

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 761 951**

51 Int. Cl.:

C07D 285/12 (2006.01)

A61K 31/433 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 37/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.11.2013 PCT/US2013/071212**

87 Fecha y número de publicación internacional: **30.05.2014 WO14081925**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.11.2013 E 13808311 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.10.2019 EP 2922832**

54 Título: **Inhibidores de glutaminasa y métodos de uso**

30 Prioridad:

21.11.2012 US 201261729321 P

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

21.05.2020

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**LEMIEUX, RENE, M.;
POPOVICI-MULLER, JANETA;
SALITURO, FRANCESCO, G.;
SAUNDERS, JEFFREY, O.;
TRAVINS, JEREMY y
YAN, SHUNQI**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 761 951 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Inhibidores de glutaminasa y métodos de uso

5 Reivindicación de prioridad

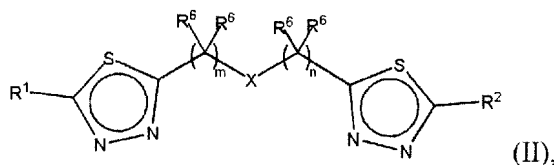
La presente solicitud reivindica prioridad respecto de la Solicitud de los Estados Unidos N.º 61/729.321, presentada el 21 de noviembre de 2012.

10 Antecedentes de la invención

Las células cancerosas se basan principalmente en la glucólisis para generar energía celular e intermedios bioquímicos para la biosíntesis de lípidos y nucleótidos, mientras que la mayoría de células "normales" en los tejidos adultos utilizan la respiración aeróbica. Esta fundamental diferencia en el metabolismo celular entre las células cancerosas y las células normales se denomina el efecto Warburg. Como resultado de esta diferencia, el piruvato generado por la vía glucolítica se convierte en ácido láctico, en lugar de usarse en acetil-CoA y en última instancia, el citrato utilizado en un ciclo de ácido cítrico normal. Para compensar estos cambios energéticos y para mantener un ciclo del ácido cítrico, las células cancerosas se basan en el metabolismo de la glutamina, que se logra mediante una elevación de la actividad de glutaminasa. Puede lograrse el aprovechamiento de este fenómeno inhibiendo esta actividad de glutaminasa elevada.

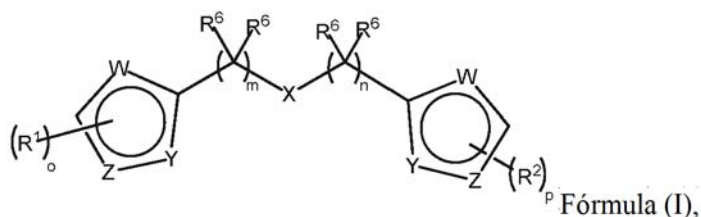
Sumario de la invención

La presente invención se refiere a un compuesto de Fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:



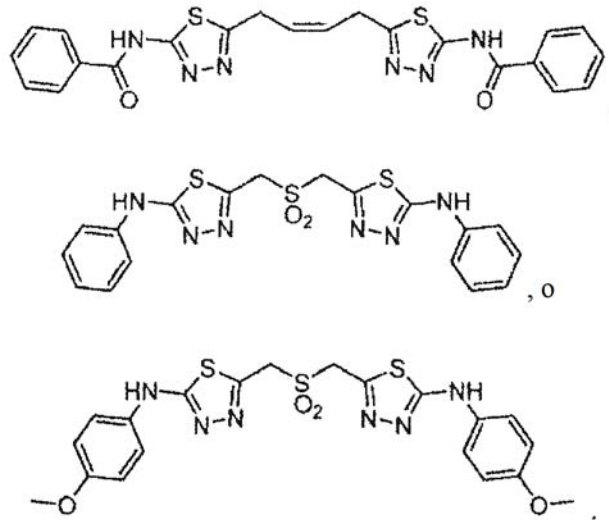
- 30 X es -S(O)- o -SO₂-;
 cada R¹ y R² es independientemente alquileo C₁₋₆-R⁴, -N(R³)-C(O)-R⁴, -C(O)-N(R³)-R⁴, -N(R³)-C(O)-O-R⁴, -N(R³)-C(O)-N(R³)-R⁴, -O-C(O)-N(R³)-R⁴, -N(R³)-C(O)-alquileo C₁₋₆-C(O)-R⁴ o -N(R³)-C(O)-alquileo C₁₋₆-N(R³)-C(O)-R⁴;
 cada R³ es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o arilo;
 cada R⁴ es independientemente alquilo C₁₋₆, alqueno C₁₋₆, arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroaralquilo, heterociclialquilo, heterociclilo, cicloalquilo o cicloalquilalquilo, cada uno de los cuales está sustituido con 0-3 apariciones de R⁵, o dos restos R⁵ adyacentes, tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un heterociclilo, heteroarilo, cicloalquilo o arilo; cada R⁵ es independientemente oxo (=O), alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, ciano, halo, -OH, -SH, -OCF₃, -SO₂-alquilo C₁₋₆, -NO₂, -N(R⁷)-C(O)-alquilo C₁₋₆, -N(R⁶)₂, -O-C(O)-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, (cicloalquil C₃₋₇)alquilo, arilo, ariloxi, -C(O)-arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroaralquilo, heterociclialquilo o heterociclilo, en el que cada arilo, heteroarilo o heterociclilo está adicionalmente sustituido con 0-3 apariciones de R⁷;
 cada R⁶ es independientemente hidrógeno, flúor, OH o alquilo C₁₋₆;
 cada R⁷ es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, -OH, -SH, ciano, halo, -CF₃, -OCF₃, -SO₂-alquilo C₁₋₆, -NO₂, -N(R⁶)-C(O)-alquilo C₁₋₆, -N(R⁶)₂ o alcoxi C₁₋₆;
 45 m es 1, 2 o 3; y
 n es 1, 2 o 3; con la condición de que la suma de m y n sea de 2 a 4,
 en la que el término "aralquilo" se refiere a un resto alquilo en el que un átomo de hidrógeno está reemplazado por un grupo arilo, en la que el término "arilo" se refiere a un sistema de anillos de hidrocarburo aromático monocíclico, bicíclico o tricíclico,
 50 en la que el término "cicloalquilo" incluye grupos hidrocarburo no aromáticos cíclicos, bicíclicos, tricíclicos o policíclicos que tienen de 3 a 12 carbonos,
 en la que el término "cicloalquilalquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo cicloalquilo,
 en la que el término "heterociclilo" se refiere a estructuras de anillo no aromático de 3 a 14 miembros, cuyas estructuras de anillo incluyen de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente entre O, N y S,
 55 en la que el término "heteroarilo" se refiere a un sistema de anillo aromático de 5-14 miembros que tiene 1-3 heteroátomos en el anillo si es monocíclico, 1-6 heteroátomos en el anillo si es bicíclico, o 1-9 heteroátomos en el anillo si es tricíclico, dichos heteroátomos seleccionados independientemente entre O, N y S,
 en la que el término "heterociclialquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo heterociclo, y
 en la que el término "heteroaralquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo heteroarilo.

60 Además, la presente invención se refiere a un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



en la que

- 5 X es un enlace, -S-, -S(O)-, -SO₂-, -CH=CH-, -NH- o -C(O)-;
 cada W, Y y Z es independientemente -S-, -CH=, -CH=CH-, -CH=CR¹-, -CR¹=CR¹-, -O-, -N= o -NH-, con la
 condición de que (1) para cada anillo, al menos uno de W, Y y Z no es -CH=, y (2) cuando uno de W es -S- y el Y
 en el mismo anillo es N, entonces el Z en el mismo anillo no es -CH=;
- 10 cada R¹ y R² es independientemente alquileo C₁₋₆-R⁴-, -N(R³)-R⁴-, -N(R³)-C(O)-R⁴-, -C(O)-N(R³)-R⁴-, -N(R³)-C(O)-O-
 R⁴-, -N(R³)-C(O)-N(R³)-R⁴-, -O-C(O)-N(R³)-R⁴-, -N(R³)-C(O)-alquileo C₁₋₆-C(O)-R⁴-, -N(R³)-C(O)-alquileo C₁₋₆-
 N(R³)-C(O)-R⁴ o -N(R^{3a})-C(O)-CH₂-N(R³)-C(O)-R⁴;
- 15 cada R³ es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o arilo;
 cada R⁴ es independientemente alquilo C₁₋₆, alqueno C₁₋₆, arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroaralquilo,
 heterociclilalquilo, heterociclilo, cicloalquilo o cicloalquilalquilo, cada uno de los cuales está sustituido con 0-3
 apariciones de R⁵, o dos restos R⁵ adyacentes, tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos,
 forman un heterociclilo, heteroarilo, cicloalquilo o arilo; cada R⁵ es independientemente oxo (=O), alquilo C₁₋₆,
 haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, ciano, halo, -OH, -SH, -OCF₃, -SO₂-alquilo C₁₋₆, -NO₂, -N(R⁷)-C(O)-alquilo C₁₋₆, -N(R⁶)₂,
 -O-C(O)-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, (cicloalquil C₃₋₇)alquilo, arilo, ariloxi, -C(O)-arilo, heteroarilo, aralquilo,
 heteroaralquilo, heterociclilalquilo o heterociclilo, en el que cada arilo, heteroarilo o heterociclilo está sustituido
 20 adicionalmente con 0-3 apariciones de R⁷;
- cada R⁶ es independientemente hidrógeno, flúor, OH o alquilo C₁₋₆;
- cada R⁷ es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, -OH, -SH, ciano, halo, -CF₃, -OCF₃, -SO₂-alquilo C₁₋₆, -
 NO₂, -N(R⁷)-C(O)-alquilo C₁₋₆, -N(R⁶)₂ o alcoxi C₁₋₆;
- 25 m es 1, 2 o 3;
 n es 1, 2 o 3; con la condición de que cuando X es un enlace, la suma de m y n es de 3 a 6 y cuando X es -S-, -
 S(O)-, -SO₂-, -CH=CH- o -C(O)-, la suma de m y n es de 2 a 4;
 o es 1, 2 o 3; y
 p es 1, 2 o 3;
- 30 con la condición de que: (1) cuando X es -S-, m y n son ambos 2, cada R⁶ es H, entonces (i) R¹ y R² no son ambos -
 NHC(O)-R⁴, en la que R⁴ es alquilo C₁₋₆, un anillo monocíclico, aralquilo monocíclico, heterociclilalquilo monocíclico,
 heteroaralquilo monocíclico y cada miembro de R⁴ está sustituido con 0-3 apariciones de R⁵; y (ii) R¹ y R² no son
 ambos -NHC(O)O-metilo, -NHC(O)O-etilo, -NHC(O)-6-pirimidin-2,4(1H,3H)-dionilo, -N(etil)C(O)-bencilo o -NHC(O)NH-
 fenilo, en el que cada fenilo del resto -NHC(O)NH-fenilo está opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos seleccionados
 35 entre metilo, nitro y halo;
- (2) cuando X es -S-, m y n son ambos 1, cada R⁶ es H, entonces (i) R¹ y R² no son ambos -NH-fenilo o -NH-4-
 metoxi-fenilo o -NHC(O)-bencilo;
- 40 (3) cuando X es un enlace, la suma de m y n es 3, cada R⁶ es H, entonces R¹ y R² no son ambos -NHC(O)-R⁴, en
 la que R⁴ es arilo monocíclico o aralquilo monocíclico o metilo, y cada miembro de R⁴ está opcionalmente sustituido
 con 0-3 apariciones de R⁵;
- (4) cuando X es un enlace, m y n son ambos 2, cada R⁶ es H, entonces R¹ y R² no son ambos -NHC(O)-furanilo, -
 NHC(O)-fenilo, -NHC(O)-o-metoxi-fenilo, -NHC(O)-alquilo C₁₋₆, -NH-bencilo, -NHC(O)-NH-fenilo, -NHC(O)-NH-
 bencilo o -NH-fenilo, en los que cada fenilo del resto -NH-fenilo está sustituido con 0-3 apariciones de R⁵;
- 45 (5) cuando X es un enlace, la suma de m y n es 5, cada R⁶ es H, entonces R¹ y R² no son ambos -NHC(O)-alquilo
 C₁₋₆, -NHC(O)-ciclohexilo o -NH-fenilo, en los que cada fenilo del resto -NH-fenilo está opcionalmente sustituido
 con metilo; y
- (6) cuando X es un enlace, m y n son ambos 3, cada R⁶ es H, entonces R¹ y R² no son ambos NH-fenilo;
- (7) cuando X es un enlace, m y n son ambos 2, y uno de W, Y o Z es -CH=CH- o -CH=CR¹-, entonces R¹ y R² no
 50 son ambos -NHC(O)C(R^{*})₂-fenilo, en el que el fenilo está sin sustituir o sustituido con 0-3 apariciones de R⁵ y R^{*}
 es H, -OH, -alquil C₁₋₂-OH, -alquil C₁₋₂-OCH₃ o -CH₃;
- (8) cuando X es un enlace, m y n son ambos 2, uno de W, Y o Z es -CH=CH- o -CH=CR¹-, y uno de R¹ y R² es -
 NHC(O)CH₂-R^Λ, en el que R^Λ es hidrógeno, -NH₂, heteroarilo o un anillo condensado, en el que el heteroarilo está
 sin sustituir o sustituido con 0-3 apariciones de R⁵; NHC(O)NH-bencilo: o -NHCO₂-bencilo; entonces el otro de R¹
 55 y R² no es -NHC(O)C(R^{*})₂-fenilo, en el que el fenilo está sin sustituir o sustituido con 0-3 apariciones de R⁵, y R^{*}
 es H, -OH, -alquil C₁₋₂-OH, -alquil C₁₋₂-OCH₃ o metilo;
- (9) el compuesto de fórmula (1) no es:



Se proporciona una composición que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, la composición es una composición farmacéutica.

5 En el presente documento se proporcionan compuestos para su uso en un método para tratar o prevenir una enfermedad, afección o trastorno como se describe (por ejemplo, tratar) en el presente documento que comprende administrar un compuesto descrito en el presente documento, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición farmacéutica que comprende un compuesto descrito en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 En el presente documento se describe un método para inhibir la glutaminasa, por ejemplo, en un paciente que lo necesite. En el presente documento se proporciona la reducción del nivel del producto de glutaminasa en un sujeto, por ejemplo, un paciente que lo necesite. Los métodos incluyen administrar una cantidad eficaz de un compuesto descrito en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un sujeto que lo necesite, inhibiendo de este modo el nivel de glutaminasa en el sujeto.

15 En el presente documento se describe un método para tratar a un sujeto que sufre o que es susceptible a una enfermedad o trastorno asociado con la función aberrante de glutaminasa o la actividad elevada de glutaminasa en un sujeto que lo necesite. El método comprende la etapa de administrar una cantidad eficaz de un compuesto descrito en el presente documento al sujeto que lo necesite, de este modo tratando, previniendo o mejorando la enfermedad o trastorno en el sujeto. En ciertas realizaciones, el compuesto se proporciona en una composición farmacéutica. El método puede incluir

20 identificar o seleccionar un sujeto que podría beneficiarse de la inhibición de la glutaminasa o de la reducción en el nivel de glutaminasa. Por ejemplo, puede identificarse al sujeto basándose en el nivel de actividad de glutaminasa en una célula o muestra de tejido del sujeto para el tratamiento de un cáncer asociado con una actividad o función aberrante de glutaminasa. En otra realización, el sujeto seleccionado es un paciente que padece o que es susceptible a un trastorno o enfermedad identificado en el presente documento, por ejemplo, un trastorno caracterizado por crecimiento o proliferación celular no deseado, por ejemplo, cáncer u otros trastornos neoplásicos.

25 En otra realización, en el presente documento se describe un método para tratar el cáncer en un sujeto, comprendiendo el método: opcionalmente, adquirir una muestra del sujeto; adquirir una evaluación de o evaluar la muestra del sujeto, en donde la muestra del sujeto se caracteriza por i) un bajo nivel de expresión de E-cadherina, en comparación con un patrón de referencia, ii) un alto nivel de expresión de vimentina en comparación con un patrón de referencia o iii) un nivel bajo o reducido de expresión de piruvato carboxilasa; y administrar al sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en el presente documento. En algunas realizaciones, la muestra del sujeto se caracteriza por i) un bajo nivel de expresión de E-cadherina en comparación con un patrón de referencia y ii) un alto nivel de expresión de vimentina en comparación con un patrón de referencia. En algunas realizaciones, la muestra del sujeto se caracteriza o se caracteriza adicionalmente por niveles bajos o reducidos de expresión de piruvato carboxilasa en comparación con el patrón de referencia.

30 En otra realización, en el presente documento se describe un método para tratar el cáncer en un sujeto, caracterizado por i) un bajo nivel de expresión de E-cadherina en comparación con un patrón de referencia, ii) un alto nivel de expresión de vimentina en comparación con un patrón de referencia o iii) un nivel bajo o reducido de expresión de piruvato carboxilasa; que comprende administrar al sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en el presente documento. En algunas realizaciones, el sujeto se caracteriza por i) un bajo nivel de expresión de E-cadherina en comparación con un patrón de referencia y ii) un alto nivel de expresión de vimentina

en comparación con un patrón de referencia. En algunas realizaciones, el sujeto se caracteriza o se caracteriza adicionalmente por niveles bajos o reducidos de expresión de piruvato carboxilasa en comparación con el patrón de referencia.

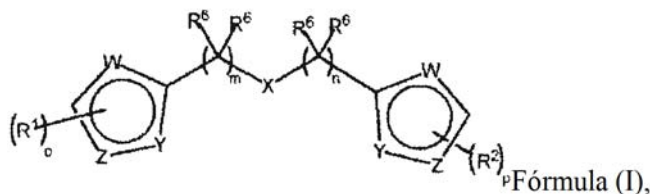
5 Descripción detallada

Los detalles de la construcción y disposición de los componentes establecidos en la siguiente descripción e ilustrados en los dibujos no están destinados a ser limitantes. Las realizaciones pueden ponerse en práctica o realizarse de diversas maneras. También, la fraseología y terminología usadas en el presente documento son para fines de descripción y no deben considerarse limitativas. El uso de "que incluye", "que comprende", o "que tiene", "que contiene", "que implica" y variaciones de los mismos en el presente documento, pretende incluir los elementos enumerados a continuación en el presente documento y equivalentes de los mismos así como elementos adicionales.

15 Compuestos

En el presente documento se describen compuestos y composiciones que inhiben la glutaminasa. Los compuestos que inhiben la glutaminasa, pueden usarse para tratar trastornos tales como trastornos neoplásicos (por ejemplo, el cáncer).

20 Se proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



en la que

- 25 X es un enlace, -S-, -S(O)-, -SO₂-, -CH=CH-, -NH- o -C(O)-;
- cada W, Y y Z es independientemente -S-, -CH=, -CH=CH-, -CH=CR¹-, -CR¹=CR¹-, -O-, -N= o -NH-, con la condición de que (1) para cada anillo, al menos uno de W, Y y Z no es -CH=, y (2) cuando uno de W es -S- y el Y en el mismo anillo es N, entonces el Z en el mismo anillo no es -CH=;
- 30 cada R¹ y R² es independientemente alquileo C₁₋₆-R⁴, -N(R³)-R⁴, -N(R³)-C(O)-R⁴, -C(O)-N(R³)-R⁴, -N(R³)-C(O)-O-R⁴, -N(R³)-C(O)-N(R³)-R⁴, -O-C(O)-N(R³)-R⁴, -N(R³)-C(O)-alquileo C₁₋₆-C(O)-R⁴, -N(R³)-C(O)-alquileo C₁₋₆-N(R³)-C(O)-R⁴ o -N(R^{3a})-C(O)-CH₂-N(R³)-C(O)-R⁴;
- cada R³ es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o arilo;
- 35 cada R⁴ es independientemente alquilo C₁₋₆, alqueno C₁₋₆, arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroaralquilo, heterociclilalquilo, heterociclilo, cicloalquilo o cicloalquilalquilo, cada uno de los cuales está sustituido con 0-3 apariciones de R⁵, o dos restos R⁵ adyacentes, tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un heterociclilo, heteroarilo, cicloalquilo o arilo; cada R⁵ es independientemente oxo (=O), alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, ciano, halo, -OH-, -SH-, -OCF₃-, -SO₂-alquilo C₁₋₆, -NO₂-, -N(R⁷)-C(O)-alquilo C₁₋₆, -N(R⁶)₂-, -O-C(O)-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, (cicloalquil C₃₋₇)alquilo, arilo, ariloxi, -C(O)-arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroaralquilo, heterociclilalquilo o heterociclilo, en el que cada arilo, heteroarilo o heterociclilo está sustituido adicionalmente con 0-3 apariciones de R⁷;
- 40 cada R⁶ es independientemente hidrógeno, flúor, OH o alquilo C₁₋₆;
- cada R⁷ es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, -OH-, -SH-, ciano, halo, -CF₃-, -OCF₃-, -SO₂-alquilo C₁₋₆, -NO₂-, -N(R⁷)-C(O)-alquilo C₁₋₆, -N(R⁶)₂ o alcoxi C₁₋₆;
- 45 m es 1, 2 o 3;
- n es 1, 2 o 3; con la condición de que cuando X es un enlace, la suma de m y n es de 3 a 6 y cuando X es -S-, -S(O)-, -SO₂-, -CH=CH- o -C(O)-, la suma de m y n es de 2 a 4;
- o es 1, 2 o 3; y
- p es 1, 2 o 3;

50 con la condición de que: (1) cuando X es -S-, m y n son ambos 2, cada R⁶ es H, entonces (i) R¹ y R² no son ambos -NHC(O)-R⁴, en la que R⁴ es alquilo C₁₋₆, un anillo monocíclico, aralquilo monocíclico, heterociclilalquilo monocíclico, heteroaralquilo monocíclico y cada miembro de R⁴ está sustituido con 0-3 apariciones de R⁵; y (ii) R¹ y R² no son ambos -NHC(O)O-metilo, -NHC(O)O-etilo, -NHC(O)-6-pirimidin-2,4(1H,3H)-dionilo, -N(etil)C(O)-bencilo o -NHC(O)NH-fenilo, en el que cada fenilo del resto -NHC(O)NH-fenilo está opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos seleccionados entre metilo, nitró y halo;

(2) cuando X es -S-, m y n son ambos 1, cada R⁶ es H, entonces (i) R¹ y R² no son ambos -NH-fenilo o -NH-4-

metoxi- fenilo o -NHC(O)-bencilo;

(3) cuando X es un enlace, la suma de m y n es 3, cada R⁶ es H, entonces R¹ y R² no son ambos -NHC(O)-R⁴, en la que R⁴ es arilo monocíclico o aralquilo monocíclico o metilo, y cada miembro de R⁴ está opcionalmente sustituido con 0-3 apariciones de R⁵;

5 (4) cuando X es un enlace, m y n son ambos 2, cada R⁶ es H, entonces R¹ y R² no son ambos -NHC(O)-furanilo, -NHC(O)-fenilo, -NHC(O)-o-metoxi-fenilo, -NHC(O)-alquilo C₁₋₆, -NH-bencilo, -NHC(O)-NH-fenilo, -NHC(O)-NH-bencilo o -NH- fenilo, en los que cada fenilo del resto -NH-fenilo está sustituido con 0-3 apariciones de R⁵;

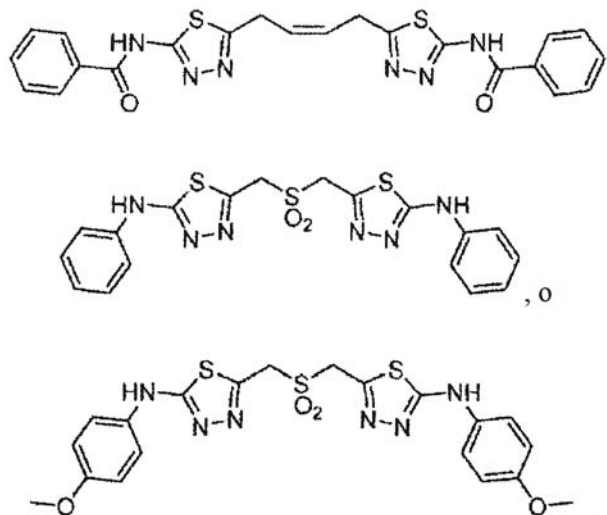
10 (5) cuando X es un enlace, la suma de m y n es 5, cada R⁶ es H, entonces R¹ y R² no son ambos -NHC(O)-alquilo C₁₋₆, -NHC(O)-ciclohexilo o -NH-fenilo, en los que cada fenilo del resto -NH-fenilo está opcionalmente sustituido con metilo; y

