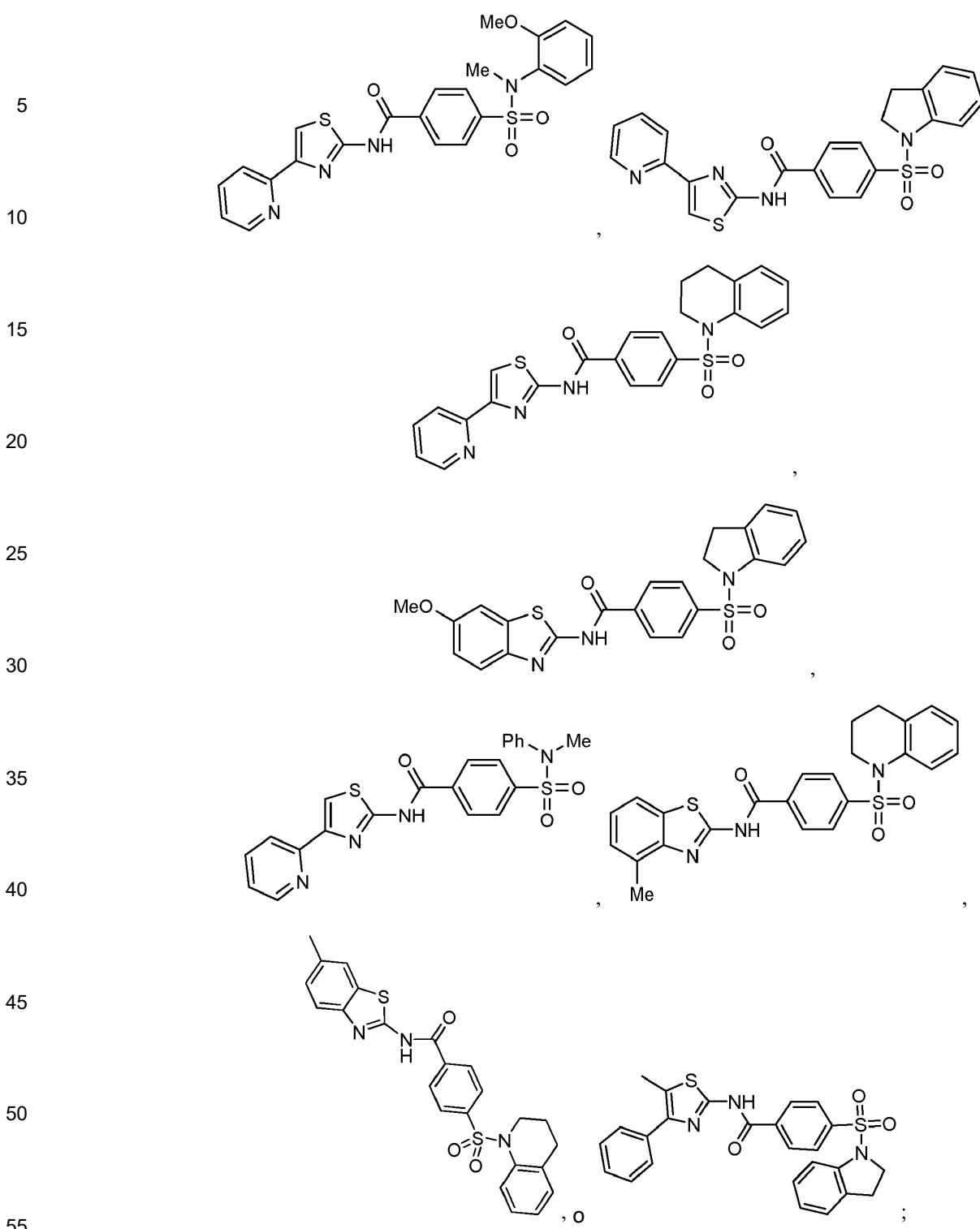
50

55

60

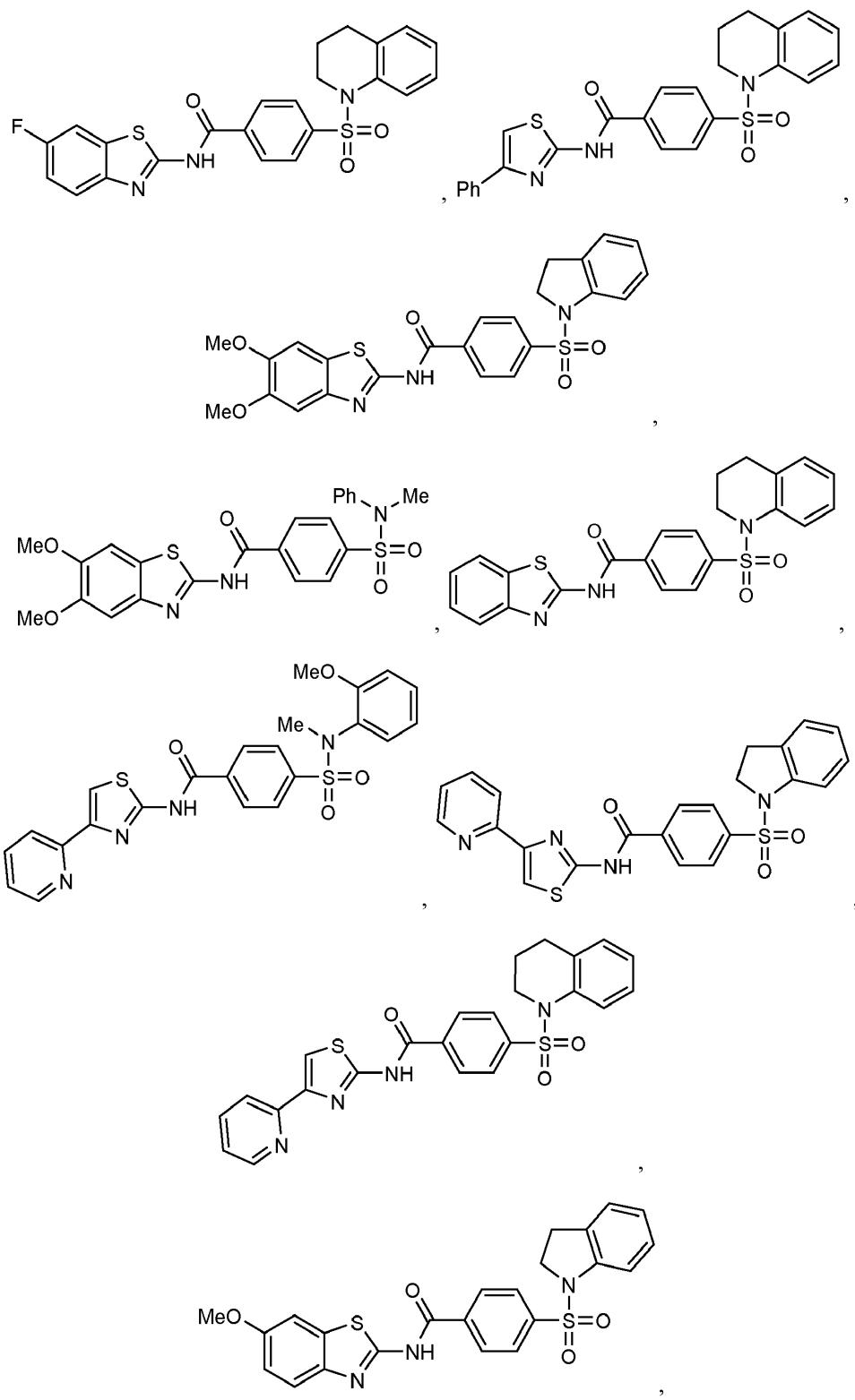
65



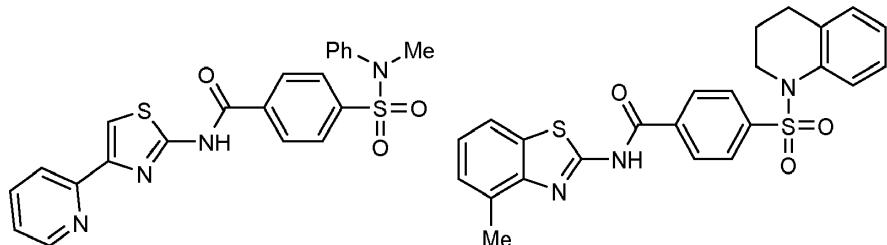


siempre y cuando el método no es un método de tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia.

- 60 17. El método de conformidad con la reivindicación 16, en donde el compuesto es un compuesto como se definió en cualquiera de las reivindicaciones 5 a 9 o en donde el compuesto es un compuesto seleccionado de



5



10

15

20

25

30

35

18. El método de conformidad con la reivindicación 16 o la reivindicación 17, en donde dicho efecto mediado por Wnt es un aumento en la degradación de Pygopus, un aumento en la degradación de betacatenina no oncogénica, una disminución en la degradación de Axina, una disminución en la actividad de Myc, una disminución de la actividad de CD44, una disminución de la actividad de Axina2, una disminución de la actividad de Bcl-9 o una disminución de la actividad de la ciclina D.
19. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 16 a 18:
 en donde R² es hidrógeno o alquilo no sustituido; o
 en donde R² y R⁵ se unen para formar un heteroarilo sustituido o no sustituido.