(6) cuando X es un enlace, m y n son ambos 3, cada R⁶ es H, entonces R¹ y R² no son ambos NH-fenilo;

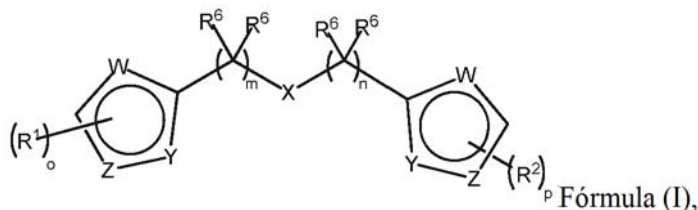
(7) cuando X es un enlace, m y n son ambos 2, y uno de W, Y o Z es -CH=CH- o -CH=CR¹-, entonces R¹ y R² no son ambos -NHC(O)C(R^{*})₂-fenilo en el que el fenilo está sin sustituir o sustituido con 0-3 apariciones de R⁵ y R^{*} es H, -OH, -alquil C₁₋₂-OH, -alquil C₁₋₂-OCH₃ o -CH₃;

15 (8) cuando X es un enlace, m y n son ambos 2, uno de W, Y o Z es -CH=CH- o -CH=CR¹-, y uno de R¹ y R² es -NHC(O)CH₂-R[^], en el que R[^] es hidrógeno, -NH₂, heteroarilo o un anillo condensado, en el que el heteroarilo está sin sustituir o sustituido con 0-3 apariciones de R⁵; -NHC(O)NH-bencilo; o -NHCO₂-bencilo; entonces el otro de R¹ y R² no es -NHC(O)C(R^{*})₂-fenilo, en el que el fenilo está sin sustituir o sustituido con 0-3 apariciones de R⁵, y R^{*} es H, -OH, -alquil C₁₋₂-OH, -alquil C₁₋₂-OCH₃ o metilo;

20 (9) el compuesto de fórmula (1) no es:



25 Se proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



en la que

30 X es un enlace, -S-, -S(O)-, -SO₂-, -CH=CH-, -NH- o -C(O)-;

35 cada W, Y y Z es independientemente -S-, -CH=, -CH=CH-, -CH=CR¹-, -CR¹=CR¹-, -O-, -N= o -NH-, con la condición de que (1) para cada anillo, al menos uno de W, Y y Z no es -CH=, y (2) cuando uno de W es -S- y el Y en el mismo anillo es N, entonces el Z en el mismo anillo no es -CH=;

cada R¹ y R² es independientemente -N(R³)-R⁴, -C(O)-N(R³)-R⁴, -N(R³)-C(O)-O-R⁴ o -N(R³)-C(O)-N(R³)-R⁴;

cada R³ es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o arilo;

cada R⁴ es independientemente alquilo C₁₋₆, alqueno C₁₋₆, arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroaralquilo,

heterociclilalquilo, heterociclilo, cicloalquilo o cicloalquilalquilo, cada uno de los cuales está sustituido con 0-3 apariciones de R⁵, o dos restos R⁵ adyacentes, tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un heterociclilo, heteroarilo, cicloalquilo o arilo; cada R⁵ es independientemente oxo (=O), alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, ciano, halo, -OH, -SH, -OCF₃, -SO₂-alquilo C₁₋₆, -NO₂, -N(R⁷)-C(O)-alquilo C₁₋₆, -N(R⁶)₂, -O-C(O)-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, (cicloalquil C₃₋₇)alquilo, arilo, ariloxi, -C(O)-arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroaralquilo, heterocicilalquilo o heterociclilo, en el que cada arilo, heteroarilo o heterociclilo está sustituido adicionalmente con 0-3 apariciones de R⁷;

cada R⁶ es independientemente hidrógeno, flúor, OH o alquilo C₁₋₆;

cada R⁷ es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, -OH, -SH, ciano, halo, -CF₃, -OCF₃, -SO₂-alquilo C₁₋₆, -NO₂, -N(R⁷)-C(O)-alquilo C₁₋₆, -N(R⁶)₂ o alcoxi C₁₋₆;

m es 1, 2 o 3;

n es 1, 2 o 3; con la condición de que cuando X es un enlace, la suma de m y n es de 3 a 6 y cuando X es -S-, -S(O)-, -SO₂-, -CH=CH- o -C(O)-, la suma de m y n es de 2 a 4;

o es 1, 2 o 3; y

p es 1, 2 o 3;

con la condición de que: (1) cuando X es -S-, m y n son ambos 2, cada R⁶ es H, entonces (ii) R¹ y R² no son ambos -NHC(O)O-metilo, -NHC(O)O-etilo o -NHC(O)NH-fenilo, en los que dicho fenilo del resto -NHC(O)NH-fenilo está opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos seleccionados entre metilo, nitro y halo;

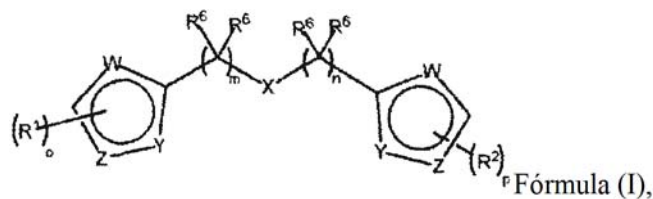
(2) cuando X es -S- o -S(O)₂-, m y n son ambos 1, cada R⁶ es H, entonces R¹ y R² no son ambos -NH-fenilo o -NH-4-metoxi-fenilo;

(3) cuando X es un enlace, m y n son ambos 2, cada R⁶ es H, entonces R¹ y R² no son ambos -NH-bencilo, -NHC(O)-NH-fenilo, -NHC(O)NH-bencilo o -NH-fenilo, en los que dicho fenilo del resto -NH-fenilo está sustituido con 0-3 apariciones de R⁵;

(4) cuando X es un enlace, la suma de m y n es 5, cada R⁶ es H, entonces R¹ y R² no son ambos -NH-fenilo, en el que dicho fenilo del resto -NH-fenilo está opcionalmente sustituido con metilo;

(5) cuando X es un enlace, m y n son ambos 3, cada R⁶ es H, entonces R¹ y R² no son ambos NH-fenilo.

Se proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



en la que

X es un enlace, -S-, -S(O)-, -SO₂-, -CH=CH- o -C(O)-;

cada W, Y y Z es independientemente -S-, -CH=, -O-, -N= o -NH-, con la condición de que (1) al menos uno de W, Y y Z no es -CH=, y (2) cuando uno de W es -S- y el Y en el mismo anillo es N, entonces el Z en el mismo anillo no es -CH=;

cada R¹ y R² es independientemente alquilenilo C₁₋₆-R⁴, -N(R³)-R⁴, -N(R³)-C(O)-R⁴, -C(O)-N(R³)-R⁴, -N(R³)-C(O)-O-R⁴, -N(R³)-C(O)-N(R³)-R⁴, -O-C(O)-N(R³)-R⁴, -N(R³)-C(O)-alquilenilo C₁₋₆-C(O)-R⁴, -N(R³)-C(O)-alquilenilo C₁₋₆-N(R³)-C(O)-R⁴ o -N(R^{3a})-C(O)-CH₂-N(R³)-C(O)-R⁴;

cada R³ es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o arilo;

cada R⁴ es independientemente alquilo C₁₋₆, alquilenilo C₁₋₆, arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroaralquilo, heterociclilalquilo, heterociclilo, cicloalquilo o cicloalquilalquilo, cada uno de los cuales está sustituido con 0-3 apariciones de R⁵, o dos restos R⁵ adyacentes, tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un heterociclilo, heteroarilo, cicloalquilo o arilo; cada R⁵ es independientemente oxo (=O), alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, ciano, halo, -OH, -SH, -OCF₃, -SO₂-alquilo C₁₋₆, -NO₂, -N(R⁷)-C(O)-alquilo C₁₋₆, -N(R⁶)₂, -O-C(O)-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, (cicloalquil C₃₋₇)alquilo, arilo, ariloxi, -C(O)-arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroaralquilo, heterocicilalquilo o heterociclilo, en el que cada arilo, heteroarilo o heterociclilo está sustituido adicionalmente con 0-3 apariciones de R⁷;

cada R⁶ es independientemente hidrógeno, flúor, OH o alquilo C₁₋₆;

cada R⁷ es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, -OH, -SH, ciano, halo, -CF₃, -OCF₃, -SO₂-alquilo C₁₋₆, -NO₂, -N(R⁷)-C(O)-alquilo C₁₋₆, -N(R⁶)₂ o alcoxi C₁₋₆;

m es 1, 2 o 3;

n es 1, 2 o 3; con la condición de que cuando X es un enlace, la suma de m y n es de 3 a 6 y cuando X es -S-, -S(O)-, -SO₂-, -CH=CH- o -C(O)-, la suma de m y n es de 2 a 4;

o es 1, 2 o 3; y

p es 1, 2 o 3;

con la condición de que: (1) cuando X es -S-, m y n son ambos 2, cada R⁶ es H, entonces (i) R¹ y R² no son ambos -NHC(O)-R⁴, en la que R⁴ es alquilo C₁₋₆, arilo monocíclico, heteroarilo monocíclico, aralquilo monocíclico, heteroaralquilo monocíclico y cada miembro de R⁴ está sustituido con 0-3 apariciones de R⁵; y (ii) R¹ y R² no son ambos -NHC(O)O-metilo, -NHC(O)O-etilo, -NHC(O)-6-pirimidin-2,4(1H,3H)-dionilo o -NHC(O)NH-fenilo, en los que dicho fenilo del resto -NHC(O)NH-fenilo está opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos seleccionados entre metilo, nitro y halo;

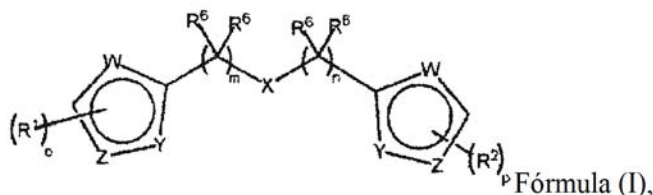
(2) cuando X es -S-, m y n son ambos 1, cada R⁶ es H, entonces (i) R³ y R² no son ambos -NH-fenilo o -NH-4-metoxi-fenilo;

(3) cuando X es un enlace, la suma de m y n es 3, cada R⁶ es H, entonces R¹ y R² no son ambos NHC(O)-fenilo;

(4) cuando X es un enlace, m y n son ambos 2, cada R⁶ es H, entonces R¹ y R² no son ambos -NHC(O)-furanilo, -NHC(O)-fenilo, -NHC(O)-o-metoxi-fenilo, -NHC(O)-alquilo C₁₋₆, -NH-bencilo o -NH-fenilo, en los que dicho fenilo del resto -NH-fenilo está sustituido con 0-3 apariciones de R⁵;

(5) cuando X es un enlace, la suma de m y n es 5, cada R⁶ es H, entonces R¹ y R² no son ambos -NHC(O)-alquilo C₁₋₆, -NHC(O)-ciclohexilo o -NH-fenilo, en los que cada fenilo del resto -NH-fenilo está opcionalmente sustituido con metilo; y

(6) cuando X es un enlace, m y n son ambos 3, cada R⁶ es H, entonces R¹ y R² no son ambos NH-fenilo. Se proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



en la que

X es -S(O)-, -SO₂-, -CH=CH- o -C(O)-;

cada W, Y y Z es independientemente -S-, -CH=, -CH=CH-, -CH=CR¹-, -CR¹=CR¹-, -O-, -N= o -NH-, con la condición de que (1) para cada anillo, al menos uno de W, Y y Z no es -CH=, y (2) cuando uno de W es -S- y el Y en el mismo anillo es N, entonces el Z en el mismo anillo no es -CH=;

cada R¹ y R² es independientemente alquilenilo C₁₋₆-R⁴, -N(R³)-R⁴, -N(R³)-C(O)-R⁴, -C(O)-N(R³)-R⁴, -N(R³)-C(O)-O-R⁴, -N(R³)-C(O)-N(R³)-R⁴, -O-C(O)-N(R³)-R⁴, -N(R³)-C(O)-alquilenilo C₁₋₆-C(O)-R⁴, -N(R³)-C(O)-alquilenilo C₁₋₆-N(R³)-C(O)-R⁴ o -N(R^{3a})-C(O)-CH₂-N(R³)-C(O)-R⁴;

cada R³ es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o arilo;

cada R⁴ es independientemente alquilo C₁₋₆, alquilenilo C₁₋₆, arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroaralquilo, heterociclilalquilo, heterociclilo, cicloalquilo o cicloalquilalquilo, cada uno de los cuales está sustituido con 0-3 apariciones de R⁵, o dos restos R⁵ adyacentes, tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un heterociclilo, heteroarilo, cicloalquilo o arilo;

cada R⁵ es independientemente oxo (=O), alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, ciano, halo, -OH, -SH, -OCF₃, -SO₂-alquilo C₁₋₆, -NO₂, -N(R⁷)-C(O)-alquilo C₁₋₆, -N(R⁶)₂, -O-C(O)-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, (cicloalquil C₃₋₇)alquilo, arilo, ariloxi, -C(O)-arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroaralquilo, heterociclilalquilo o heterociclilo, en el que cada arilo, heteroarilo o heterociclilo está adicionalmente sustituido con 0-3 apariciones de R⁷;

cada R⁶ es independientemente hidrógeno, flúor, OH o alquilo C₁₋₆;

cada R⁷ es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, -OH, -SH, ciano, halo, -CF₃, -OCF₃, -SO₂-alquilo C₁₋₆, -NO₂, -N(R⁷)-C(O)-alquilo C₁₋₆, -N(R⁶)₂ o alcoxi C₁₋₆;

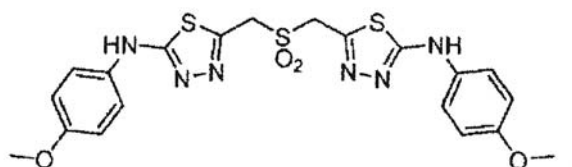
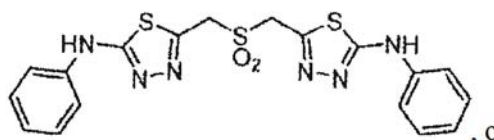
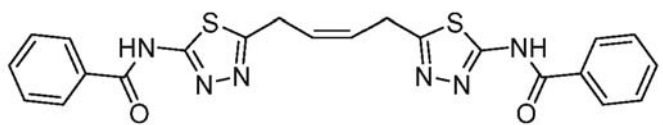
m es 1, 2 o 3;

n es 1, 2 o 3; con la condición de que la suma de m y n sea de 2 a 4;

o es 1, 2 o 3; y

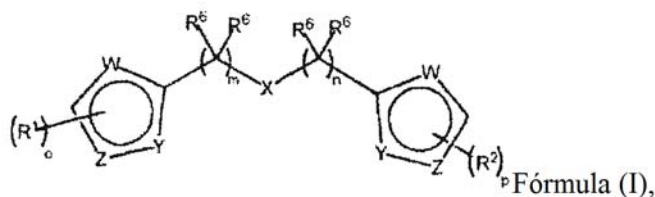
p es 1, 2 o 3;

con la condición de que el compuesto de fórmula (I) no sea:



Se proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

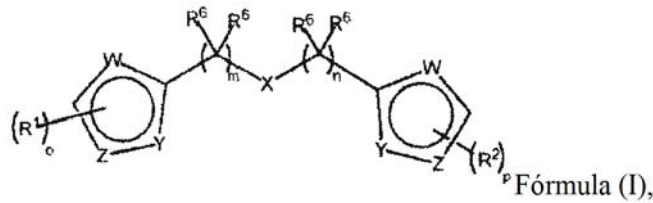
5



en la que

- 10 X es -S-, -S(O)-, -SO₂-, -CH=CH-, -NH- o -C(O)-;
 cada W, Y y Z es independientemente -S-, -CH=, -CH=CH-, -CH=CR¹-, -CR¹=CR¹-, -O-, -N= o -NH-, con la condición de que (1) para cada anillo, al menos uno de W, Y y Z no es -CH=, y (2) cuando uno de W es -S- y el Y en el mismo anillo es N, entonces el Z en el mismo anillo no es -CH= y (3) al menos uno de W, Y y Z es -CH=CH-, -CH=CR¹-, -CR¹=CR¹-;
- 15 cada R¹ y R² es independientemente alquileo C₁₋₆-R⁴, -N(R³)-R⁴, -N(R³)-C(O)-R⁴, -C(O)-N(R³)-R⁴, -N(R³)-C(O)-O-R⁴, -N(R³)-C(O)-N(R³)-R⁴, -O-C(O)-N(R³)-R⁴, -N(R³)-C(O)-alquileo C₁₋₆-C(O)-R⁴, -N(R³)-C(O)-alquileo C₁₋₆-N(R³)-C(O)-R⁴ o -N(R^{3a})-C(O)-CH₂-N(R³)-C(O)-R⁴;
 cada R³ es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o arilo;
 cada R⁴ es independientemente alquilo C₁₋₆, alqueno C₁₋₆, arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroaralquilo,
 20 heterociclilalquilo, heterociclilo, cicloalquilo o cicloalquilalquilo, cada uno de los cuales está sustituido con 0-3 apariciones de R⁵, o dos restos R⁵ adyacentes, tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un heterociclilo, heteroarilo, cicloalquilo o arilo; cada R⁵ es independientemente oxo (=O), alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, ciano, halo, -OH, -SH, -OCF₃, -SO₂-alquilo C₁₋₆, -NO₂, -N(R⁷)-C(O)-alquilo C₁₋₆, -N(R⁶)₂, -O-C(O)-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, (cicloalquil C₃₋₇)alquilo, arilo, ariloxi, -C(O)-arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroaralquilo, heterociclilalquilo o heterociclilo, en el que cada arilo, heteroarilo o heterociclilo está sustituido
 25 adicionalmente con 0-3 apariciones de R⁷;
 cada R⁶ es independientemente hidrógeno, flúor, OH o alquilo C₁₋₆;
 cada R⁷ es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, -OH, -SH, ciano, halo, -CF₃, -OCF₃, -SO₂-alquilo C₁₋₆, -NO₂, -N(R⁷)-C(O)-alquilo C₁₋₆, -N(R⁶)₂ o alcoxi C₁₋₆;
- 30 m es 1, 2 o 3;
 n es 1, 2 o 3; con la condición de que la suma de m y n sea de 2 a 4;
 o es 1, 2 o 3; y
 p es 1, 2 o 3.

35 Se proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

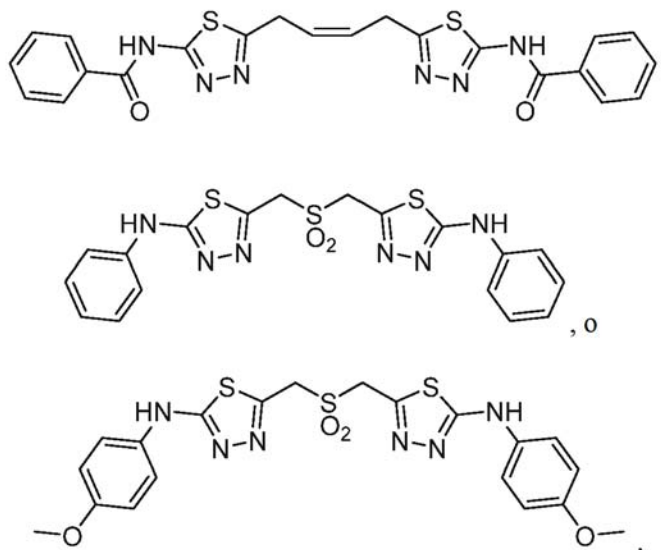


en la que

- 5 X es -S(O)-, -SO₂-, -CH=CH- o -C(O)-;
- cada W, Y y Z es independientemente -S-, -CH=, -O-, -N= o -NH-, con la condición de que (1) para cada anillo, al menos uno de W, Y y Z no es -CH=, y (2) cuando uno de W es -S- y el Y en el mismo anillo es N, entonces el Z en el mismo anillo no es -CH=;
- 10 cada R¹ y R² es independientemente alquileo C₁₋₆-R⁴, -N(R³)-R⁴, -N(R³)-C(O)-R⁴, -C(O)-N(R³)-R⁴, -N(R³)-C(O)-O-R⁴, -N(R³)-C(O)-N(R³)-R⁴, -O-C(O)-N(R³)-R⁴, -N(R³)-C(O)-alquileo C₁₋₆-C(O)-R⁴, -N(R³)-C(O)-alquileo C₁₋₆-N(R³)-C(O)-R⁴ o -N(R^{3a})-C(O)-CH₂-N(R³)-C(O)-R⁴;
- 15 cada R³ es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o arilo;
- cada R⁴ es independientemente alquilo C₁₋₆, alqueno C₁₋₆, arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroaralquilo, heterociclilalquilo, heterociclilo, cicloalquilo o cicloalquilalquilo, cada uno de los cuales está sustituido con 0-3 apariciones de R⁵, o dos restos R⁵ adyacentes, tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un heterociclilo, heteroarilo, cicloalquilo o arilo; cada R⁵ es independientemente oxo (=O), alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, ciano, halo, -OH, -SH, -OCF₃, -SO₂-alquilo C₁₋₆, -NO₂, -N(R⁷)-C(O)-alquilo C₁₋₆, -N(R⁶)₂, -O-C(O)-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, (cicloalquil C₃₋₇)alquilo, arilo, ariloxi, -C(O)-arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroaralquilo, heterociclilalquilo o heterociclilo, en el que cada arilo, heteroarilo o heterociclilo está sustituido
- 20 adicionalmente con 0-3 apariciones de R⁷;
- cada R⁶ es independientemente hidrógeno, flúor, OH o alquilo C₁₋₆;
- 25 cada R⁷ es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, -OH, -SH, ciano, halo, -CF₃, -OCF₃, -SO₂-alquilo C₁₋₆, -NO₂, -N(R⁷)-C(O)-alquilo C₁₋₆, -N(R⁶)₂ o alcoxi C₁₋₆;
- m es 1, 2 o 3;
- 30 n es 1, 2 o 3; con la condición de que la suma de m y n sea de 2 a 4;
- o es 1, 2 o 3; y
- p es 1, 2 o 3;

con la condición de que el compuesto de fórmula (I) no sea:

30



En algunas realizaciones, X es -S-. En algunas realizaciones, X es -S(O)-. En algunas realizaciones, X es -SO₂-. En algunas realizaciones, X es un enlace. En algunas realizaciones, X es -CH=CH-. En algunas realizaciones, X es -NH-

35

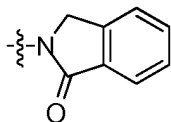
En algunas realizaciones, cada Y es -N=. En algunas realizaciones, cada Z es -N=. En algunas realizaciones, cada Z

- 5 es -O-. En algunas realizaciones, cada W es -S-. En algunas realizaciones, cada W es -CH=. En algunos aspectos de estas realizaciones, cada W es -S-, cada Y es -N= y cada Z es -N=. En otros aspectos de estas realizaciones, cada W es -CH=, cada Z es -O- y cada Y es -N=. En algunas realizaciones, al menos uno de W, Y y Z es -CH=CH-, -CH=CR¹- o -CR¹=CR¹-. En algunas realizaciones, cada W es -CH=CH-. En algunas realizaciones, un W es -CH=CH-. En algunos aspectos de estas realizaciones, cada W es -CH=CH-, cada Y es -N= y cada Z es -N=. En algunos aspectos de estas realizaciones, un W es -CH=CH-, e Y en el mismo anillo es -N= y Z en el mismo anillo es -N=, y el otro W es -S-, Y en el mismo anillo es -N= y Z en el mismo anillo es -N=.
- 10 En algunas realizaciones, cada Y es -N=. En algunas realizaciones, cada Z es -N=. En algunas realizaciones, cada Z es -O-. En algunas realizaciones, cada W es -S-. En algunas realizaciones, cada W es -CH=. En algunos aspectos de estas realizaciones, cada W es -S-, cada Y es -N= y cada Z es -N=. En otros aspectos de estas realizaciones, cada W es -CH=, cada Z es -O- y cada Y es -N=.
- 15 En algunas realizaciones, o es 1. En algunas realizaciones, p es 1. En algunas realizaciones, o es 1 y p es 1.
- En algunas realizaciones, m es 1. En algunas realizaciones, n es 1. En algunas realizaciones, n es 1 y m es 1. En algunos aspectos de estas realizaciones, cada R⁶ es hidrógeno. En algunos aspectos de estas realizaciones, cada R⁶ es -OH. En algunas realizaciones, R¹ y R² son iguales. En algunas realizaciones, R¹ y R² son diferentes.
- 20 En algunas realizaciones, m es 1. En algunas realizaciones, n es 1. En algunas realizaciones, n es 1 y m es 1. En algunos aspectos de estas realizaciones, cada R⁶ es hidrógeno. En algunas realizaciones, R¹ y R² son iguales. En algunas realizaciones, R¹ y R² son diferentes.
- 25 En algunas realizaciones, m es 1. En algunas realizaciones, n es 2. En algunas realizaciones, n es 2 y m es 1. En algunos aspectos de estas realizaciones, cada R⁶ es hidrógeno. En algunos aspectos de estas realizaciones, cada R⁶ es -OH. En algunas realizaciones, R¹ y R² son iguales. En algunas realizaciones, R¹ y R² son diferentes.
- 30 En algunas realizaciones, m es 1. En algunas realizaciones, n es 2. En algunas realizaciones, n es 2 y m es 1. En algunos aspectos de estas realizaciones, cada R⁶ es hidrógeno. En algunas realizaciones, R¹ y R² son iguales. En algunas realizaciones, R¹ y R² son diferentes.
- 35 En algunas realizaciones, m es 2. En algunas realizaciones, n es 1. En algunas realizaciones, n es 1 y m es 2. En algunos aspectos de estas realizaciones, cada R⁶ es hidrógeno. En algunos aspectos de estas realizaciones, X es -S-. En algunas realizaciones, R¹ y R² son iguales. En algunas realizaciones, R¹ y R² son diferentes. En algunos aspectos de estas realizaciones, m es 2, n es 1, X es -S-, y R¹ y R² son iguales.
- 40 En algunas realizaciones, m es 2. En algunas realizaciones, n es 1. En algunas realizaciones, n es 1 y m es 2. En algunos aspectos de estas realizaciones, cada R⁶ es hidrógeno. En algunas realizaciones, R¹ y R² son iguales. En algunas realizaciones, R¹ y R² son diferentes.
- 45 En algunas realizaciones, m es 3. En algunas realizaciones, n es 1. En algunas realizaciones, n es 3 y m es 1. En algunos aspectos de estas realizaciones, cada R⁶ es hidrógeno. En algunas realizaciones, dos R⁶ en el mismo carbono son alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo) y los R⁶ restantes son cada uno hidrógeno. En algunas realizaciones, R¹ y R² son iguales. En algunas realizaciones, R¹ y R² son diferentes. En algunos aspectos de estas realizaciones, m es 3, n es 1, X es -S-, y R¹ y R² son iguales. En algunas realizaciones, m es 2. En algunas realizaciones, n es 2. En algunas realizaciones, n es 2 y m es 2. En algunos aspectos de estas realizaciones, cada R⁶ es hidrógeno. En algunos aspectos de estas realizaciones, cada R⁶ es -OH. En algunos aspectos de estas realizaciones, X es -S-. En algunas realizaciones, R¹ y R² son iguales. En algunas realizaciones, R¹ y R² son diferentes.
- 50 En algunas realizaciones, m es 2. En algunas realizaciones, n es 2. En algunas realizaciones, n es 2 y m es 2. En algunos aspectos de estas realizaciones, cada R⁶ es hidrógeno. En algunas realizaciones, R¹ y R² son iguales. En algunas realizaciones, R¹ y R² son diferentes.
- 55 En algunas realizaciones, m es 2. En algunas realizaciones, n es 3. En algunas realizaciones, n es 3 y m es 2. En algunos aspectos de estas realizaciones, cada R⁶ es hidrógeno. En algunas realizaciones, dos R⁶ en el mismo carbono son alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo) y los R⁶ restantes son cada uno hidrógeno. En algunas realizaciones, R¹ y R² son iguales. En algunas realizaciones, R¹ y R² son diferentes.
- 60 En algunas realizaciones, m es 3. En algunas realizaciones, n es 2. En algunas realizaciones, n es 3 y m es 2. En algunos aspectos de estas realizaciones, cada R⁶ es hidrógeno. En algunas realizaciones, dos R⁶ en el mismo carbono son alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo) y los R⁶ restantes son cada uno hidrógeno. En algunas realizaciones, R¹ y R² son iguales. En algunas realizaciones, R¹ y R² son diferentes.
- 65 En algunas realizaciones, m es 3. En algunas realizaciones, n es 3. En algunas realizaciones, n es 3 y m es 3. En algunos aspectos de estas realizaciones, cada R⁶ es hidrógeno. En algunas realizaciones, R¹ y R² son iguales. En algunas realizaciones, R¹ y R² son diferentes.

En algunas realizaciones, R^1 y R^2 son cada uno $-N(R^3)-C(O)-O-R^4$, en la que R^3 es hidrógeno. En algunos aspectos de estas realizaciones, cada R^4 es alquilo C_{1-6} (por ejemplo, isopropilo, isobutilo o *terc*-butilo) sustituido con 0-3 apariciones de R^5 . En algunos aspectos de estas realizaciones, cada R^4 es alquilo C_{1-6} (por ejemplo, isopropilo, isobutilo o *terc*-butilo) sustituido con 0 apariciones de R^5 . En otros aspectos de estas realizaciones, cada R^4 es arilo (por ejemplo, fenilo) sustituido con 0-3 apariciones de R^5 . En otros aspectos de estas realizaciones, cada R^4 es arilo (por ejemplo, fenilo) sustituido con 0 apariciones de R^5 . En otros aspectos de estas realizaciones, cada R^4 es cicloalquilo C_{3-7} sustituido con 0-3 apariciones de R^5 . En otros aspectos de estas realizaciones, cada R^4 es cicloalquilo C_{3-7} sustituido con 0 apariciones de R^5 (por ejemplo, ciclohexilo). En otros aspectos de estas realizaciones, cada R^4 es aralquilo sustituido con 0-3 apariciones de R^5 . En otros aspectos más de estas realizaciones, cada R^4 es aralquilo sustituido con 0 apariciones de R^5 (por ejemplo, bencilo). En algunos aspectos de estas realizaciones, R^1 y R^2 son iguales. En otros aspectos de estas realizaciones, R^1 y R^2 son diferentes.

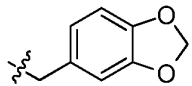
En algunas realizaciones, R^1 y R^2 son cada uno $-N(R^3)-C(O)-R^4$, en el que cada R^3 es hidrógeno. En algunas realizaciones, R^1 y R^2 son cada uno $-N(R^3)-C(O)-R^4$, en el que cada R^3 es alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo). En algunos aspectos de estas realizaciones, R^1 y R^2 son iguales. En otros aspectos de estas realizaciones, R^1 y R^2 son diferentes.

En algunos aspectos de estas realizaciones, cada R^4 es aralquilo sustituido con 0-3 apariciones de R^5 . En otros aspectos de estas realizaciones, cada R^4 es aralquilo sustituido con 0 apariciones de R^5 (por ejemplo, bencilo, 2-feniletilo, 1-feniletilo, 2-fenilpropilo, 3-fenilpropilo o naftilmetilo). En otros aspectos de estas realizaciones, cada R^4 es aralquilo (por ejemplo, bencilo, 2-fenitilo, 1-fenitilo o fenpropilo) sustituido con una aparición de R^5 . En aspectos adicionales de estas realizaciones, cada R^5 es heterociclilo (por ejemplo, isoindolinona) y se representa mediante la siguiente estructura:



En aspectos adicionales de estas realizaciones, cada R^5 es alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi). En otros aspectos adicionales de estas realizaciones, cada R^5 es $-OH$. En otros aspectos adicionales de estas realizaciones, cada R^5 es alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo). En otros aspectos adicionales de estas realizaciones, cada R^5 es $-N(Me)_2$. En otros aspectos adicionales de estas realizaciones, cada R^5 es halo (por ejemplo, cloro). En otros aspectos adicionales de estas realizaciones, cada R^5 es alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi) sustituido con un R^6 en el que R^6 es arilo (por ejemplo, fenilo).

En otros aspectos de estas realizaciones, cada R^4 es aralquilo (por ejemplo, bencilo) sustituido con dos apariciones de R^5 . En aspectos adicionales de estas realizaciones, cada R^5 es alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi). En otros aspectos adicionales de estas realizaciones, dos R^5 son halo (por ejemplo, flúor) y los otros dos R^5 son haloalquilo (por ejemplo, trifluorometilo). En otros aspectos adicionales de estas realizaciones, dos R^5 son alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo) y dos R^5 son $-O-C(O)-$ alquilo C_{1-6} (por ejemplo, $-OC(O)-CH_3$), cada uno de los cuales está sustituido adicionalmente con 0 apariciones de R^7 . En otros aspectos adicionales, de estas realizaciones, dos restos R^5 adyacentes se toman junto con los átomos a los que están unidos para formar un anillo heterociclilo que da como resultado un resto de la siguiente estructura:

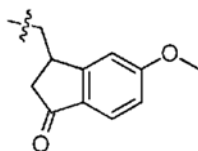


En otros aspectos adicionales de estas realizaciones, cada R^5 es halo (por ejemplo, flúor). En otros aspectos de estas realizaciones, cada R^4 es aralquilo (por ejemplo, 2-feniletilo) sustituido con 3 apariciones de R^5 . En aspectos adicionales de estas realizaciones, cada R^5 es alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi).

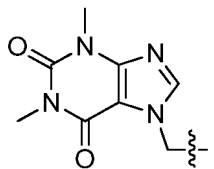
En otros aspectos de estas realizaciones, un R^4 es aralquilo (por ejemplo, bencilo) sustituido con 0 apariciones de R^5 y el otro R^4 es aralquilo (por ejemplo, bencilo) sustituido con 1 aparición de R^5 . En otro aspecto de dicha realización, R^5 es alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, etoxi) que está adicionalmente sustituido con un R^6 , en el que R^6 es $-NH_2$. En otros aspectos de estas realizaciones, un R^4 es aralquilo (por ejemplo, bencilo) sustituido con 0 apariciones de R^5 y el otro R^4 es alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo) sustituido con 0 apariciones de R^5 . En otros aspectos de estas realizaciones, un R^4 es alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo) sustituido con 0 apariciones de R^5 y el otro R^4 es aralquilo (por ejemplo, bencilo) sustituido con 2 apariciones de R^5 , en el que cada R^5 es alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi).

En otros aspectos de estas realizaciones, cada R^4 es cicloalquilalquilo sustituido con 0-3 apariciones de R^5 . En otros aspectos más de estas realizaciones, cada R^4 es cicloalquilalquilo sustituido con 0 apariciones de R^5 (por ejemplo, ciclohexilmetilo o 3-ciclohexilpropilo). En otros aspectos más de estas realizaciones, cada R^4 es heteroaralquilo

sustituido con 0-3 apariciones de R^5 . En otros aspectos de estas realizaciones, cada R^4 es cicloalquilalquilo (por ejemplo, ciclopentilalquilo) sustituido con 3 apariciones de R^5 , en el que dos apariciones son oxo y cada otra aparición se toma junto con los átomos a los que están unidas para formar un anillo arilo sustituido con un R^7 , en el que cada R^7 es alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi). En aspectos adicionales de estas realizaciones, cada R^4 se representa mediante la siguiente estructura:



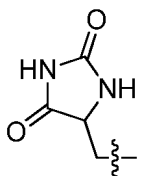
En otro aspecto de estas realizaciones, cada R^4 es heteroaralquilo sustituido con 0 apariciones de R^5 (por ejemplo, 2-piridinilmetilo, 3-piridinilmetilo, 3-piridiniletilo, 3-benzisoxazolilmetilo, 3-indolilmetilo, 5-tetrazolilmetilo, 2-tiofenilmetilo o 2-tiofeniletilo). En otros aspectos de estas realizaciones, cada R^4 es heteroaralquilo (por ejemplo, 3-piridinilmetilo, 3-indolilmetilo o 5-isoxazolilmetilo) sustituido con una aparición de R^5 . En algunos aspectos adicionales de estas realizaciones, cada R^5 es alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo). En otros aspectos adicionales de estas realizaciones, cada R^5 es alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi). En otros aspectos adicionales de estas realizaciones, cada R^5 es halo (por ejemplo, cloro). En otros aspectos de estas realizaciones, cada R^4 es heteroaralquilo sustituido con 2 apariciones de R^5 . En algunos aspectos adicionales de estas realizaciones, cada R^5 es alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo) y el heteroaralquilo tiene la siguiente estructura:



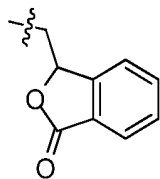
En otros aspectos de estas realizaciones, cada R^4 es alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, isobutilo o *terc*-pentilo) sustituido con 0 apariciones de R^5 . En otros aspectos de estas realizaciones, cada R^4 es alquilo C_{1-6} (por ejemplo, isopropilo o *n*-propilo) sustituido con una aparición de R^5 , en el que R^5 es arilo (por ejemplo, fenilo) sustituido con 0 apariciones de R^7 . En otros aspectos de estas realizaciones, cada R^4 es alquilo C_{1-6} (por ejemplo, isopropilo) sustituido con una aparición de R^5 , en el que R^5 es ariloxi (por ejemplo, fenoxi) sustituido con una aparición de R^7 en el que R^7 es halo (por ejemplo, cloro).

En otros aspectos de estas realizaciones, cada R^4 es cicloalquilo C_{3-7} (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo) sustituido con 0 apariciones de R^5 . En otros aspectos de estas realizaciones, cada R^4 es alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo o etilo) sustituido con 1 aparición de R^5 . En aspectos adicionales de estas realizaciones, cada R^5 es ariloxi (por ejemplo, fenoxi) sustituido con 0 apariciones de R^7 . En otros aspectos adicionales de estas realizaciones, cada R^5 es ariloxi (por ejemplo, fenoxi) sustituido con una aparición de R^7 en el que cada R^7 es alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo o isopropilo). En otros aspectos adicionales de estas realizaciones, cada R^5 es ariloxi (por ejemplo, fenoxi) sustituido con una aparición de R^7 en el que cada R^7 es alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi). En otros aspectos adicionales de estas realizaciones, cada R^5 es ariloxi (por ejemplo, fenoxi) sustituido con dos apariciones de R^6 , en el que cada R^7 es alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo). En otros aspectos de estas realizaciones, un R^4 es alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo) y el otro R^4 es aralquilo (por ejemplo, bencilo), cada uno de los cuales está sustituido con 0 apariciones de R^5 .

En otros aspectos de estas realizaciones, cada R^4 es heterociclilalquilo (por ejemplo, 2-tetrahidropiranylmetilo, N-piperidiniletilo o 5-benzo[1,3]dioxolilmetilo) sustituido con 0 apariciones de R^5 . En algunos aspectos adicionales de estas realizaciones, cada R^4 es heterociclilalquilo sustituido con 0 apariciones de R^5 y se representa mediante la siguiente estructura:



En algunos aspectos adicionales de estas realizaciones, cada R^4 es heterociclilalquilo (por ejemplo, 2-tetrahidrofuranilo) sustituido con 3 apariciones de R^5 en el que dos apariciones de R^5 son oxo y las restantes, tomadas junto con los átomos de carbono a los que están unidas, forman un resto arilo (por ejemplo, fenilo). En algunos aspectos adicionales de estas realizaciones, cada R^4 se representa mediante la siguiente estructura:

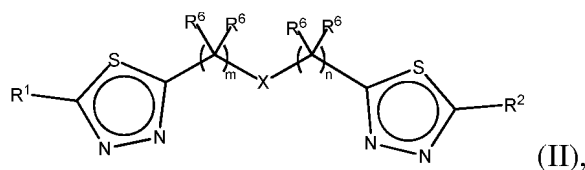


- 5 En otros aspectos de estas realizaciones, cada R^4 es cicloalquilo (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo) sustituido con 0-3 apariciones de R^5 . En otros aspectos de estas realizaciones, cada R^4 es cicloalquilo (por ejemplo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo) sustituido con 0 apariciones de R^5 . En otros aspectos de estas realizaciones, cada R^4 es cicloalquilo (por ejemplo, ciclopropilo) sustituido con una aparición de R^5 . En algunos aspectos adicionales de estas realizaciones, cada R^5 es arilo (por ejemplo, fenilo) sustituido adicionalmente con 0 apariciones de R^7 .
- 10 En otros aspectos de estas realizaciones, cada R^4 es cicloalqueno C_{3-7} (por ejemplo, ciclopentenilo) sustituido con 0-3 apariciones de R^5 . En otros aspectos de estas realizaciones, cada R^4 es cicloalqueno C_{3-7} (por ejemplo, ciclopentenilo) sustituido con 0 apariciones de R^5 .
- 15 En otros aspectos de estas realizaciones, cada R^4 es arilo (por ejemplo, fenilo o naftilo) sustituido con 0-3 apariciones de R^5 . En otros aspectos de estas realizaciones, cada R^4 es arilo (por ejemplo, fenilo o naftilo) sustituido con 0 apariciones de R^5 .
- 20 En otros aspectos de estas realizaciones, cada R^4 es heteroarilo (por ejemplo, 6-benzoimidazolilo) sustituido con 0-3 apariciones de R^5 . En otros aspectos de estas realizaciones, cada R^4 es heteroarilo (por ejemplo, 6-benzoimidazolilo) sustituido con una aparición de R^5 . En algunos aspectos adicionales de estas realizaciones, cada R^5 es alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo).
- 25 En otros aspectos de estas realizaciones, cada R^4 es alqueno C_{2-6} (por ejemplo, propenilo) sustituido con 0-3 apariciones de R^5 . En otros aspectos de estas realizaciones, cada R^4 es alqueno C_{2-6} (por ejemplo, propenilo) sustituido con una aparición de R^5 . En algunos aspectos adicionales de estas realizaciones, cada R^5 es arilo (por ejemplo, fenilo) sustituido con 0 apariciones de R^7 .
- 30 En algunas realizaciones, R^1 y R^2 son cada uno $-N(R^{3a})-C(O)-N(R^3)-R^4$, en el que cada R^{3a} y R^3 es hidrógeno. En algunos aspectos de estas realizaciones, cada R^4 es arilo sustituido con 0-3 apariciones de R^5 . En algunos aspectos de estas realizaciones, cada R^4 es arilo sustituido con 0 apariciones de R^5 (por ejemplo, fenilo). En algunos aspectos de estas realizaciones, cada R^4 es arilo sustituido con una aparición de R^5 (por ejemplo, 3-tolilo o 4-tolilo). En algunos aspectos adicionales de estas realizaciones, cada R^5 es alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo). En algunos aspectos de estas realizaciones, R^1 y R^2 son iguales. En otros aspectos de estas realizaciones, R^1 y R^2 son diferentes.
- 35 En algunas realizaciones, R^1 y R^2 son cada uno $-N(R^{3a})-C(O)-N(R^3)-R^4$, en el que cada R^{3a} es hidrógeno y cada R^3 es alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo). En algunos aspectos de estas realizaciones, cada R^4 es arilo sustituido con 0-3 apariciones de R^5 . En algunos aspectos de estas realizaciones, cada R^4 es arilo sustituido con 0 apariciones de R^5 (por ejemplo, fenilo).
- 40 En algunas realizaciones, R^1 y R^2 son cada uno $-N(R^{3a})-C(O)-alqueno C_{1-6}-N(R^3)-C(O)-R^4$, en el que cada R^{3a} es hidrógeno y cada R^3 es alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo). En algunos aspectos de estas realizaciones, R^4 es alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, *tert*-butoxi). En algunos aspectos de estas realizaciones, R^1 y R^2 son iguales. En otros aspectos de estas realizaciones, R^1 y R^2 son diferentes.
- 45 En algunas realizaciones, R^1 y R^2 son cada uno $-N(R^{3a})-C(O)-alqueno C_{1-6}-N(R^3)-C(O)-R^4$, en el que cada R^{3a} es hidrógeno y cada R^3 es hidrógeno. En algunos aspectos de estas realizaciones, cada R^4 es alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo). En algunos aspectos de estas realizaciones, cada R^4 es arilo (por ejemplo, fenilo) sustituido con 0 apariciones de R^5 . En algunos aspectos de estas realizaciones, R^1 y R^2 son iguales. En otros aspectos de estas realizaciones, R^1 y R^2 son diferentes.
- 50 En algunas realizaciones, R^1 y R^2 son cada uno $-N(R^3)-C(O)-alqueno C_{1-6}-C(O)-R^4$, en el que cada R^3 es hidrógeno. En algunos aspectos de estas realizaciones, R^1 y R^2 son cada uno $-N(H)-C(O)-CH_2CH(CH_3)-C(O)-R^4$ o $-N(H)-C(O)-CH_2CH_2CH_2-C(O)-R^4$. En algunos aspectos de estas realizaciones, cada R^4 es alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, etoxi). En algunos aspectos de estas realizaciones, R^1 y R^2 son cada uno $-N(H)-C(O)-CH_2CH_2CH_2CH_2-C(O)-R^4$. En algunos aspectos de estas realizaciones, cada R^4 es alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo). En algunos aspectos de estas realizaciones, R^1 y R^2 son cada uno $-N(H)-C(O)-CH_2CH_2-C(O)-R^4$ o $-N(H)-C(O)-CH(CH_3)CH_2-C(O)-R^4$. En algunos aspectos de estas realizaciones, cada R^4 es arilo (por ejemplo, fenilo) sustituido con 0 apariciones de R^5 . En algunos aspectos de estas realizaciones, R^1 y R^2 son iguales. En otros aspectos de estas realizaciones, R^1 y R^2 son diferentes.
- 55
- 60

En algunas realizaciones, R^1 y R^2 son cada uno $-N(R^3)-C(O)O-R^4$, en el que cada R^3 es hidrógeno. En algunos aspectos de estas realizaciones, cada R^4 es arilo (por ejemplo, fenilo) sustituido con 0 apariciones de R^5 . En otros aspectos de estas realizaciones, cada R^4 es cicloalquilo (por ejemplo, ciclohexilo) sustituido con 0 apariciones de R^5 . En otros aspectos de estas realizaciones, cada R^4 es alquilo C_{1-6} (por ejemplo, isopropilo, isobutilo o *tert*-butilo) sustituido con 0 apariciones de R^5 . En otros aspectos de estas realizaciones, cada R^4 es aralquilo (por ejemplo, bencilo) sustituido con 0 apariciones de R^5 . En algunos aspectos de estas realizaciones, R^1 y R^2 son iguales. En otros aspectos de estas realizaciones, R^1 y R^2 son diferentes.

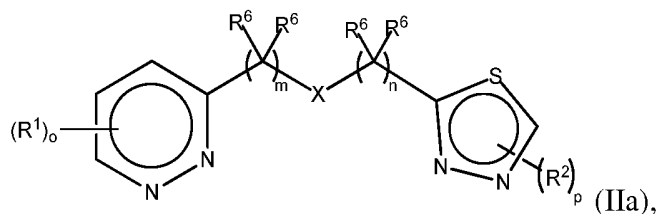
En algunas realizaciones, R^1 es $-N(R^3)-C(O)-R^4$, en el que R^3 es hidrógeno y R^4 es aralquilo (por ejemplo, fenetilo) sustituido con una aparición de R^5 , y R^2 es $-N(R^3)R^4$, en el que R^3 y R^4 son los dos hidrógenos. En algunos aspectos de estas realizaciones, R^5 es $-OH$.

En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I) se representa mediante un compuesto de Fórmula (II):



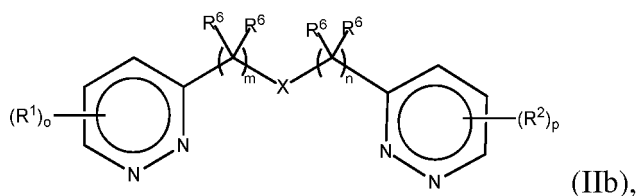
en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , m , n y X son como se definen en la Fórmula (I).

En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I) se representa mediante un compuesto de Fórmula (IIa):



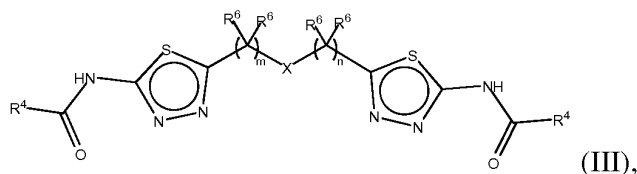
en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , o , p , m , n y X son como se definen en la Fórmula (I).

En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I) se representa mediante un compuesto de Fórmula (IIb):



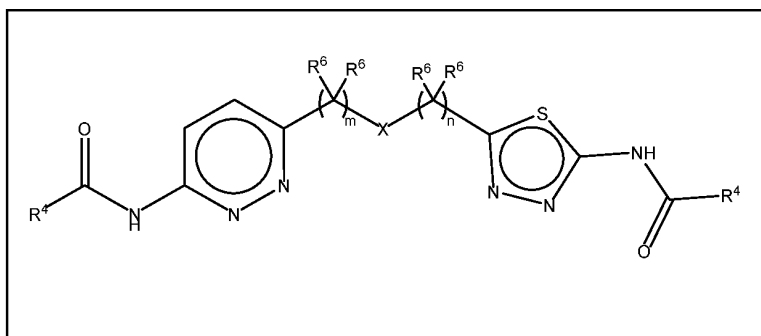
en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , o , p , m , n y X son como se definen en la Fórmula (I).

En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I) se representa mediante un compuesto de Fórmula (III):



en la que R^4 , R^6 , m , n y X son como se definen en la Fórmula (I). En algunos aspectos de estas realizaciones, cada R^4 es igual. En otros aspectos de estas realizaciones, cada R^4 es diferente.

En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I) se representa mediante un compuesto de Fórmula (IIIa):

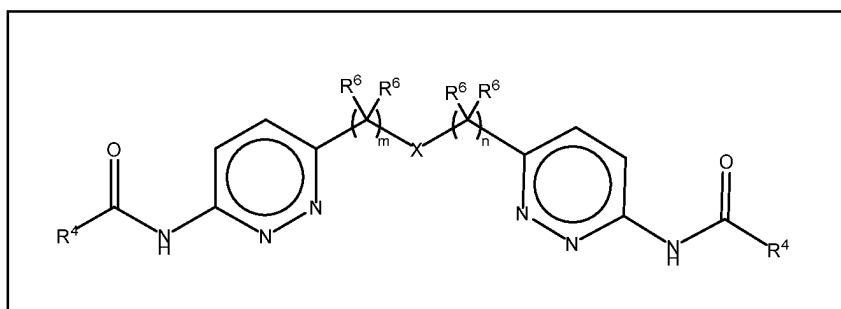


(IIIa),

en la que R^4 , R^6 , m , n y X son como se definen en la Fórmula (I). En algunos aspectos de estas realizaciones, cada R^4 es igual. En otros aspectos de estas realizaciones, cada R^4 es diferente.

5

En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I) se representa mediante un compuesto de Fórmula (IIIb):



(IIIb),

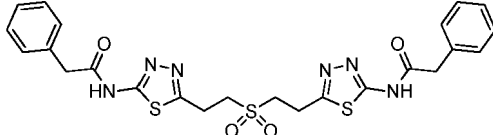
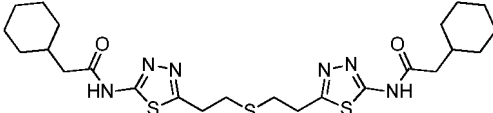
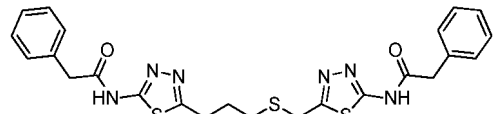
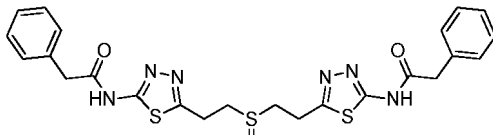
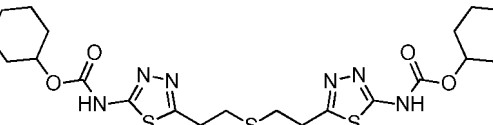
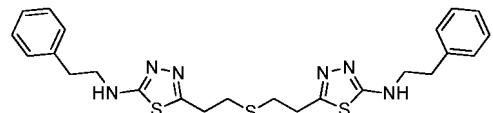
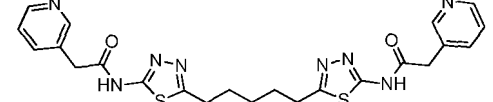
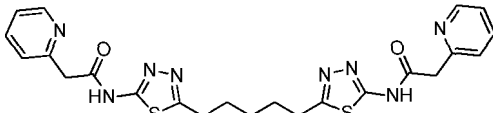
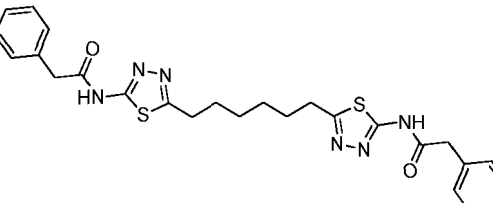
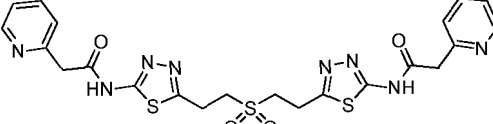
10 en la que R^4 , R^6 , m , n y X son como se definen en la Fórmula (I). En algunos aspectos de estas realizaciones, cada R^4 es igual. En otros aspectos de estas realizaciones, cada R^4 es diferente. En ciertas realizaciones, los compuestos ejemplares de Fórmula I incluyen los compuestos descritos en la Tabla 1 y en los Ejemplos. Puede evaluarse la capacidad de un compuesto descrito en el presente documento para inhibir la glutaminasa, por ejemplo, mediante un ensayo como se describe en los ejemplos. Por simplicidad, la actividad de inhibición de estos compuestos se representa como una CI_{50} evaluada en un ensayo del ejemplo A o el ejemplo B en la tabla 1. Se muestran en la tabla 15 más adelante compuestos ejemplares. Como se muestra, "A" se refiere a una inhibición de glutaminasa con una CI_{50} < 100 nM. "B" se refiere a un inhibidor de glutaminasa con una CI_{50} entre 100 nM y 500 nM. "C" se refiere a un inhibidor de glutaminasa con una CI_{50} entre 500 nM y 1000 nM. "D" se refiere a un inhibidor de glutaminasa con una CI_{50} entre 1 μ M y 10 μ M. "E" se refiere a datos que no están disponibles.

20

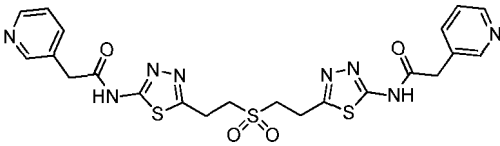
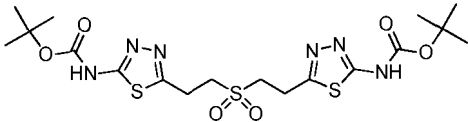
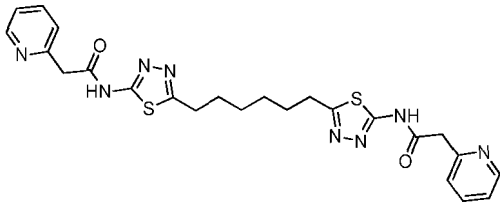
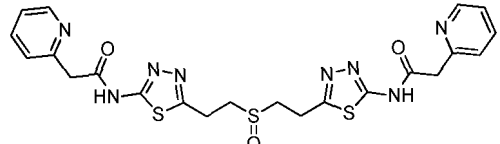
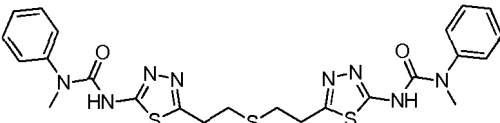
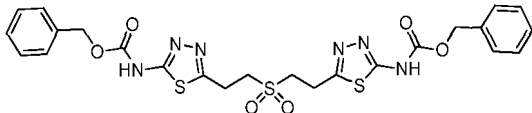
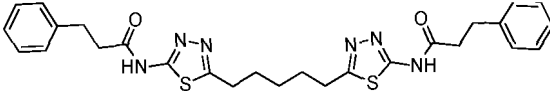
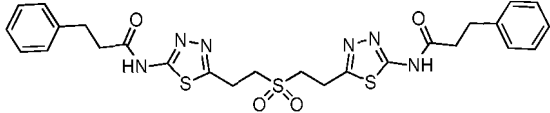
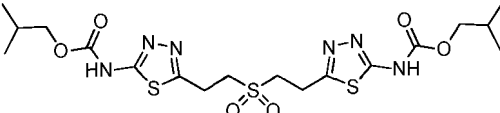
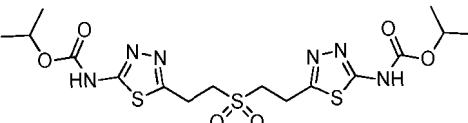
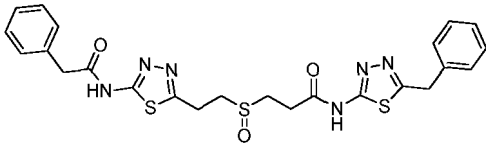
Tabla 1

| Comp. n.º | Estructura | CI_{50} |
|-----------|------------|-----------|
| 1 | | D |
| 2 | | B |
| 3 | | D |

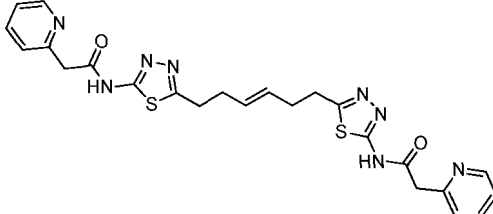
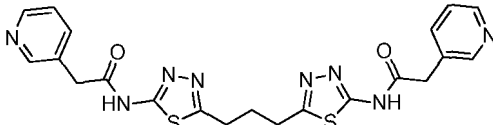
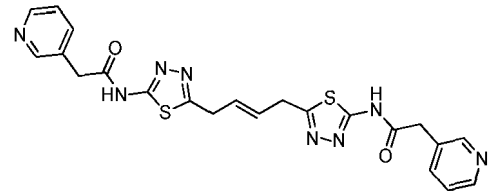
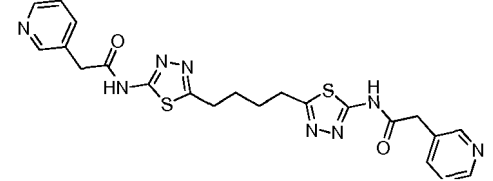
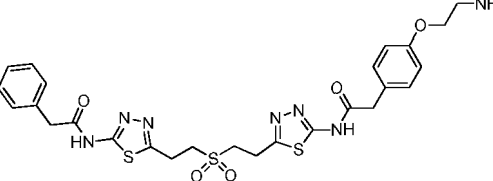
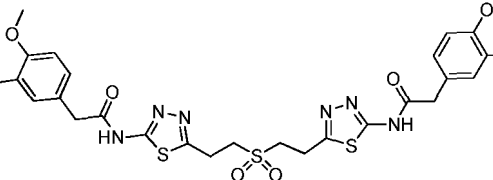
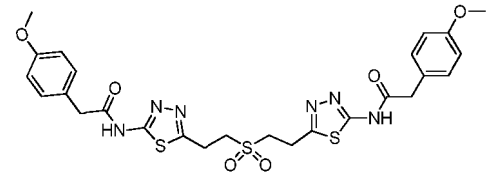
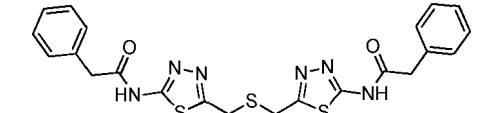
(continuación)

| Comp. n.º | Estructura | Cl ₅₀ |
|-----------|--|------------------|
| 4 |  | A |
| 5 |  | C |
| 6 |  | C |
| 7 |  | B |
| 8 |  | C |
| 9 |  | D |
| 10 |  | B |
| 11 |  | B |
| 12 |  | D |
| 13 |  | A |

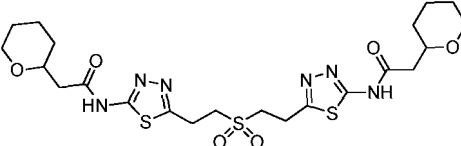
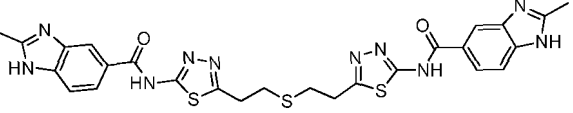
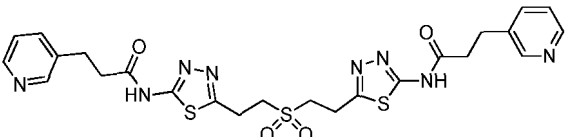
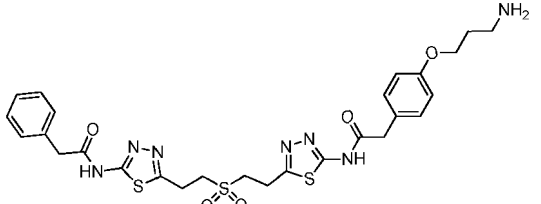
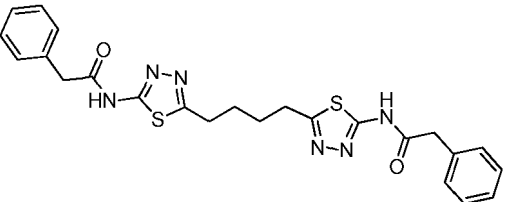
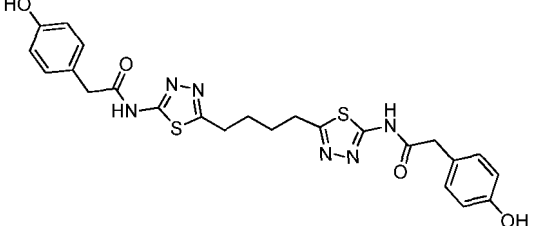
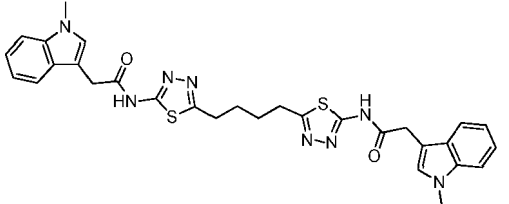
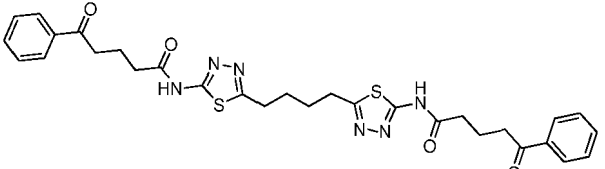
(continuación)

| Comp. n.º | Estructura | Cl ₅₀ |
|-----------|--|------------------|
| 14 |  | A |
| 15 |  | B |
| 16 |  | D |
| 17 |  | B |
| 18 |  | D |
| 19 |  | A |
| 20 |  | D |
| 21 |  | A |
| 22 |  | B |
| 23 |  | C |
| 24 |  | D |

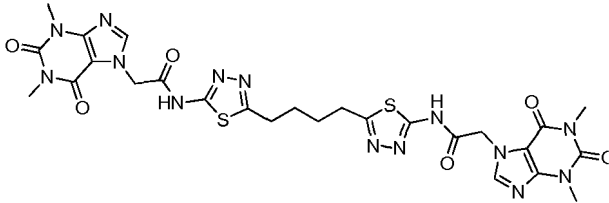
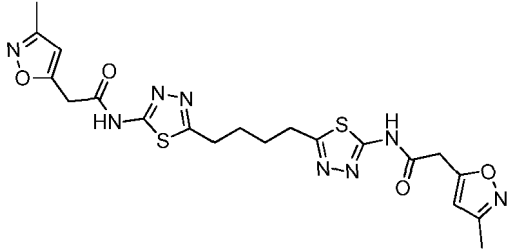
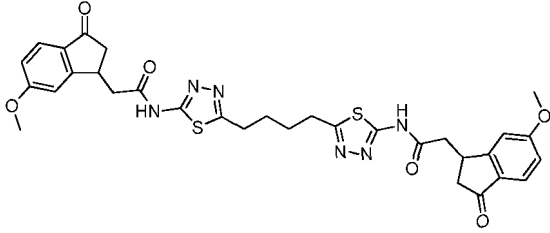
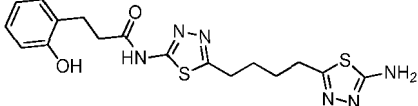
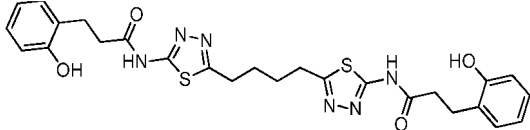
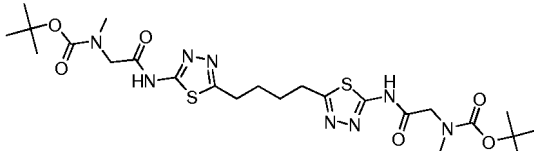
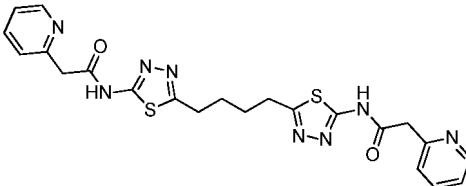
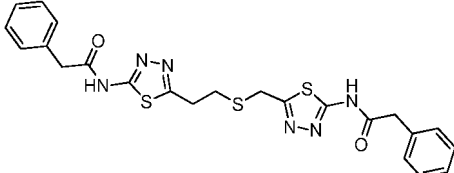
(continuación)

| Comp. n.º | Estructura | Cl ₅₀ |
|-----------|--|------------------|
| 25 |  | D |
| 26 |  | B |
| 27 |  | A |
| 28 |  | A |
| 29 |  | A |
| 30 |  | A |
| 31 |  | A |
| 32 |  | D |

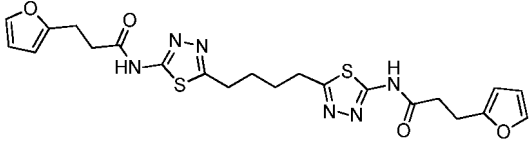
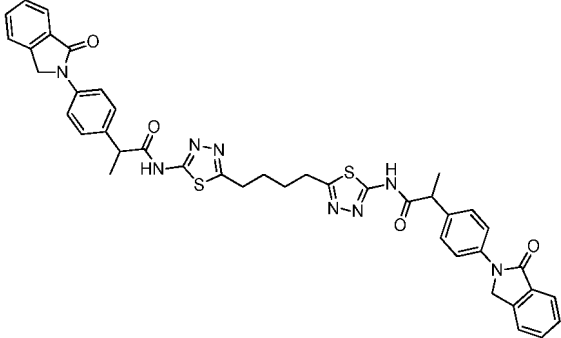
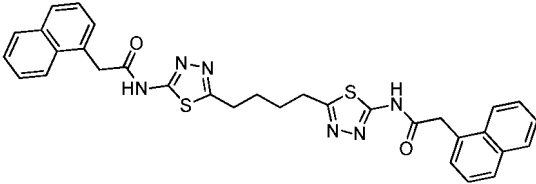
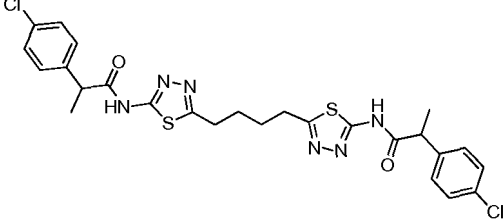
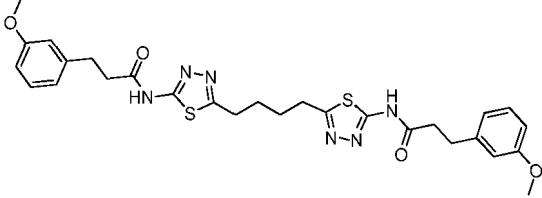
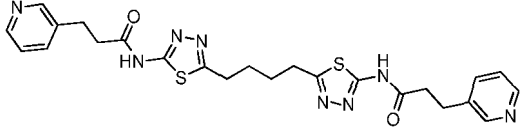
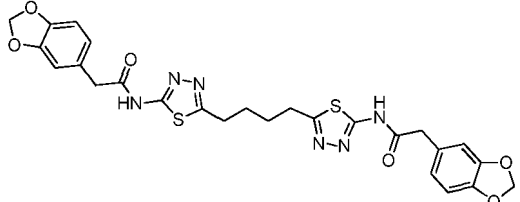
(continuación)

| Comp. n.º | Estructura | Cl ₅₀ |
|-----------|--|------------------|
| 33 |  | B |
| 34 |  | A |
| 35 |  | B |
| 36 |  | A |
| 37 |  | A |
| 38 |  | B |
| 39 |  | A |
| 40 |  | A |

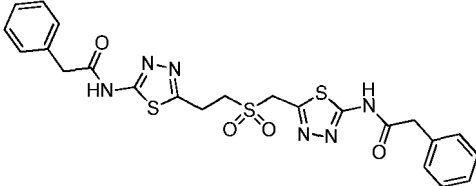
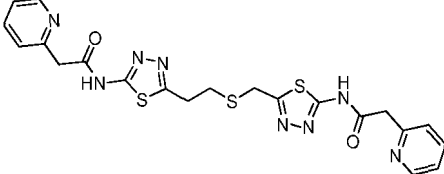
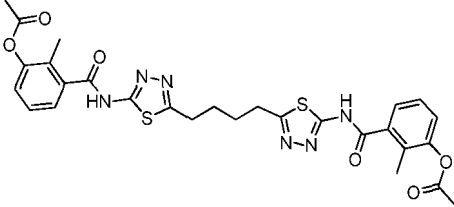
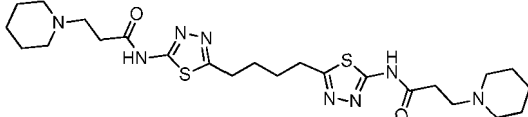
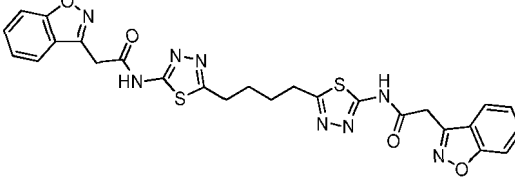
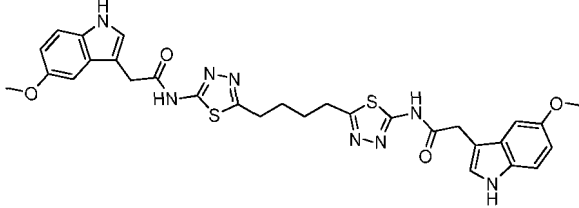
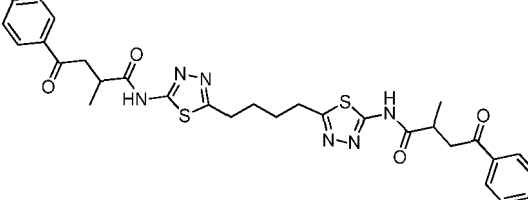
(continuación)

| Comp. n.º | Estructura | Cl ₅₀ |
|-----------|--|------------------|
| 41 |  | D |
| 42 |  | B |
| 43 |  | B |
| 44 |  | D |
| 45 |  | A |
| 46 |  | B |
| 47 |  | A |
| 48 |  | A |

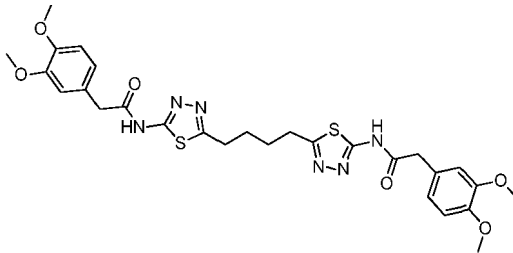
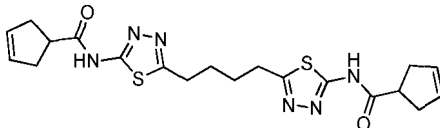
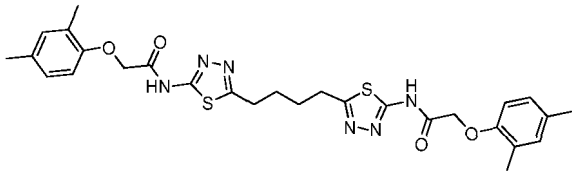
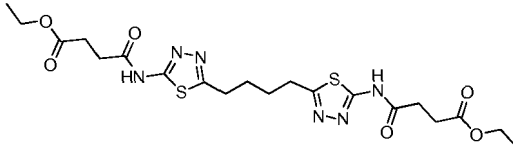
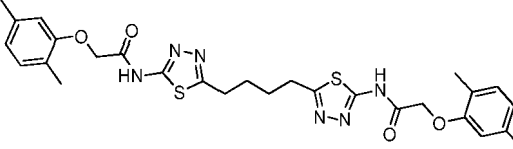
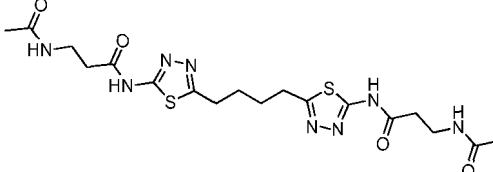
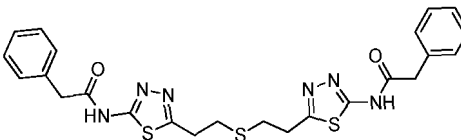
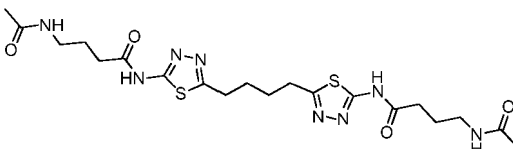
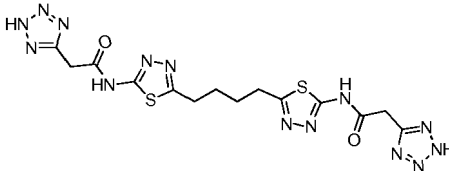
(continuación)

| Comp. n.º | Estructura | Cl ₅₀ |
|-----------|--|------------------|
| 49 |  | B |
| 50 |  | B |
| 51 |  | B |
| 52 |  | B |
| 53 |  | A |
| 54 |  | C |
| 55 |  | A |

(continuación)

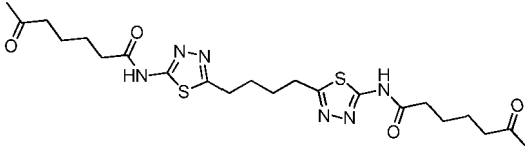
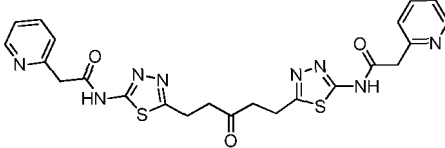
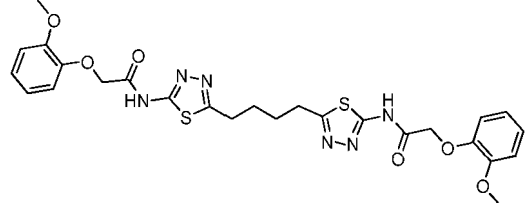
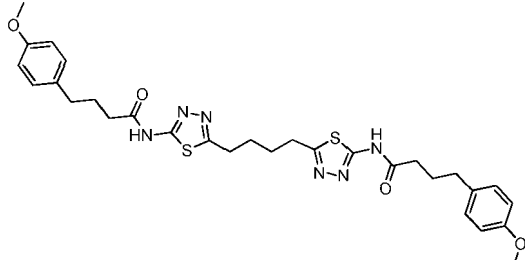
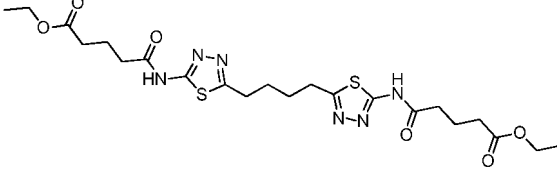
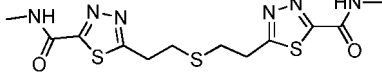
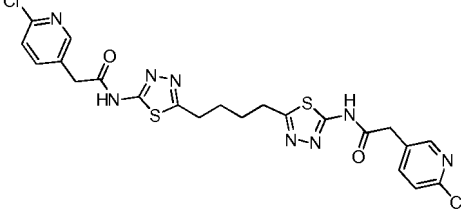
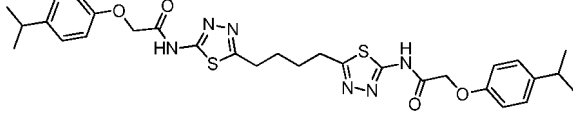
| Comp. n.º | Estructura | Cl ₅₀ |
|-----------|--|------------------|
| 56 |  | B |
| 57 |  | A |
| 58 |  | D |
| 59 |  | D |
| 60 |  | A |
| 61 |  | A |
| 62 |  | B |

(continuación)

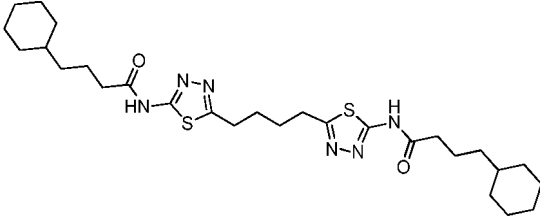
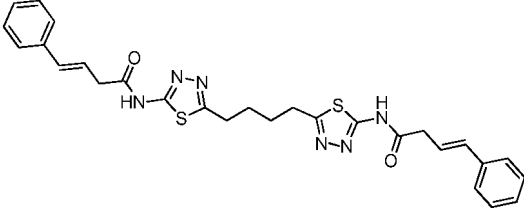
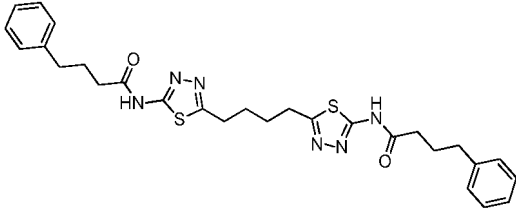
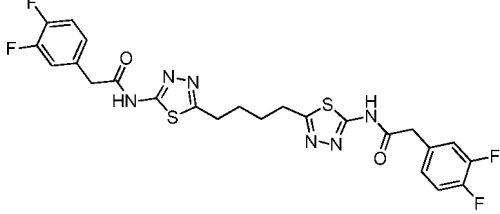
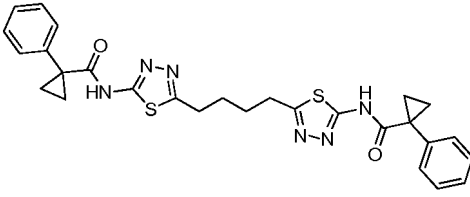
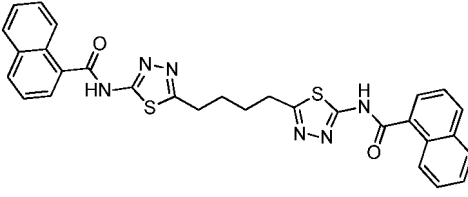
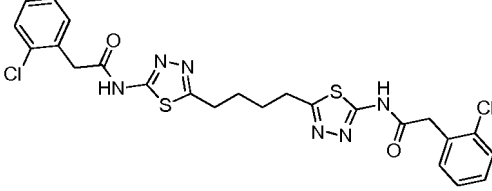
| Comp. n.º | Estructura | Cl ₅₀ |
|-----------|--|------------------|
| 63 |  | A |
| 64 |  | B |
| 65 |  | D |
| 66 |  | B |
| 67 |  | D |
| 68 |  | D |
| 69 |  | B |
| 70 |  | D |
| 71 |  | B |

ES 2 761 951 T3

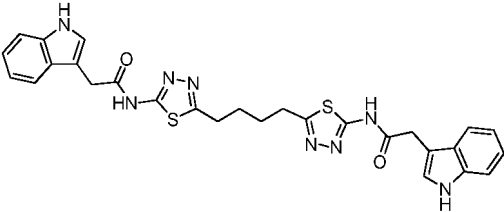
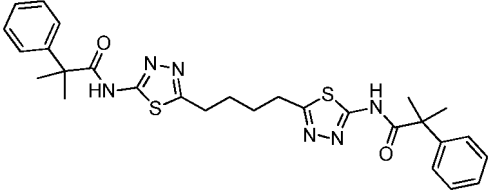
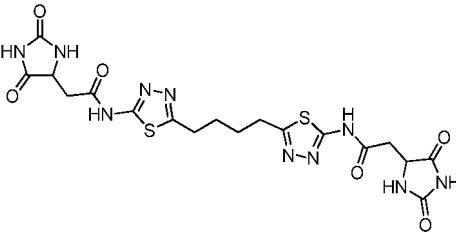
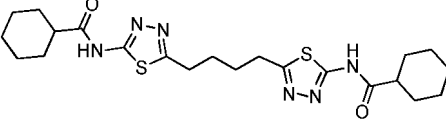
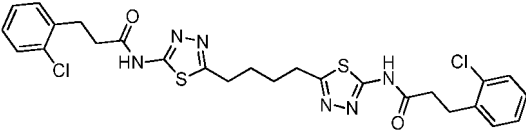
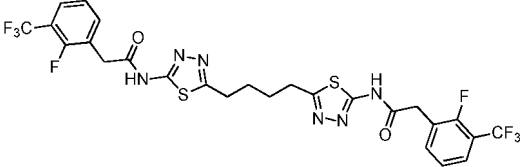
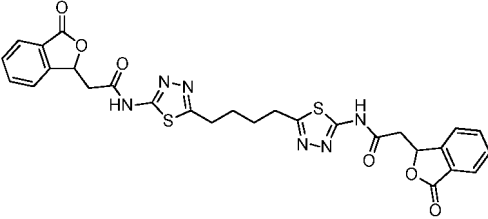
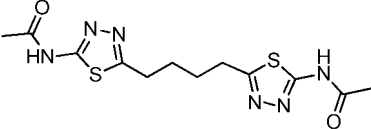
(continuación)

| Comp. n.º | Estructura | Cl ₅₀ |
|-----------|--|------------------|
| 72 |  | B |
| 73 |  | C |
| 74 |  | B |
| 75 |  | B |
| 76 |  | B |
| 77 |  | D |
| 78 |  | C |
| 79 |  | D |

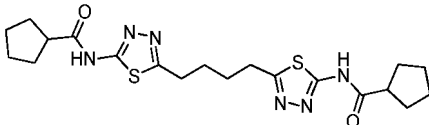
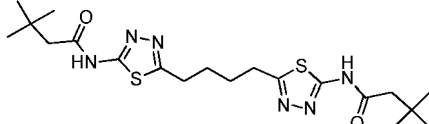
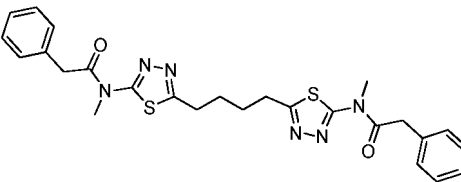
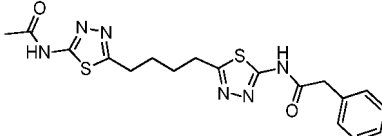
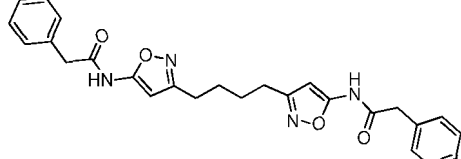
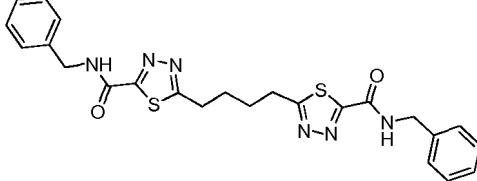
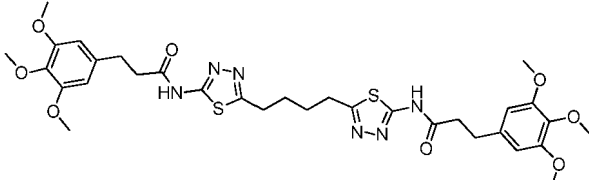
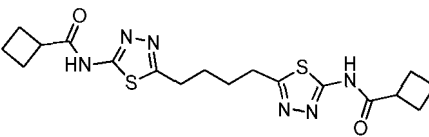
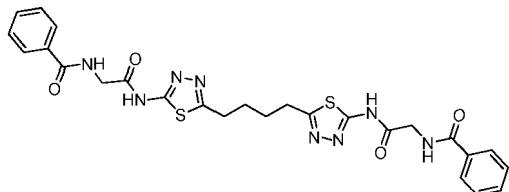
(continuación)

| Comp. n.º | Estructura | Cl ₅₀ |
|-----------|--|------------------|
| 80 |  | C |
| 81 |  | B |
| 82 |  | B |
| 83 |  | A |
| 84 |  | D |
| 85 |  | B |
| 86 |  | A |

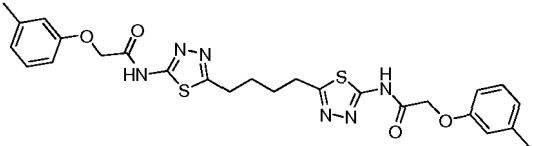
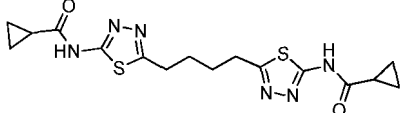
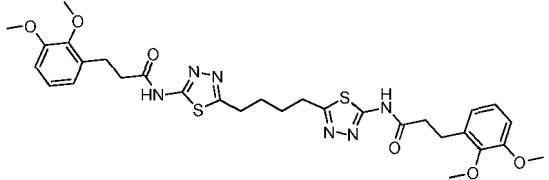
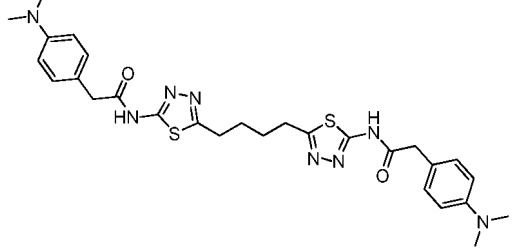
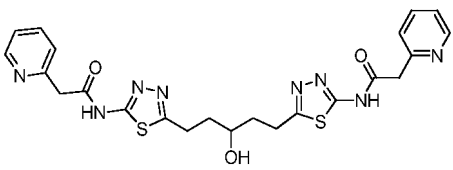
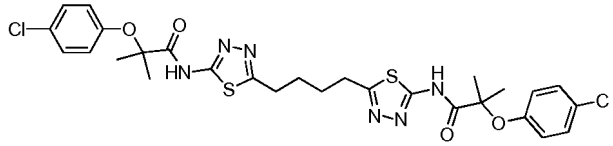
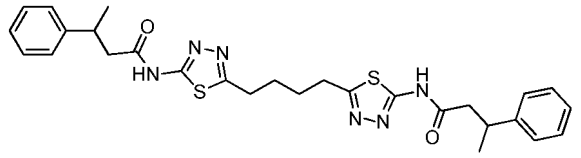
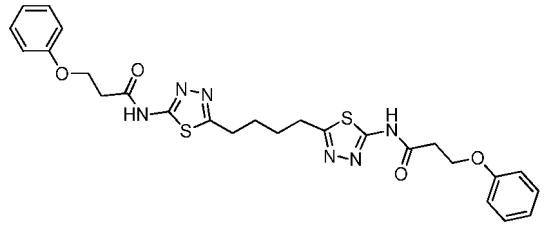
(continuación)

| Comp. n.º | Estructura | Cl ₅₀ |
|-----------|--|------------------|
| 87 |  | A |
| 88 |  | C |
| 89 |  | B |
| 90 |  | B |
| 91 |  | B |
| 92 |  | D |
| 93 |  | B |
| 94 |  | C |

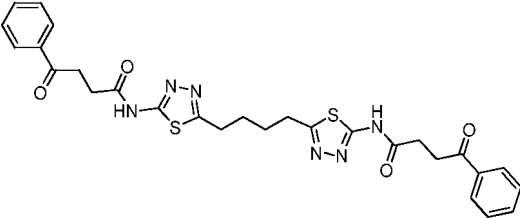
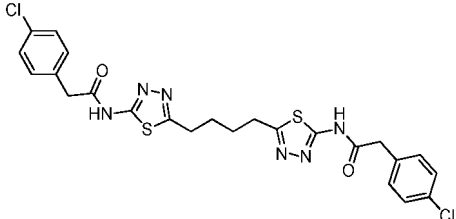
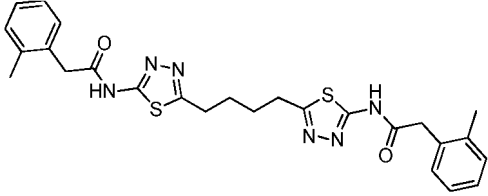
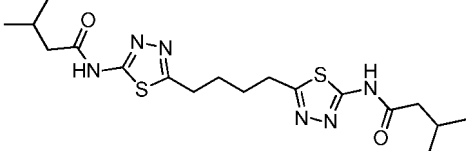
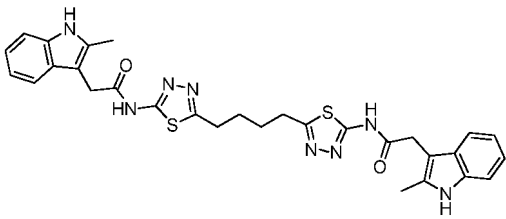
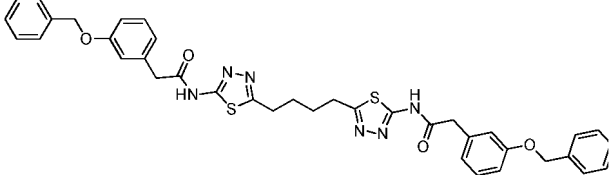
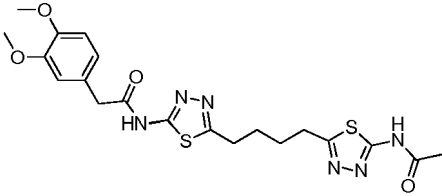
(continuación)

| Comp. n.º | Estructura | Cl ₅₀ |
|-----------|--|------------------|
| 95 |  | C |
| 96 |  | D |
| 97 |  | D |
| 98 |  | B |
| 99 |  | D |
| 100 |  | B |
| 101 |  | C |
| 102 |  | C |
| 103 |  | c |

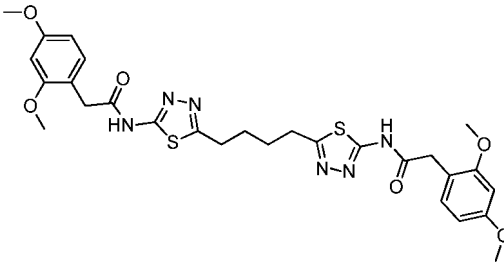
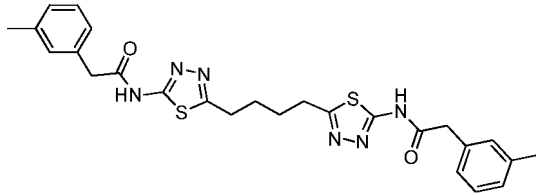
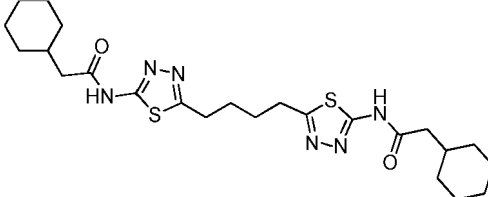
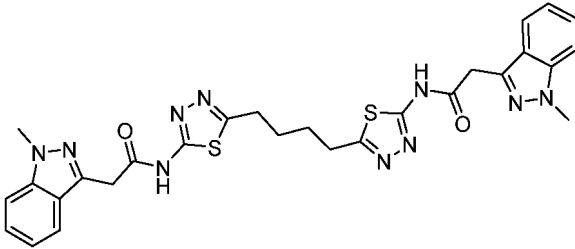
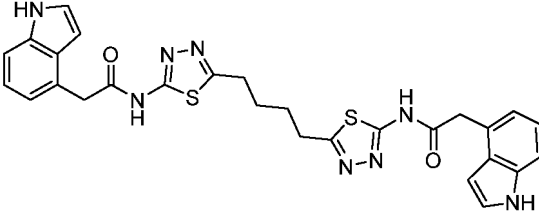
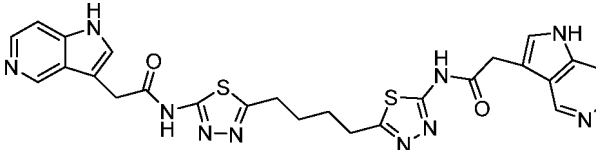
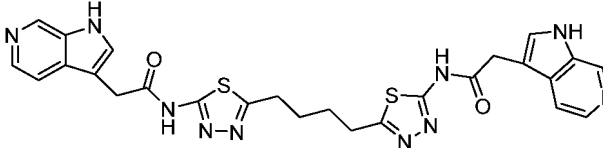
(continuación)

| Comp. n.º | Estructura | Cl ₅₀ |
|-----------|--|------------------|
| 104 |  | D |
| 105 |  | D |
| 106 |  | B |
| 107 |  | B |
| 108 |  | D |
| 109 |  | D |
| 110 |  | D |
| 111 |  | B |

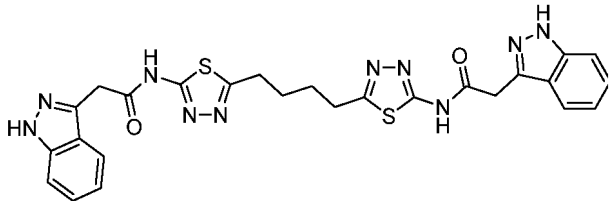
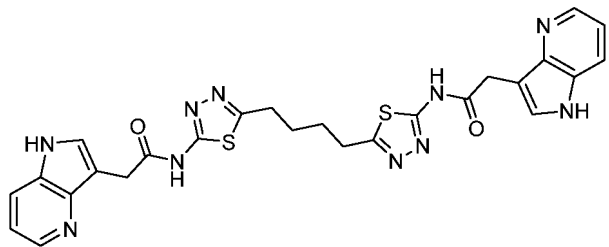
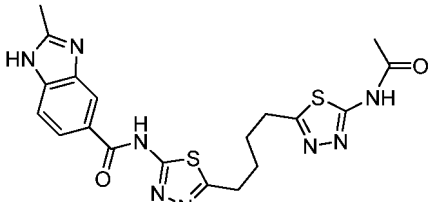
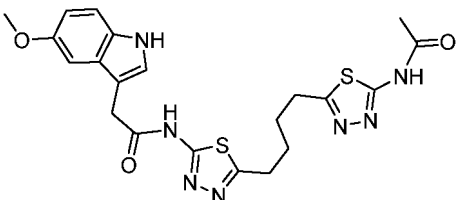
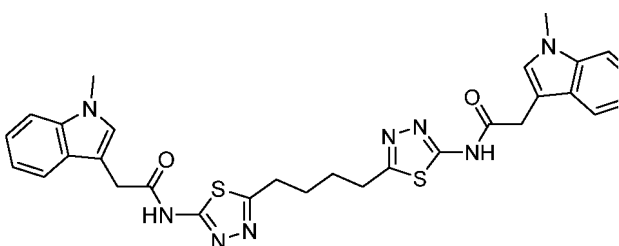
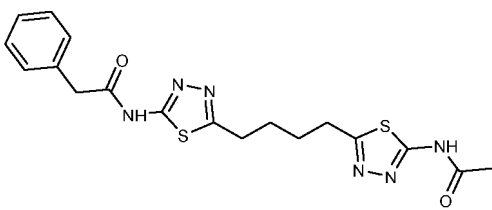
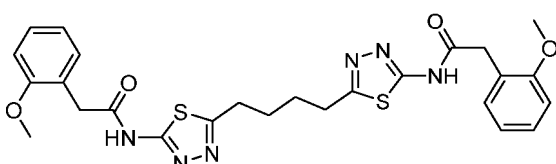
(continuación)

| Comp. n.º | Estructura | Cl ₅₀ |
|-----------|--|------------------|
| 112 |  | B |
| 113 |  | B |
| 114 |  | B |
| 115 |  | C |
| 116 |  | A |
| 117 |  | C |
| 118 |  | B |

(continuación)

| Comp. n.º | Estructura | Cl ₅₀ |
|-----------|--|------------------|
| 119 |  | A |
| 120 |  | A |
| 121 |  | B |
| 122 |  | A |
| 123 |  | A |
| 124 |  | A |
| 125 |  | A |

(continuación)

| Comp. n.º | Estructura | Cl ₅₀ |
|-----------|--|------------------|
| 126 |  | A |
| 127 |  | A |
| 128 |  | A |
| 129 |  | A |
| 130 |  | A |
| 131 |  | B |
| 132 |  | A |

Los compuestos descritos en el presente documento pueden prepararse usando una diversidad de técnicas sintéticas, tales como las descritas en los ejemplos proporcionados en el presente documento. Como puede apreciarse por los

expertos en la materia, serán evidentes métodos de síntesis de los compuestos de las fórmulas del presente documento para aquellos con una habilidad habitual en la técnica. Además, las diversas etapas sintéticas pueden realizarse en una secuencia u orden alternativo para dar los compuestos deseados. En la técnica se conocen transformaciones de química sintética y metodologías de grupo protector (protección y desprotección) útiles en la síntesis de los compuestos descritos en el presente documento e incluyen, por ejemplo, aquellas según se describen en R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers (1989); T.W. Greene y P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2ª Ed., John Wiley and Sons (1991); L. Fieser y M. Fieser, *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1994); y L. Paquette, ed., *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1995), y ediciones posteriores de los mismos.

Los compuestos proporcionados en el presente documento pueden contener uno o más centros asimétricos y por tanto aparecer como racematos y mezclas racémicas, enantiómeros individuales, diastereómeros individuales y mezclas diastereoméricas. Todas estas formas isoméricas de estos compuestos se incluyen expresamente dentro del alcance. A menos que se indique otra cosa, cuando se nombra o representa un compuesto mediante una estructura sin especificar la estereoquímica y tiene uno o más centros quirales, se entiende que representa a todos los posibles estereoisómeros del compuesto. Los compuestos proporcionados junto con el presente documento también pueden contener engarces (por ejemplo, enlaces carbono-carbono) o sustituyentes que pueden restringir la rotación del enlace, por ejemplo una restricción resultante de la presencia de un anillo o doble enlace. Por consiguiente, todos los isómeros *cis/trans* y *E/Z* están expresamente incluidos.

Los compuestos proporcionados en el presente documento (por ejemplo, de Fórmula I) también pueden comprender una o más sustituciones isotópicas. Por ejemplo, H puede estar en cualquier forma isotópica, incluyendo ^1H , ^2H (D o deuterio) y ^3H (T o tritio); C puede estar en cualquier forma isotópica, incluyendo ^{12}C , ^{13}C y ^{14}C ; O puede estar en cualquier forma isotópica, incluyendo ^{16}O y ^{18}O ; y similares. Los compuestos proporcionados en el presente documento también pueden representarse en múltiples formas tautoméricas, en tales casos, se incluyen expresamente todas las formas tautoméricas de los compuestos descritos en el presente documento, incluso aunque únicamente pueda representarse una sola forma tautomérica (por ejemplo, la alquilación de un sistema de anillo puede dar como resultado la alquilación en múltiples sitios; todos estos productos de reacción están expresamente incluidos). Todas estas formas isoméricas de tales compuestos están expresamente incluidas. Todas las formas cristalinas de los compuestos descritos en el presente documento están expresamente incluidas.

Los compuestos proporcionados en el presente documento incluyen los compuestos en sí mismos, así como sus sales y sus profármacos, cuando proceda. Una sal, por ejemplo, puede formarse entre un anión y un sustituyente cargado positivamente (por ejemplo, amino) en un compuesto descrito en el presente documento. Los aniones adecuados incluyen cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, nitrato, fosfato, citrato, metanosulfonato, trifluoroacetato y acetato. De forma análoga, una sal también puede formarse entre un catión y un sustituyente cargado negativamente (por ejemplo, carboxilato) en un compuesto descrito en el presente documento. Los cationes adecuados incluyen ion de sodio, ion de potasio, ion de magnesio, ion de calcio y un catión de amonio, tal como ion de tetrametilamonio. Los ejemplos de profármacos incluyen ésteres y otros derivados farmacéuticamente aceptables, que, tras la administración a un sujeto, son capaces de proporcionar compuestos activos.

Los compuestos proporcionados en el presente documento pueden modificarse adjuntando funcionalidades adecuadas para potenciar propiedades biológicas seleccionadas, por ejemplo, direccionamiento a un tejido particular. Dichas modificaciones se conocen en la técnica e incluyen aquellas que aumentan la penetración biológica en un compartimento biológico dado (por ejemplo, sangre, sistema linfático, el sistema nervioso central), aumento de la biodisponibilidad oral, aumentan la solubilidad para permitir la administración por inyección, alteran el metabolismo y alteran la tasa de excreción.

En una realización alternativa, los compuestos descritos en el presente documento pueden usarse como plataformas o armazones que pueden utilizarse en técnicas de química combinatoria para la preparación de derivados y/o bibliotecas químicas de compuestos. Dichos derivados y bibliotecas de compuestos tienen actividad biológica y son útiles para identificar y diseñar compuestos que poseen una actividad particular. Las técnicas combinatorias adecuadas para utilizar los compuestos descritos en el presente documento se conocen en la técnica, como se ilustran por Obrecht, D. y Villalgrado, J.M., *Solid-Supported Combinatorial and Parallel Synthesis of Small-Molecular-Weight Compound Libraries*, Pergamon-Elsevier Science Limited (1998), en incluyen aquellas, tales como las técnicas de "separar y agrupar" o de síntesis "paralela", técnicas en fase sólida y en fase de solución y técnicas de codificación (véase, por ejemplo, Czarnik, A.W., *Curr. Opin. Chem. Bio.*, (1997) 1, 60. Por lo tanto, una realización se refiere a un método de uso de los compuestos descritos en el presente documento para generar derivados o bibliotecas químicas que comprende: 1) proporcionar un cuerpo que comprende una pluralidad de pocillos; 2) proporcionar uno o más compuestos identificados mediante métodos descritos en el presente documento en cada pocillo; 3) proporcionar un compuesto químico adicional o más en cada pocillo; 4) aislar el un producto o más resultantes de cada pocillo. Una realización alternativa se refiere a un método de uso de los compuestos descritos en el presente documento para generar derivados o bibliotecas químicas que comprende: 1) proporcionar uno o más compuestos descritos en el presente documento unidos a un soporte sólido; 2) tratar los uno o más compuestos identificados mediante métodos descritos en el presente documento acoplados a un soporte sólido con uno o más agentes químicos adicionales; 3) aislar los uno o más productos resultantes del soporte sólido. En los métodos descritos anteriormente, pueden

acoplarse y desacoplarse "marcadores" o identificadores o restos de marcaje de los compuestos descritos en el presente documento o sus derivados, para facilitar el seguimiento, la identificación o el aislamiento de los productos deseados o sus intermedios. Dichos restos se conocen en la técnica. Los compuestos químicos usados en los métodos anteriormente mencionados pueden incluir, por ejemplo, disolventes, reactivos, catalizadores, grupos protectores y reactivos de desprotección del grupo y similares. Los ejemplos de dichos compuestos químicos son aquellos que aparecen en los diversos textos de química sintética y de grupos protectores y los tratados citados en el presente documento.

Definiciones

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

El término "alquilo" se refiere a una cadena de hidrocarburo que puede ser una cadena lineal o una cadena ramificada, que contiene el número indicado de átomos de carbono. Por ejemplo, alquilo C₁-C₁₂ indica que el grupo puede tener de 1 a 12 (*inclusive*) átomos de carbono en él. El término "alquilo" incluye alqueno, que contiene insaturación de la cadena de hidrocarburo. El término "haloalquilo" se refiere a un alquilo en el que uno o más átomos de hidrógeno están reemplazados por halo e incluye restos alquilo en los que todos los hidrógenos se han reemplazado por halo (por ejemplo, perfluoroalquilo). Los términos "arilalquilo" o "aralquilo" se refieren a un resto alquilo en el que un átomo de hidrógeno del alquilo está reemplazado por un grupo arilo. Aralquilo incluye grupos en los que más de un átomo de hidrógeno se ha reemplazado por un grupo arilo. Los ejemplos de "arilalquilo" o "aralquilo" incluyen grupos bencilo, 2-feniletilo, 3-fenilpropilo, 9-fluorenilo, benzhidrilo y tritilo.

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

El término "alcoxi" se refiere a un radical -O-alquilo. El término "haloalcoxi" se refiere a un alcoxi en el que uno o más átomos de hidrógeno están reemplazados por halo e incluye restos alcoxi en los que todos los hidrógenos se han reemplazado por halo (por ejemplo, perfluoroalcoxi).

El término "arilo" se refiere a un sistema de anillos de hidrocarburo aromático monocíclico, bicíclico o tricíclico, en el que cualquier átomo en el anillo capaz de sustitución puede estar sustituido (por ejemplo, con uno o más sustituyentes). Los ejemplos de grupos arilo incluyen, pero sin limitación, fenilo, naftilo y antraceno. A menos que se especifique de otro modo, cualquier átomo en el anillo en un arilo puede estar sustituido con uno o más sustituyentes.

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

El término "cicloalquilalquilo" según se emplea en el presente documento se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo cicloalquilo.

Las expresiones "heterociclilo" o "grupo heterocíclico" se refieren a estructuras de anillo no aromático de 3 a 14 miembros (por ejemplo, anillos de 3 a 14 miembros, más preferiblemente anillos de 3 a 7 miembros), cuyas estructuras de anillo incluyen de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente entre O, N y S. Los grupos heterociclilo o heterocíclicos pueden contener anillos condensados o espiro. Los heterociclos también pueden ser policiclos, teniendo cada grupo, por ejemplo, 5-7 miembros de anillo. La expresión "heterociclilo" o "grupo heterocíclico" incluye estructuras de heterociclilo saturadas y parcialmente saturadas. El heteroátomo puede estar opcionalmente en el punto de unión del sustituyente heterociclilo.

El término "heteroarilo" se refiere a un sistema de anillo aromático de 5-14 miembros (es decir, un monocíclico de 5-8 miembros, bicíclico de 8-12 miembros o tricíclico de 11-14 miembros) que tiene 1-3 heteroátomos en el anillo si es monocíclico, 1-6 heteroátomos en el anillo si es bicíclico, o 1-9 heteroátomos en el anillo si es tricíclico, dichos heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente entre O, N y S (por ejemplo, 1-3, 1-6 o 1-9 heteroátomos en el anillo de N, O o S si es monocíclico, bicíclico o tricíclico, respectivamente). Cualquier átomo sustituible del anillo puede estar sustituido (por ejemplo, con uno o más sustituyentes).

Se considera que los sistemas de anillo bicíclicos y tricíclicos que contienen uno o más heteroátomos y anillos tanto aromáticos como no aromáticos, en los que el punto de unión desde el sistema de anillo al resto de la molécula es a través de un anillo no aromático, son grupos heterociclilo. Se considera que los sistemas de anillo bicíclicos o tricíclicos donde un arilo o un heteroarilo está condensado con un cicloalquilo o heterociclilo y el punto de unión desde el sistema de anillo al resto de la molécula es a través de un anillo aromático son grupos arilo o heteroarilo.

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

grupo heterociclo.

Los términos "heteralquilo" y "heteroaralquilo", como se usan en el presente documento, se refieren a un grupo alquilo sustituido con un grupo heteroarilo. Los heteroátomos en el anillo de los compuestos proporcionados en el presente documento incluyen N-O, S(O) y S(O)₂.

Los grupos arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterociclilo, solos o como parte de un grupo (por ejemplo, la porción arilo de un grupo aralquilo), están opcionalmente sustituidos en uno o más átomos sustituibles con, a menos que se especifique otra cosa, sustituyentes seleccionados independientemente entre: halo, -C≡N, alquilo C₁-C₄, =O, -OR^b, -OR^b, -SR^b, -SR^b, -(alquil C₁-C₄)-N(R^b)(R^b), -(alquil C₁-C₄)-N(R^b)(R^b), -N(R^b)(R^b), -N(R^b)(R^b), -O-(alquil C₁-C₄)-N(R^b)(R^b), -O-(alquil C₁-C₄)-N(R^b)(R^b), -(alquil C₁-C₄)-O-(alquil C₁-C₄)-N(R^b)(R^b), -(alquil C₁-C₄)-O-(alquil C₁-C₄)-N(R^b)(R^b), -C(O)-N(R^b)(R^b), -(alquil C₁-C₄)-C(O)-N(R^b)(R^b), -(alquil C₁-C₄)-C(O)-N(R^b)(R^b), -OR^b, R^b, -C(O)(alquilo C₁-C₄), -C(O)R^b, -C(O)N(R^b)(R^b), -N(R^b)C(O)(R^b), -N(R^b)C(O)(R^b), -N(R^b)SO₂(R^b), -SO₂N(R^b)(R^b), -N(R^b)SO₂(R^b) y -SO₂N(R^b)(R^b), en los que cualquier sustituyente alquilo está opcionalmente sustituido adicionalmente con uno o más de -OH, -O-(alquilo C₁-C₄), halo, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄) o -N(alquilo C₁-C₄)₂; cada R^b se selecciona independientemente entre hidrógeno y -alquilo C₁-C₄; o dos R^b se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están enlazados para formar un heterociclilo de 4 a 8 miembros que comprende opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre N, S y O; y cada R^b se selecciona independientemente entre carbociclilo C₃-C₇, fenilo, heteroarilo y heterociclilo, en el que una o más posiciones sustituibles en dicho sustituyente fenilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterociclo están opcionalmente sustituidas adicionalmente con uno o más de -(alquilo C₁-C₄), -(fluoroalquilo C₁-C₄), -OH, -O-(alquilo C₁-C₄), -O-(fluoroalquilo C₁-C₄), halo, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄) o -N(alquilo C₁-C₄)₂.

Los grupos heterociclilo, solos o como parte de un grupo, están opcionalmente sustituidos en uno o más átomos de nitrógeno sustituibles cualesquiera con oxo (=O), -alquilo C₁-C₄ o fluoro-alquilo C₁-C₄ sustituido.

El término "sustituido" se refiere al reemplazo de un átomo de hidrógeno por otro grupo.

El término "selectivo" significa una inhibición de glutaminasa 2 veces, 3 veces, 4 veces, 5 veces, 6 veces o 10 veces mayor que por otras dianas.

El término "inhibidor", como se usa en el presente documento, significa un agente que, de manera medible, frena, detiene, reduce o inactiva la actividad enzimática de glutaminasa para reducirla hasta un nivel que es menor que los niveles normales de actividad de glutaminasa. Los inhibidores de glutaminasa pueden ser péptidos o ácidos nucleicos (por ejemplo, glutamato). Puede evaluarse un agente para determinar si es un inhibidor midiendo directa o indirectamente la actividad de glutaminasa cuando se somete al agente. La actividad del agente puede medirse, por ejemplo, frente a una sustancia de control. En algunos casos, la actividad medida del agente es para la inhibición de glutaminasa.

"Adquirir" o "adquisición", en el sentido que se usan los términos en el presente documento, se refieren a tomar posesión de una entidad física o un valor, por ejemplo, un valor numérico, mediante "adquisición directa" o "adquisición indirecta" de la entidad física o el valor. "Adquirir directamente" significa llevar a cabo un proceso (por ejemplo, llevar a cabo un método analítico o sintético) para obtener la entidad física o el valor. "Adquirir indirectamente" se refiere a recibir la entidad física o el valor de otra parte o fuente (por ejemplo, un laboratorio tercero que adquirió directamente la entidad física o el valor). La adquisición directa de una entidad física incluye llevar a cabo un proceso que incluye un cambio físico en una sustancia física, por ejemplo, un material de partida. Los cambios ejemplares incluyen producir una entidad física a partir de dos o más materiales de partida, cizallado o fragmentación de una sustancia, separación o purificación de una sustancia, combinación de dos o más entidades separadas en una mezcla, efectuar una reacción química que incluye romper o formar un enlace covalente o no covalente. La adquisición directa de un valor incluye llevar a cabo un proceso que incluye un cambio físico en una muestra u otra sustancia, por ejemplo, llevar a cabo un proceso analítico que incluye un cambio físico en una sustancia, por ejemplo, una muestra, analito o reactivo (en ocasiones citado en el presente documento como "análisis físico"), llevando a cabo un método analítico, por ejemplo, un método que incluye uno o más de los siguientes: separación o purificación de una sustancia, por ejemplo, un analito o un fragmento u otro derivado del mismo, a partir de otra sustancia; combinar un analito o fragmento u otro derivado del mismo, con otra sustancia, por ejemplo, un tampón, disolvente o reactivo; o cambiar la estructura de un analito o un fragmento u otro derivado del mismo, por ejemplo, rompiendo o formando un enlace covalente o no covalente, entre un primer y un segundo átomo del analito; o cambiando la estructura de un reactivo o un fragmento u otro derivado del mismo, por ejemplo, rompiendo o formando un enlace covalente o no covalente, entre un primer y un segundo átomo del reactivo.

"Adquirir una muestra", en el sentido en que se usa el término en el presente documento, se refiere a tomar posesión de una muestra, por ejemplo, una muestra de tejido o muestra de ácido nucleico, "adquiriendo directamente" o "adquiriendo indirectamente" la muestra. "Adquirir una muestra directamente" significa llevar a cabo un proceso (por ejemplo, llevar a cabo un método físico, tal como una cirugía o extracción) para obtener la muestra. "Adquirir una muestra indirectamente" se refiere a recibir la muestra de otra parte o fuente (por ejemplo, un laboratorio tercero que adquirió directamente la muestra). La adquisición directa de una muestra incluye llevar a cabo un proceso que incluye

un cambio físico en una sustancia física, por ejemplo, un material de partida, tal como un tejido, por ejemplo, un tejido en un paciente humano o un tejido que se haya aislado previamente de un paciente. Los cambios ejemplares incluyen producir una entidad física a partir de un material de partida, diseccionando o raspando un tejido; separar o purificar una sustancia (por ejemplo, una muestra de tejido o una muestra de ácido nucleico); combinar dos o más entidades separadas en una muestra; efectuar una reacción química que incluye romper o formar un enlace covalente o no covalente. La adquisición directa de una muestra incluye llevar a cabo un proceso que incluye un cambio físico en una muestra u otra sustancia, por ejemplo, como se ha descrito anteriormente.

Como se usa en el presente documento, una "baja" expresión de E-cadherina en comparación con un patrón de referencia se refiere a un nivel bajo, reducido o ausente de expresión de E-cadherina, en comparación con el nivel de expresión de E-cadherina en una célula epitelial, como se caracteriza mediante métodos conocidos en la técnica, por ejemplo, en una cualquiera de las siguientes referencias: (Yauch et al., (2005) Clin Cancer Res 11:24; Savagner et al., (2010) Ann Oncol. 21 (supl. 7): vii89; Thiery et al., (2002) Nature Reviews Cancer 2(6):442).

Como se usa en el presente documento, un "alto" nivel de vimentina en comparación con un patrón de referencia se refiere a un nivel elevado o aumentado de expresión de vimentina, en comparación con el nivel de expresión de vimentina en una célula epitelial, como se caracteriza mediante métodos conocidos en la técnica, por ejemplo, en una cualquiera de las siguientes referencias: (Yauch et al., (2005) Clin Cancer Res 11:24; Savagner et al., (2010) Ann Oncol. 21 (supl. 7): vii89; Thiery et al., (2002) Nature Reviews Cancer 2(6):442).

Como se usa en el presente documento, un nivel "bajo" o "reducido" de expresión de piruvato carboxilasa en comparación con un patrón de referencia se refiere a un nivel reducido o ausente de expresión de E-cadherina, en comparación con el nivel de expresión de E-cadherina en una célula epitelial, como se caracteriza mediante métodos conocidos en la técnica, por ejemplo, en una cualquiera de las siguientes referencias: (Yauch et al., (2005) Clin Cancer Res 11:24; Savagner et al., (2010) Ann Oncol. 21 (supl. 7): vii89; Thiery et al., (2002) Nature Reviews Cancer 2(6):442).

Como se usan en el presente documento, "cáncer" y "tumor" son términos sinónimos. El término "cáncer" o "tumor" se refiere a la presencia de células que poseen características típicas de las células que provocan el cáncer, tales como proliferación incontrolada, inmortalidad, potencial metastásico, crecimiento y tasa de proliferación rápidos y ciertos rasgos morfológicos característicos. Las células cancerosas normalmente se encuentran en forma de un tumor, pero dichas células pueden existir solas en un animal o pueden ser una célula cancerosa no tumorigénica, tal como una célula de leucemia. Las células pueden poseer características típicas de una célula mesenquimal, como se caracteriza en una cualquiera de las siguientes referencias: (Yauch et al., (2005) Clin Cancer Res 11:24; Savagner et al., (2010) Ann Oncol. 21 (supl. 7): vii89; Thiery et al., (2002) Nature Reviews Cancer 2(6):442).

Las abreviaturas Me, Et, Ph, Tf, Nf, Ts, Ms representan metilo, etilo, fenilo, trifluorometanosulfonilo, nonafluorobutananosulfonilo, p-toluenosulfonilo y metanosulfonilo, respectivamente. Una lista más exhaustiva de las abreviaturas utilizadas por los químicos orgánicos expertos habituales en la materia se encuentra en el primer artículo de cada volumen del *Journal of Organic Chemistry*; esta lista se presenta normalmente en una tabla titulada Lista de abreviaturas estándar.

Métodos para evaluar compuestos

La actividad glutaminasa puede monitorizarse detectando la producción de cualquiera de los productos de la reacción, glutamato y amoniaco. En algunas realizaciones, se mide la producción de glutamato debido a que el amoniaco es un producto de cualquiera de una serie de reacciones biológicas.

La producción de glutamato puede medirse mediante cualquiera de una serie de métodos convencionales conocidos en la materia, por ejemplo, métodos de detección químicos y cromatográficos y ensayos acoplados a enzimas que utilizan NADH y glutamato deshidrogenasa. También pueden medirse las concentraciones extracelulares de glutamato *in vivo*, usando métodos de microdiálisis conocidos en la técnica. Un método adecuado para medir el glutamato es un ensayo en dos etapas basado en microtitulación en el que se desamina el glutamato formado en la etapa inicial por el glutamato deshidrogenasa para dar una cantidad equivalente de NADH (Godfrey et al., 1977; Kvamme et al., 1985), que posteriormente puede detectarse espectrofotométricamente.

Métodos de tratamiento

En una realización, se describe un método para tratar o prevenir una enfermedad, afección o trastorno como se describe en el presente documento (por ejemplo, tratar) que comprende administrar un compuesto, una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto o una composición farmacéutica que comprende un compuesto descrito en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de fórmula (I) o en la tabla 1).

Los compuestos y las composiciones descritas en el presente documento pueden administrarse a células en cultivo, por ejemplo, *in vitro* o *ex vivo*, o a un sujeto, por ejemplo, *in vivo*, para tratar, prevenir y/o diagnosticar una variedad de trastornos, incluyendo los descritos a continuación en el presente documento.

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

Como se usa en el presente documento, una cantidad de un compuesto eficaz para tratar un trastorno o una "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad del compuesto que es eficaz, tras la administración de una dosis única o múltiple a un sujeto, en el tratamiento de una célula o en curar, aliviar, mitigar o mejorar un sujeto con un trastorno más allá de lo esperado en ausencia de dicho tratamiento.

Como se usa en el presente documento, una cantidad de un compuesto eficaz para prevenir un trastorno o una "cantidad profilácticamente eficaz" del compuesto se refiere a una cantidad eficaz, tras una sola o múltiples administraciones de dosis al sujeto, para prevenir o retrasar la aparición del inicio o la recurrencia de un trastorno o un síntoma del trastorno.

Los términos "paciente" y "sujeto" son sinónimos y como se usan en el presente documento, se refieren a un animal, típicamente, un ser humano (es decir, un hombre o mujer de cualquier grupo de edad, por ejemplo, un paciente pediátrico o paciente adulto u otro mamífero, tal como primates (por ejemplo, monos cinomolgos, monos rhesus); mamíferos de interés comercial tales como ganado vacuno, cerdos, caballos, ovejas, cabras, gatos y/o perros; y/o aves, incluyendo aves comercialmente relevantes tales como pollos, patos, ocas, que serán o han sido el objeto de tratamiento, observación y/o experimento. Cuando el término se usa junto con la administración de un compuesto o fármaco, se da a entender que el paciente ha sido objeto de tratamiento, observación y/o administración del compuesto o fármaco.

Cánceres

Los métodos descritos en el presente documento pueden usarse con cualquier cáncer, por ejemplo, los descritos por el Instituto Nacional del Cáncer. Puede evaluarse un cáncer para determinar si está usando un método descrito en el presente documento. Los cánceres ejemplares pueden incluir, pero sin limitación, cáncer de pulmón, por ejemplo, cáncer de pulmón no microcítico; cáncer de mama, por ejemplo, cáncer de mama triple negativo; o carcinoma hepatocelular, osteosarcoma, lipomas, condrosarcoma o mesotelioma. En algunas realizaciones, el cáncer se selecciona entre cáncer de colon, carcinoma de células renales, leucemia mieloide aguda (AML), melanoma y mieloma múltiple.

El cáncer puede ser un tumor primario, es decir, ubicado en el sitio anatómico de inicio de crecimiento tumoral. El cáncer también puede ser metastásico, es decir, que aparece al menos un segundo sitio anatómico distinto del sitio anatómico de inicio del crecimiento tumoral. El cáncer puede ser un cáncer recurrente, es decir, cáncer que vuelve después del tratamiento y después de un periodo de tiempo en el que el cáncer era indetectable. El cáncer recurrente puede estar ubicado anatómicamente localmente respecto del tumor original, por ejemplo, anatómicamente cerca del tumor original; regionalmente respecto del tumor original, por ejemplo, en un ganglio linfático ubicado cerca del tumor original; o distante respecto del tumor original, por ejemplo, anatómicamente en una región remota respecto del tumor original.

Terapias combinadas contra el cáncer

En algunas realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento se administra junto con uno o más tratamientos adicionales contra el cáncer. Los tratamientos contra el cáncer ejemplares incluyen, por ejemplo: quimioterapia, terapias dirigidas, tales como terapias con anticuerpos, inmunoterapia y terapia hormonal. A continuación se proporcionan ejemplos de cada uno de estos tratamientos.

Quimioterapia

En algunas realizaciones, se administra un compuesto descrito en el presente documento con una o más quimioterapias. La quimioterapia es el tratamiento del cáncer con fármacos que pueden destruir células cancerosas. "Quimioterapia" se refiere normalmente a fármacos citotóxicos que afectan en general a las células en rápida división, lo que contrasta con la terapia dirigida. Los fármacos para quimioterapia interfieren con la división celular de varias maneras posibles, por ejemplo, con la duplicación de ADN o la separación de los nuevos cromosomas formados. La mayor parte de formas de quimioterapia se dirigen a todas las células en rápida división y no son específicas para células cancerosas, aunque puede un cierto grado de especificidad puede provenir de la incapacidad de muchas células cancerosas para reparar el daño en el ADN, mientras que las células normales generalmente pueden.

Los ejemplos de agentes quimioterapéuticos utilizados en la terapia contra el cáncer incluyen, por ejemplo,

antimetabolitos (por ejemplo, derivados de ácido fólico, purina y pirimidina) y agentes alquilantes (por ejemplo, mostazas de nitrógeno, nitrosoureas, platino, sulfonatos de alquilo, hidrazinas, triazenos, aziridinas, veneno del huso, agentes citotóxicos, inhibidores de topoisomerasa y otros). Los agentes ejemplares incluyen aclarrubicina, actinomicina, alitretinoína, altretamina, aminopterina, ácido aminolevulínico, amrubicina, amsacrina, anagrelida, trióxido arsénico, asparaginasa, atrasentán, belotecán, bexaroteno, endamustina, bleomicina, bortezomib, busulfán, camptotecina, capecitabina, carboplatino, carbocina, carmofur, carmustina, celecoxib, clorambucilo, clormetina, cisplatino, cladribina, clofarabina, crisantaspa, ciclofosfamida, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, daunorubicina, decitabina, demecolcina, docetaxel, doxorubicina, efaproxiral, elesclomol, elsamitrucina, enocitabina, epirubicina, estramustina, etoglucida, etopósido, floxuridina, fludarabina, fluorouracilo (5FU), fotemustina, gemcitabina, implantes de Gliadel, hidroxycarbamida, hidroxiaurea, idarrubicina, ifosfamida, irinotecán, irofulveno, ixabepilona, larotaxel, leucovorina, doxorubicina liposomal, daunorubicina liposomal, lonidamina, lomustina, lucantona, manosulfán, masoprocol, melfalano, mercaptopurina, mesna, metotrexato, aminolevulinato de metilo, mitobronitol, mitoguazona, mitotano, mitomicina, mitoxantrona, nedaplatino, nimustina, oblimersen, omacetaxina, ortataxel, oxaliplatino, paclitaxel, pegaspargasa, pemetrexed, pentostatina, pirarubicina, pixantrona, plicamicina, porfímero sódico, prednimustina, procarbazona, raltitrexed, ranimustina, rubitecán, sapacitabina, semustina, sitimagén ceradenovec, satraplatino, estreptozocina, talaporfina, tegafur-uracilo, temoporfina, temozolomida, tenipósido, tesetaxel, testolactona, tetranitrato, tiotepa, tiazofurina, tioguanina, tipifarnib, topotecán, trabectedina, triazicuona, trietilenmelamina, triplatino, tretinoína, treosulfán, trofosfamida, uramustina, valrubicina, verteporfina, vinblastina, vincristina, vindesina, vinflunina, vinorelbina, vorinostat, zorrubicina y otros agentes citostáticos o citotóxicos descritos en el presente documento.

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

Terapia dirigida

En algunas realizaciones, se administra un compuesto descrito en el presente documento con una o más terapias dirigidas. La terapia dirigida implica el uso de agentes específicos para las proteínas desreguladas de las células cancerosas. Los fármacos de terapia dirigida de molécula pequeña son en general inhibidores de dominios enzimáticos en proteínas mutadas, sobreexpresadas o de otro modo críticas dentro de la célula cancerosa. Los ejemplos destacados son los inhibidores de tirosina cinasa, tales como axitinib, bosutinib, cediranib, dasatinib, erlotinib, imatinib, gefitinib, lapatinib, lestaurtinib, nilotinib, semaxanib, sorafenib, sunitinib y vandetanib y también inhibidores de cinasa dependiente de ciclina, tales como alvociclib y seliciclib. La terapia con anticuerpos monoclonales es otra estrategia en la que el agente terapéutico es un anticuerpo que se une específicamente a una proteína en la superficie de las células cancerosas. Los ejemplos incluyen el anticuerpo anti-HER2/neu trastuzumab (HERCEPTIN®) que se usa normalmente en el cáncer de mama, y el anticuerpo anti-CD20 rituximab y Tositumomab que se usan normalmente en una variedad de tumores malignos de linfocitos B. Otros anticuerpos ejemplares incluyen cetuximab, panitumumab, trastuzumab, alemtuzumab, bevacizumab, edrecolomab y gemtuzumab. Las proteínas de fusión ejemplares incluyen aflibercept y denileucina difitox. En algunas realizaciones, la terapia dirigida puede usarse en combinación con un compuesto descrito en el presente documento.

Los agentes terapéuticos adicionales ejemplares también pueden incluir inhibidores de receptor de factor de crecimiento epidérmico (EGFR), por ejemplo, cetuximab, panitumumab, gefitinib, erlotinib, nimotuzamab, matuzamab, zalutumumab o lapatinib. Puede producirse resistencia a inhibidores de EGFR como resultado de la transición de una célula a un fenotipo mesenquimal o de un fenotipo mesenquimal y los tumores con mutaciones de EGFR y fenotipo mesenquimal pueden ser menos sensibles a los inhibidores de EGFR (véase, por ejemplo, Sequist et al., (2011) Sci Transl Med. 3:75. Buck et al., (2007) Mol Cancer Ther. 6: 532; Thomson et al., (2008) Clin Exp Metastasis 25: 843).

Los agentes terapéuticos ejemplares también pueden incluir agentes eliminadores de glutatión, por ejemplo, L-butionina-(S,R)-sulfoximina (BSO).

Los agentes terapéuticos ejemplares adicionales también pueden incluir inhibidores de fosfoinosítido 3-cinasa (PI3K), por ejemplo, perifosina, idelalisib, BKM120, PX-866, IPI-145, NVP-BEZ235, GDC0941 y BAY 80-6946.

Los agentes terapéuticos adicionales ejemplares también pueden incluir inhibidores de proteína de choque térmico 90 (HSP90), por ejemplo, geldanamicina, radicicol, 17-N-alilamino-17-desmetoxigeldanamicina (17AAG), ganetespiib, 4-(4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-5-metil-1H-pirazol-3-il)-6-etilresorcinol, AUY922 (NVP-AUY922), BIIB021, STA9090, AT13387, NVP-BEP800 y SNX-2112 (PF-04928473).

La terapia dirigida también puede implicar pequeños péptidos como "dispositivos de orientación" que se pueden unir a los receptores de la superficie celular o a la matriz extracelular afectada que rodea el tumor. Los radionúclidos que se unen a estos péptidos (por ejemplo, RGD) finalmente destruyen la célula cancerosa si el núclido se desintegra en la proximidad de la célula. Un ejemplo de dicha terapia incluye BEXXAR®.

Inmunoterapia

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

10 El trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas se puede considerar una forma de inmunoterapia, ya que las células inmunitarias del donante a menudo atacarán el tumor en un efecto de injerto contra tumor. En algunas realizaciones, los agentes inmunoterapéuticos pueden usarse en combinación con un compuesto descrito en el presente documento.

15 *Terapia hormonal*

20 En algunas realizaciones, se administra un compuesto descrito en el presente documento con una o más terapias hormonales. Puede inhibirse el crecimiento de algunos cánceres proporcionando o bloqueando ciertas hormonas. Los ejemplos comunes de tumores sensibles a hormonas incluyen ciertos tipos de cáncer de mama y próstata. La eliminación o el bloqueo de estrógenos o testosterona normalmente es un tratamiento adicional importante. En ciertos cánceres, la administración de agonistas hormonales, como los progestágenos, puede ser terapéuticamente beneficiosa. En algunas realizaciones, pueden usarse agentes de terapia hormonal en combinación con un compuesto descrito en el presente documento.

25 *Dietas con restricción de nutrientes*

30 En algunas realizaciones, se administra un compuesto descrito en el presente documento junto con una o más dietas con restricción de nutrientes. Debido a que las células cancerosas se basan en la glucosa para generar energía celular, la reducción de los niveles de glucosa en sangre mediante la restricción de carbohidratos y proteínas puede inhibir el crecimiento de algunos cánceres. En ciertos cánceres, las dietas con restricción de nutrientes, tales como restricción calórica, ayuno y dietas cetogénicas pueden ser terapéuticamente beneficiosas. En algunas realizaciones, dichas dietas con restricción de nutrientes pueden usarse en combinación con un compuesto descrito en el presente documento.

35 Trastornos neuronales

40 Puede usarse un compuesto o composición descrito en el presente documento para tratar o prevenir la muerte de células neuronales como resultado de una lesión en el tejido neuronal, por ejemplo, tejido nervioso expuesto a un evento isquémico o hipóxico, a un traumatismo o a un trastorno neurodegenerativo crónico. Un "trastorno neuronal" es una enfermedad neurológica o trastorno, que se asocia con la excitotoxicidad del glutamato, por ejemplo, isquemia o hipoxia cerebral como resultado de un evento neurológico, tal como un ictus o evento isquémico. El tratamiento con el compuesto puede ser en una cantidad eficaz para proporcionar un efecto neuroprotector, por ejemplo, para prevenir la muerte neuronal.

45 Composiciones y vías de administración

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

55 La expresión "portador o adyuvante farmacéuticamente aceptable" se refiere a un portador o adyuvante que puede administrarse a un sujeto, junto con un compuesto proporcionado con el presente documento y que no destruye la actividad farmacológica del mismo y no es tóxico cuando se administra en dosis suficientes para administrar una cantidad terapéutica del compuesto.

60 Los portadores, adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables que pueden usarse en las composiciones farmacéuticas proporcionadas con el presente documento incluyen, pero sin limitación, intercambiadores de iones, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, sistemas de suministro de fármacos autoemulsionantes (SEDDS) tales como d- α -tocoferol polietilenglicol 1000 succinato, tensioactivos usados en formas farmacéuticas, tales como Tween u otras matrices de suministro poliméricas similares, proteínas séricas, tales como seroalbúmina humana, sustancias tamponantes, tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato de potasio, mezclas de glicéridos parciales de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, tales como sulfato de protamina, hidrogenofosfato disódico, hidrogenofosfato potásico, cloruro de sodio, sales de cinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, sustancias a base de celulosa, polietilenglicol, carboximetilcelulosa de sodio, poliacrilatos, ceras, polímeros de bloque de polietileno-polioxiopropileno, polietilenglicol y lanolina. Las ciclodextrinas, tales como α -, β - y γ -ciclodextrina o

derivados químicamente modificados, tales como hidroxialquilciclodextrinas, incluyendo 2- y 3-hidroxipropil- β -ciclodextrinas u otros derivados solubilizados también pueden usarse ventajosamente para potenciar el suministro de compuestos de las fórmulas descritas en el presente documento.

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

15 Las composiciones farmacéuticas pueden estar en la forma de una preparación inyectable estéril, por ejemplo, en forma de una suspensión inyectable estéril acuosa u oleaginosa. Esta suspensión puede formularse de acuerdo con técnicas conocidas en la materia utilizando agentes dispersantes o humectantes adecuados (tales como, por ejemplo, Tween 80) y agentes de suspensión. La preparación inyectable estéril puede ser también una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo, en forma de una
20 solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden emplear se encuentran manitol, agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro sódico. Además, normalmente se emplean aceites no volátiles estériles como disolvente o medio de suspensión. Para este fin, puede emplearse cualquier aceite suave no volátil, incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Los ácidos grasos, tales como ácido oleico y sus derivados de glicéridos, son útiles en la preparación de inyectables, así como los aceites naturales farmacéuticamente aceptables,
25 tales como el aceite de oliva o aceite de ricino, especialmente en sus versiones polioxiethyladas. Estas soluciones o suspensiones oleosas también pueden contener un diluyente o dispersante de alcohol de cadena larga o carboximetilcelulosa o agentes dispersantes similares que se utilizan comúnmente en la formulación de formas farmacéuticas farmacéuticamente aceptables, tales como emulsiones y/o suspensiones. También pueden usarse con fines de formulación otros tensioactivos comúnmente usados, tales como Tween o Span y/u otros agentes
30 emulsionantes o mejoradores de la biodisponibilidad similares que se usan comúnmente en la fabricación de formas farmacéuticas sólidas, líquidas o de otro tipo farmacéuticamente aceptables.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas con el presente documento pueden administrarse por vía oral en una forma farmacéutica oralmente aceptable que incluye, pero sin limitación, cápsulas, comprimidos, emulsiones y
35 suspensiones, dispersiones y soluciones acuosas. En el caso de los comprimidos para uso oral, los vehículos comúnmente utilizados incluyen lactosa y almidón de maíz. También se añaden normalmente agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio. Para la administración oral en forma de cápsula, los diluyentes útiles incluyen lactosa y almidón de maíz deshidratado. Cuando las suspensiones acuosas y/o emulsiones se administran por vía oral, el principio activo puede suspenderse o disolverse en una fase oleosa y se combina con agentes emulsionantes y/o de suspensión. Si se desea, pueden añadirse ciertos agentes edulcorantes y/o aromatizantes y/o colorantes.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas con el presente documento también pueden administrarse en forma de supositorios para administración rectal. Estas composiciones pueden prepararse mezclando un compuesto proporcionado con el presente documento, con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a temperatura
45 ambiental pero líquido a la temperatura rectal y por lo tanto, se derretirá en el recto para liberar los componentes activos. Dichos materiales incluyen, pero sin limitación, manteca de cacao, cera de abeja y polietilenglicoles.

La administración tópica de las composiciones farmacéuticas proporcionadas con el presente documento es útil cuando el tratamiento deseado implica áreas u órganos fácilmente accesibles mediante aplicación tópica. Para la
50 aplicación tópica a la piel, la composición farmacéutica debe formularse con una pomada adecuada que contenga los componentes activos suspendidos o disueltos en un portador. Los portadores para administración tópica de los compuestos proporcionados con el presente documento incluyen, pero sin limitación, aceite mineral, vaselina líquida, vaselina, propilenglicol, compuestos de polioxipropileno polioxietileno, cera emulsionante y agua. Como alternativa, la composición farmacéutica puede formularse con una loción o crema adecuada que contiene el principio activo
55 suspendido o disuelto en un portador con agentes emulsionantes adecuados. Los portadores adecuados incluyen, pero sin limitación, aceite mineral, monoestearato de sorbitán, polisorbato 60, cera de ésteres cetílicos, alcohol cetearílico, 2-octildodecanol, alcohol bencílico y agua. Las composiciones farmacéuticas proporcionadas con el presente documento también pueden aplicarse por vía tópica al tracto intestinal inferior mediante una formulación rectal en supositorio o en una formulación en enema adecuada. También se incluyen parches transdérmicos-tópicos.

60 Las composiciones farmacéuticas proporcionadas con el presente documento pueden administrarse mediante aerosol nasal o inhalación. Dichas composiciones se preparan de acuerdo con técnicas bien conocidas en la especialidad de la formulación farmacéutica y pueden prepararse en forma de soluciones en solución salina, empleando alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, promotores de la absorción para potenciar la biodisponibilidad,
65 fluorocarburos y/u otros agentes solubilizantes o de dispersión conocidos en la materia.

5 Cuando las composiciones proporcionadas con el presente documento comprenden una combinación de un compuesto de las fórmulas descritas en el presente documento y uno o más agentes terapéuticos o profilácticos adicionales, tanto el compuesto como el agente adicional deben estar presentes a niveles de dosis de entre aproximadamente un 1 a un 100 % y más preferentemente, entre aproximadamente un 5 a un 95 % de la dosis normalmente administrada en un régimen de monoterapia. Los agentes adicionales pueden administrarse por separado, como parte de un régimen multidosis, a partir de los compuestos proporcionados con el presente documento. Como alternativa, estos agentes pueden formar parte de una sola forma farmacéutica, mezclados con los compuestos proporcionados con el presente documento, en una sola composición.

10 Los compuestos descritos en el presente documento pueden, por ejemplo, administrarse mediante inyección, por vía intravenosa, por vía intraarterial, por vía subdérmica, por vía intraperitoneal, por vía intramuscular o subcutánea; o por vía oral, por vía bucal, por vía nasal, por vía transmucosa, por vía tópica, en una preparación oftálmica o mediante inhalación, con una dosis en el intervalo de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal, como alternativa, dosis de entre 1 mg y 1000 mg/dosis, cada 4 a 120 horas o de acuerdo con los requisitos del fármaco particular. Los métodos en el presente documento contemplan la administración de una cantidad eficaz de compuesto o composición del compuesto para lograr el efecto deseado o indicado. Normalmente, las composiciones farmacéuticas proporcionadas con el presente documento se administrarán de aproximadamente 1 a aproximadamente 6 veces al día o, como alternativa, como una infusión continua. Dicha administración puede usarse como terapia crónica o aguda. La cantidad de principio activo que puede combinarse con los materiales portadores para producir una sola forma farmacéutica variará dependiendo del hospedador tratado y del modo de administración particular. Una preparación típica contendrá de aproximadamente un 5 % a aproximadamente un 95 % de principio activo (p/p). Como alternativa, dichas preparaciones contienen de aproximadamente un 20 % a aproximadamente un 80 % de principio activo.

25 Pueden ser necesarias dosis menores o mayores que las citadas anteriormente. La dosificación y los regímenes de tratamiento específicos para cualquier paciente concreto dependerán de una variedad de factores, que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la edad, el peso corporal, el estado de salud general, el sexo, la dieta, el tiempo de administración, la tasa de excreción, la combinación de fármacos, la gravedad y la evolución de la enfermedad, afección o síntomas, la disposición del paciente a la enfermedad, afección o síntomas y el juicio del médico tratante.

35 Tras la mejora del estado de un paciente, puede administrarse una dosis de mantenimiento de un compuesto, composición o combinación proporcionada con el presente documento, en caso necesario. Posteriormente, puede reducirse la dosis o la frecuencia de administración o ambas, en función de los síntomas, hasta un nivel en el cual se mantiene el estado mejorado cuando los síntomas se han aliviado hasta el nivel deseado. Sin embargo, los pacientes pueden requerir el tratamiento intermitente a largo plazo tras cualquier recurrencia de los síntomas de la enfermedad.

Selección de pacientes y monitorización

40 Los compuestos descritos en el presente documento pueden inhibir la glutaminasa. Por consiguiente, puede seleccionarse a un paciente y/o sujeto para el tratamiento usando un compuesto descrito en el presente documento, evaluando en primer lugar al paciente y/o sujeto para determinar si el sujeto necesita inhibición de glutaminasa y en caso de que se determine que el sujeto necesita inhibición de glutaminasa, se administra al sujeto un compuesto descrito en el presente documento.

45 Puede evaluarse que un sujeto necesita inhibición de glutaminasa usando métodos conocidos en la técnica, por ejemplo, midiendo la presencia y/o actividad de glutaminasa en el paciente. En algunas realizaciones, se evalúa en el cáncer la actividad y/o nivel de glutaminasa.

50 Puede monitorizarse a un paciente que recibe un compuesto descrito en el presente documento, por ejemplo, respecto de una mejora en la afección y/o efectos adversos. Puede evaluarse la mejora de la afección de un paciente, por ejemplo, monitorizando el crecimiento, la ausencia de crecimiento o la regresión del cáncer (por ejemplo, un tumor). En algunas realizaciones, se evalúa al paciente usando un ensayo radiológico o mediante evaluación de parámetros hemolíticos.

55 Puede seleccionarse a un paciente y/o sujeto para el tratamiento usando un compuesto descrito en el presente documento, opcionalmente, adquiriendo una muestra del paciente; la evaluación de la muestra para determinar si la muestra se caracteriza por i) un bajo nivel de expresión de E-cadherina en comparación con un patrón de referencia, ii) un alto nivel de expresión de vimentina en comparación con un patrón de referencia y/o iii) un nivel bajo o reducido de expresión de piruvato carboxilasa en comparación con un patrón de referencia; y en caso de que se determine que el paciente tiene un bajo nivel de expresión de E-cadherina en comparación con un patrón de referencia o un alto nivel de expresión de vimentina en comparación con un patrón de referencia, se administra al paciente un compuesto descrito en el presente documento.

65 En algunas realizaciones, el nivel de expresión de E-cadherina se compara con un patrón de referencia, en donde el patrón de referencia es el nivel de expresión de E-cadherina en una célula epitelial, según se caracteriza en una

cualquiera de las siguientes referencias: (Yauch et al., (2005) Clin Cancer Res 11:24; Savagner et al., (2010) Ann Oncol. 21 (supl. 7): vii89; Thiery et al., (2002) Nature Reviews Cancer 2(6):442). En algunas realizaciones, el nivel de expresión de E-cadherina es bajo, está reducido o ausente en comparación con el patrón de referencia. En algunas realizaciones, se mide el nivel de expresión de E-cadherina mediante la evaluación del nivel de ARN que codifica E-cadherina. En algunas realizaciones, se evalúa el nivel de expresión de E-cadherina mediante el nivel de expresión de la proteína E-cadherina. En algunas realizaciones, el nivel de expresión de E-cadherina es al menos un 5, 10, 15, 20, 25, 30, 40, 50, 60, 70, 80 o 90 % menor que el patrón de referencia. En algunas realizaciones, el nivel de expresión de E-cadherina es una reducción de al menos 1,5, 2, 5, 10, 15, 20, 25, 50, 75, 100 veces en la expresión, en comparación con el patrón de referencia.

En algunas realizaciones, se compara el nivel de expresión de vimentina con un patrón de referencia, en donde el patrón de referencia es el nivel de expresión de vimentina en una célula epitelial, como se caracteriza en una cualquiera de las siguientes referencias: (Yauch et al., (2005) Clin Cancer Res 11:24; Savagner et al., (2010) Ann Oncol. 21 (supl. 7): vii89; Thiery et al., (2002) Nature Reviews Cancer 2(6):442). En algunas realizaciones, se mide el nivel de expresión de vimentina mediante la evaluación del nivel de ARN que codifica vimentina. En algunas realizaciones, se evalúa el nivel de expresión de vimentina mediante el nivel de expresión de proteína vimentina. En algunas realizaciones, el nivel de expresión de vimentina es al menos un 5, 10, 15, 20, 25, 30, 40, 50, 60, 70, 80 o 90 % mayor que el patrón de referencia. En algunas realizaciones, el nivel de vimentina es un aumento de al menos 1,5, 2, 5, 10, 15, 20, 25, 50, 75, 100 veces en la expresión, en comparación con el patrón de referencia.

En algunas realizaciones, el nivel de expresión de piruvato carboxilasa es bajo o está reducido, en comparación con un patrón de referencia, en donde el patrón de referencia es el nivel de expresión de piruvato carboxilasa en una célula epitelial, caracterizado en una cualquiera de las siguientes referencias: (Yauch et al., (2005) Clin Cancer Res 11:24; Savagner et al., (2010) Ann Oncol. 21 (supl. 7): vii89; Thiery et al., (2002) Nature Reviews Cancer 2(6):442). En algunas realizaciones, el nivel de expresión de piruvato carboxilasa es alto o está elevado en comparación con el patrón de referencia. En algunas realizaciones, se mide el nivel de expresión de piruvato carboxilasa mediante la evaluación del nivel de ARN que codifica el piruvato carboxilasa. En algunas realizaciones, se evalúa el nivel de expresión de vimentina mediante el nivel de expresión de proteína de piruvato carboxilasa. En algunas realizaciones, el nivel de expresión de piruvato carboxilasa es al menos un 5, 10, 15, 20, 25, 30, 40, 50, 60, 70, 80 o 90 % mayor que el patrón de referencia. En algunas realizaciones, el nivel de piruvato carboxilasa es un aumento de al menos 1,5, 2, 5, 10, 15, 20, 25, 50, 75, 100 veces en la expresión, en comparación con el patrón de referencia.

Muestra del paciente

Las expresiones "muestra del paciente", "muestra del sujeto" y "muestra" se usan indistintamente en el presente documento. La muestra del paciente puede ser un tejido o fluido corporal o producto corporal. Las muestras de tejido pueden incluir muestras fijadas, incluidas en parafina, frescas o congeladas. Por ejemplo, la muestra de tejido puede incluir una biopsia, hisopo de mejilla. Los tejidos ejemplares incluyen pulmón, mama, cerebro, tejido nervioso, riñón, ovario, tiroides, páncreas, colon, próstata, ganglio linfático, piel, folículos pilosos y uñas. Las muestras ejemplares incluyen muestras obtenidas de tumores sólidos. Los fluidos corporales ejemplares incluyen sangre, plasma, orina, linfa, lágrimas, sudor, saliva, semen y fluido cefalorraquídeo. Los productos corporales ejemplares incluyen aliento exhalado.

El tejido, fluido o producto puede extraerse del paciente y analizarse. La evaluación puede incluir uno o más de: llevar a cabo el análisis del tejido, fluido o producto; solicitar el análisis del tejido, fluido o producto; solicitar los resultados del análisis del tejido, fluido o producto; o recibir los resultados del análisis del tejido, fluido o producto.

La muestra de tejido, fluido o producto puede analizarse respecto del nivel de expresión de un gen descrito en el presente documento, por ejemplo, E-cadherina, vimentina, piruvato carboxilasa. La muestra de tejido, fluido o producto puede analizarse respecto del nivel de expresión de una proteína descrita en el presente documento, por ejemplo, E-cadherina, vimentina, piruvato carboxilasa. La muestra de tejido, fluido o producto puede analizarse adicionalmente respecto del nivel de expresión génica de un gen o pluralidad de genes de una vía de señalización o vía fenotípica preseleccionada, por ejemplo, la vía de transición de epitelial a mesenquimal, la vía de E-cadherina, la vía de vimentina o la vía de piruvato carboxilasa. La muestra de tejido, fluido o producto puede analizarse adicionalmente respecto del nivel de expresión de proteína de una proteína o pluralidad de proteínas de una vía de señalización o vía fenotípica preseleccionada, por ejemplo, la vía de transición de epitelial a mesenquimal, la vía de E-cadherina, la vía de vimentina o la vía de piruvato carboxilasa.

Métodos de evaluación de muestras

El nivel de expresión de un gen descrito en el presente documento, por ejemplo, E-cadherina, vimentina y piruvato carboxilasa, puede evaluarse usando cualquiera de una gran variedad de métodos bien conocidos para detectar la expresión de una molécula transcrita, gen, proteína, ARNm, ADN genómico o ADNc. La expresión génica puede medirse o monitorizarse mediante la medición de un transcrito génico, por ejemplo, ARNm, mediante una medición de la cantidad de una proteína transcrita o mediante una medición de la actividad del producto génico; cualquiera de estos puede medirse usando técnicas convencionales conocidas por un experto en la materia. Los ejemplos no limitantes

de dichos métodos incluyen métodos de hibridación de ácido nucleico, métodos de retrotranscripción de ácidos nucleicos, métodos de amplificación de ácidos nucleicos, métodos inmunológicos para la detección de proteínas, métodos de purificación de proteínas, o métodos de ensayo de función o actividad proteica.

5 E-cadherina

El gen de E-cadherina está ubicado en el cromosoma 16 humano. La E-cadherina es una cadherina clásica de la superfamilia de cadherina. La proteína de E-cadherina codificada es una glucoproteína de adhesión entre células dependiente de calcio formada por cinco repeticiones extracelulares de cadherina, una región transmembrana y una cola citoplasmática altamente conservada. Las mutaciones en este gen se han correlacionado con el cáncer, incluyendo cánceres gástricos, de mama, colorrectales, de tiroides y de ovario. Se ha contemplado que la pérdida de función de E-cadherina contribuye a la progresión del cáncer mediante el aumento de la proliferación, la invasión y/o la metástasis. El ectodominio de esta proteína media la adhesión bacteriana a células de mamífero y el dominio citoplasmático es necesario para la internalización. Las variantes de transcrito de E-cadherina identificadas surgen de mutaciones en sitios de corte y empalme consenso.

20 Vimentina

El gen de vimentina está ubicado en el cromosoma 10 humano y codifica un miembro de la familia de proteínas de filamentos intermedios. Los filamentos intermedios, junto con los microtúbulos y los microfilamentos de actina, forman el citoesqueleto celular, que ayuda a mantener la forma celular y la integridad del citoplasma, así como a estabilizar las interacciones del citoesqueleto. La vimentina también funciona en la mediación de respuestas inmunitarias, el control del transporte de colesterol procedente de lipoproteínas de baja densidad desde los lisosomas hasta los sitios de esterificación y como organizador de una serie de proteínas críticas implicadas en el acoplamiento, la migración y la señalización celular.

25 Piruvato carboxilasa (PC)

El gen de PC está ubicado en los cromosomas 11 humanos y codifica la proteína piruvato carboxilasa, que cataliza la carboxilación del piruvato en oxalacetato. La enzima activa es un homotetrámero dispuesto en un tetraedro que está ubicado exclusivamente en la matriz mitocondrial. El piruvato carboxilasa está implicada en múltiples procesos celulares, incluyendo la gluconeogénesis, la lipogénesis, la secreción de insulina y la síntesis del neurotransmisor, glutamato. Las mutaciones en este gen se han asociado con la deficiencia de piruvato carboxilasa. Se han identificado variantes de transcrito de corte y empalme alternativo con diferentes UTR 5', pero que codifican la misma proteína.

30 Moléculas de ácido nucleico

Los métodos descritos en el presente documento pueden referirse a la evaluación de una muestra para la expresión de un gen descrito en el presente documento, por ejemplo, E-cadherina, vimentina, piruvato carboxilasa; basándose en ácidos nucleicos aislados que corresponden al gen descrito en el presente documento, por ejemplo, el nivel de ARNm de E-cadherina; el nivel de ARNm de vimentina; el nivel de ARNm de piruvato carboxilasa. Como se usa en el presente documento, se pretende que la expresión "ácido nucleico" o "molécula de ácido nucleico" incluya moléculas de ADN (por ejemplo, ADNc o ADN genómico) y moléculas de ARN (por ejemplo, ARNm) y análogos del ADN o ARN generados usando análogos de nucleótidos. La molécula de ácido nucleico puede ser monocatenaria o bicatenaria.

Una molécula de ácido nucleico "aislada" es una que está separada de otras moléculas de ácido nucleico que están presentes en la fuente natural de la molécula de ácido nucleico. Una molécula de ácido nucleico "aislada" puede estar libre de secuencias (tales como secuencias codificantes de proteína) que flanquean de manera natural el ácido nucleico (es decir, secuencias ubicadas en los extremos 5' y 3' del ácido nucleico) en el ADN genómico del organismo del que procede el ácido nucleico. Una molécula de ácido nucleico "aislada", tal como ARNm, puede estar sustancialmente libre de otro material celular u otras proteínas contaminantes de la célula o fuente de tejido de la que procede el ácido nucleico.

Una molécula de ácido nucleico descrita en el presente documento puede aislarse usando técnicas de biología molecular convencionales y la información de secuencia disponible en registros de bases de datos conocidos por los expertos en la materia. Usando la totalidad o una parte de dichas secuencias de ácido nucleico, pueden aislarse las moléculas de ácido nucleico descritas en el presente documento usando técnicas de hibridación y clonación convencionales (por ejemplo, como se describe en Sambrook et al., ed., Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 2.^a ed., Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY, 1989).

Puede amplificarse una molécula de ácido nucleico descrita en el presente documento usando ADNc, ARNm o ADN genómico como molde y cebadores oligonucleotídicos adecuados de acuerdo con técnicas de amplificación por la PCR convencionales. Las moléculas de ácido nucleico amplificadas de este modo pueden clonarse en un vector adecuado y caracterizarse mediante análisis de secuencia de ADN. Además, pueden prepararse oligonucleótidos correspondientes a la totalidad o una porción de una molécula de ácido nucleico mediante técnicas sintéticas convencionales, por ejemplo, usando un sintetizador de ADN automatizado.

Una molécula de ácido nucleico aislada puede comprender una molécula de ácido nucleico que tiene una secuencia de nucleótidos complementaria a la secuencia de nucleótidos de un ácido nucleico correspondiente al gen descrito en el presente documento o a la secuencia de nucleótidos de un ácido nucleico que codifica una proteína que corresponde al gen descrito en el presente documento. Una molécula de ácido nucleico que es complementaria a una secuencia de nucleótidos dada es una que es lo suficientemente complementaria a la secuencia de nucleótidos dada que puede hibridar con la secuencia de nucleótidos dada, formando de este modo un dúplex estable.

Una molécula de ácido nucleico descrita en el presente documento puede comprender únicamente una porción de una secuencia de ácido nucleico. Dichas moléculas de ácido nucleico pueden usarse, por ejemplo, como sonda o cebador. La sonda/cebador puede ser uno o más oligonucleótidos sustancialmente purificados. Las sondas basadas en la secuencia de moléculas de ácido nucleico descritas en el presente documento pueden usarse para detectar transcritos o secuencias genómicas correspondientes a los genes descritos en el presente documento. La sonda puede comprender un grupo marcador, por ejemplo, un radioisótopo, un compuesto fluorescente, una enzima o un cofactor enzimático. Dichas sondas pueden usarse como parte de un kit de ensayo diagnóstico para identificar células o células que expresan la proteína, tal como midiendo los niveles de una molécula de ácido nucleico que codifica la proteína en una muestra de células de un paciente, *por ejemplo*, detectando niveles de ARNm.

Métodos para detectar la expresión génica

Los métodos para detectar y/o cuantificar un transcrito génico, por ejemplo, ARNm o ADNc producido a partir de los mismos, pueden incluir, pero sin limitación análisis de transferencia de Southern, análisis de transferencia de Northern, análisis de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y matrices de sondas. Los métodos para detectar y/o cuantificar un transcrito génico, por ejemplo, ARNm o ADNc producido a partir de los mismos, pueden incluir, pero sin limitación, métodos basados en hibridación, por ejemplo, hibridación con una sonda que es específica para el transcrito génico, por ejemplo, ARNm o ADNc producido a partir de los mismos. El nivel de un transcrito génico, por ejemplo, ARNm o ADNc producido a partir de los mismos, puede evaluarse aplicando la muestra o el ARNm o ADNc producido o amplificado a partir de los mismos; a una micromatriz o matriz de chip de ácido nucleico.

El nivel de un transcrito génico, por ejemplo, ARNm o ADNc producido a partir de los mismos, puede evaluarse mediante un método basado en la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), por ejemplo, PCR cuantitativa, PCR cuantitativa en tiempo real, PCR en tiempo real, PCR de retrotranscripción, PCR de retrotranscripción en tiempo real. El nivel de un transcrito génico, por ejemplo, ARNm o ADNc producido a partir de los mismos, puede ensayarse mediante un método basado en secuenciación, por ejemplo, secuenciación de ARN cuantitativa.

El nivel de un transcrito génico, por ejemplo, ARNm, puede determinarse mediante métodos *in situ* o *in vivo* conocidos en la técnica. Para los métodos *in vitro*, puede utilizarse una técnica de aislamiento de ARN que no selecciona contra el aislamiento de ARNm para la purificación de ARN de una muestra, por ejemplo, de células de una muestra (véase, por ejemplo, Ausubel et al., ed., Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons, Nueva York, 1987-1999). Además, pueden procesarse fácilmente grandes números de muestras de tejido usando técnicas bien conocidas por los expertos en la materia, tales como, por ejemplo, el proceso de aislamiento de ARN en una sola etapa de Chomczynski (1989, Patente de los Estados Unidos n.º 4.843.155). Para los métodos *in situ*, no es necesario que se aisle el ARNm de las células antes de la detección. En dichos métodos, puede prepararse/procesarse una célula o muestra de tejido usando métodos histológicos conocidos. Después, puede inmovilizarse la muestra sobre un soporte y posteriormente ponerse en contacto con una sonda que puede hibridarse con ARNm que codifica el transcrito génico de interés.

Las determinaciones pueden basarse en el nivel de expresión absoluto; el nivel de expresión normalizado o el nivel de expresión relativo; de un transcrito génico, por ejemplo, ARNm. Los niveles de expresión pueden normalizarse corrigiendo el nivel de expresión absoluto de un transcrito génico comparando su nivel de expresión con el nivel de expresión de otro gen que se expresa de manera estable, por ejemplo, un gen constitutivo que se expresa de manera constitutiva. Los genes adecuados para la normalización incluyen genes constitutivos, tales como el gen de histona H3 o el gen de actina. Esta normalización permite la comparación del nivel de expresión en una muestra o con otra muestra, por ejemplo, una primera muestra tomada de un paciente con una segunda muestra tomada del mismo paciente, por ejemplo, de otro tejido o en un punto de tiempo diferente; o entre muestras de diferentes fuentes, por ejemplo, una muestra de paciente de un paciente con una muestra de paciente de otro paciente.

El nivel de expresión puede proporcionarse con un nivel de expresión relativo. El nivel de expresión relativo puede determinarse comparando el nivel de expresión absoluto del transcrito génico, por ejemplo, ARNm, con un patrón de referencia. El patrón de referencia puede incluir el nivel de expresión del transcrito génico de interés en una muestra genotípica o fenotípicamente definida. El patrón de referencia puede ser el nivel de expresión del transcrito génico de interés, por ejemplo, E-cadherina, vimentina, piruvato carboxilasa, en una célula caracterizada genotípica o fenotípicamente como una célula epitelial. Una célula epitelial puede caracterizarse como en una cualquiera de las siguientes referencias: (Yauch et al., (2005) Clin Cancer Res 11:24; Savagner et al., (2010) Ann Oncol. 21 (supl. 7): vii89; Thiery et al., (2002) Nature Reviews Cancer 2(6):442).

El nivel de expresión de un transcrito génico descrito en el presente documento, por ejemplo, E-cadherina, vimentina, piruvato carboxilasa, puede medirse al menos en dos puntos de tiempo para determinar si se ha producido un cambio en el nivel de expresión. Por ejemplo, puede medirse el nivel de expresión antes y después del tratamiento con un compuesto descrito en el presente documento o en uno o más puntos de tiempo, mientras que se está desarrollando el tratamiento con un compuesto descrito en el presente documento. En caso de que se observe que el nivel de expresión está reducido, por ejemplo, expresión reducida de E-cadherina en comparación con un patrón de referencia y/o expresión aumentada de vimentina en comparación con un patrón de referencia; puede administrarse al sujeto un tratamiento con un compuesto descrito en el presente documento. El patrón de referencia puede ser el nivel de expresión del transcrito génico de interés en una célula epitelial caracterizada. Puede caracterizarse una célula epitelial mediante métodos conocidos en la técnica, por ejemplo, como en una cualquiera de las siguientes referencias: (Yauch et al., (2005) Clin Cancer Res 11:24; Savagner et al., (2010) Ann Oncol. 21 (supl. 7): vii89; Thiery et al., (2002) Nature Reviews Cancer 2(6):442).

Proteínas

Los métodos descritos en el presente documento pueden referirse a la evaluación de una muestra para la expresión de un gen descrito en el presente documento, por ejemplo, E-cadherina, vimentina, piruvato carboxilasa; basándose en proteínas aisladas que corresponden al gen descrito en el presente documento, por ejemplo, el nivel de proteína de E-cadherina; el nivel de proteína de vimentina; el nivel de proteína de piruvato carboxilasa. Esto también puede incluir la evaluación de porciones, variantes, isoformas o variantes de corte y empalme biológicamente activas de las mismas. El polipéptido nativo correspondiente a la proteína de interés puede aislarse de la muestra mediante un esquema de purificación adecuado usando técnicas de purificación de proteínas convencionales conocidas por los expertos en la materia.

Una proteína "aislada" o "purificada" o una porción biológicamente activa de la misma está sustancialmente libre de material celular u otras proteínas contaminantes de la célula o fuente de tejido de la que procede la proteína. La expresión "sustancialmente libre de material celular" incluye preparaciones de proteína en las que se separa la proteína de los componentes celulares de las células de las que se aísla. Las porciones biológicamente activas de un polipéptido pueden incluir polipéptidos que comprenden secuencias de aminoácidos lo suficientemente idénticas a o procedentes de la secuencia de aminoácidos de la proteína, que incluyen menos aminoácidos que la proteína de longitud completa y muestran al menos una actividad de la proteína correspondiente de longitud completa. Normalmente, las porciones biológicamente activas comprenden un dominio o motivo con al menos una actividad de la proteína correspondiente.

Métodos para la detección de la expresión de proteínas

El nivel de expresión de una proteína o polipéptido puede detectarse y cuantificarse mediante cualquiera de diversos medios bien conocidos por los expertos en la materia. Los métodos para detectar y/o cuantificar una proteína o polipéptido descrito en el presente documento, por ejemplo, E-cadherina, vimentina, piruvato carboxilasa; pueden incluir, pero sin limitación, métodos bioquímicos, tales como electroforesis, electroforesis capilar, cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC), cromatografía en capa fina (TLC), cromatografía de hiperdifusión y similares o diversos inmunoensayos, tales como reacciones de precipitación en fluido o gel, inmunodifusión (simple o doble), inmunolectroforesis, radioinmunoensayo (RIA), ensayos inmunosorbentes ligados a enzimas (ELISA), ensayos inmunofluorescentes, transferencia de Western, inmunohistoquímica, hibridación *in situ*, separación de células activada por fluorescencia (FACS) y similares. Un experto en la materia puede adaptar fácilmente métodos conocidos de detección de proteínas/anticuerpos para su uso en la determinación de si las células expresan la proteína o el polipéptido descrito en el presente documento.

Puede detectarse una proteína o polipéptido usando un inmunoensayo. Como se usa en el presente documento, los inmunoensayos incluyen ensayos que utilizan un anticuerpo para unirse específicamente a una proteína o polipéptido. Puede caracterizarse un inmunoensayo mediante la detección de la unión específica de una proteína o polipéptido a un anticuerpo, en contraposición con el uso de otras propiedades físicas o químicas para aislar, usar como diana y cuantificar el polipéptido. El polipéptido puede detectarse y/o cuantificarse usando cualquiera de una serie de ensayos de unión inmunológica bien reconocidos (véanse, por ejemplo, las patentes de los Estados Unidos n.º 4.366.241; 4.376.110; 4.517.288; y 4.837.168). Para una revisión de los inmunoensayos generales, véase también Asai (1993) *Methods in Cell Biology Volumen 37: Antibodies in Cell Biology*, Academic Press, Inc. Nueva York; Stites y Terr (1991) *Basic and Clinical Immunology 7.^a Edición*. Los inmunoensayos para la detección y/o cuantificación de una proteína o polipéptido pueden adoptar una gran variedad de formatos bien conocidos por los expertos en la materia.

Un anticuerpo capaz de unirse a una proteína o polipéptido, por ejemplo, un anticuerpo con un marcador detectable (ya esté marcado directa o indirectamente), correspondiente a una proteína o polipéptido descrito en el presente documento, por ejemplo, E-cadherina, vimentina, piruvato carboxilasa, puede usarse para detectar la proteína o polipéptido. Los anticuerpos pueden ser policlonales o monoclonales. Puede usarse un anticuerpo intacto o un fragmento del mismo, por ejemplo, Fab o F(ab')₂. El término "marcado", con respecto a la sonda o anticuerpo, pretende abarcar el marcaje directo de la sonda o anticuerpo mediante acoplamiento, es decir, uniéndose físicamente una sustancia detectable a la sonda o anticuerpo, así como el marcaje indirecto de la sonda o anticuerpo mediante

reactividad con otro reactivo que está marcado de forma directa. Los ejemplos de marcaje indirecto incluyen detección de un anticuerpo primario usando un anticuerpo secundario marcado fluorescentemente y marcaje terminal de una sonda de ADN con biotina, de tal forma que puede detectarse con estreptavidina marcada fluorescentemente. El anticuerpo también puede estar marcado, por ejemplo, radiomarcado, marcado con cromóforo, marcado con fluoróforo o marcado con enzimas. Un derivado de anticuerpo, por ejemplo, un anticuerpo conjugado con un sustrato o con la proteína o ligando de un par de proteína-ligando, por ejemplo, biotina-estreptavidina o un fragmento de anticuerpo, por ejemplo, un anticuerpo monocatenario, un dominio hipervariable de anticuerpo aislado, *etc.*, que se une específicamente con una proteína descrita en el presente documento, por ejemplo, E-cadherina, vimentina, piruvato carboxilasa, tal como la proteína codificada por el marco abierto de lectura correspondiente al transcrito génico de una proteína o polipéptido descrito en el presente documento, por ejemplo, E-cadherina, vimentina, piruvato carboxilasa o se usa una proteína o polipéptido similar que ha sufrido la totalidad o una parte de su modificación postraduccional normal.

Las proteínas de células pueden aislarse usando técnicas que se conocen bien por los expertos en la materia. Los métodos de aislamiento de proteínas pueden, por ejemplo, ser como aquellos descritos en Harlow y Lane (Harlow y Lane, 1988, *Antibodies: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, Nueva York).

El nivel de expresión puede proporcionarse con un nivel de expresión relativo. El nivel de expresión relativo puede determinarse comparando el nivel de expresión absoluto de la proteína, con un patrón de referencia. El patrón de referencia puede incluir el nivel de expresión de la proteína de interés en una muestra genotípica o fenotípicamente definida. El patrón de referencia puede ser el nivel de expresión de la proteína de interés, por ejemplo, E-cadherina, vimentina, piruvato carboxilasa, en una célula caracterizada genotípica o fenotípicamente como una célula epitelial. Puede caracterizarse una célula epitelial mediante métodos conocidos en la técnica, por ejemplo, como se describe en una cualquiera de las siguientes referencias: (Yauch et al., (2005) *Clin Cancer Res* 11:24; Savagner et al., (2010) *Ann Oncol.* 21 (supl. 7): vii89; Thiery et al., (2002) *Nature Reviews Cancer* 2(6):442).

El nivel de expresión de una proteína o polipéptido descrito en el presente documento, por ejemplo, E-cadherina, vimentina, piruvato carboxilasa, puede medirse al menos en dos puntos de tiempo para determinar si se ha producido un cambio en el nivel de expresión. Por ejemplo, puede medirse el nivel de expresión antes y después del tratamiento con un compuesto descrito en el presente documento o en uno o más puntos de tiempo, mientras que se está desarrollando el tratamiento con un compuesto descrito en el presente documento. En caso de que se observe que el nivel de expresión está reducido, por ejemplo, expresión reducida de E-cadherina en comparación con un patrón de referencia y/o expresión aumentada de vimentina en comparación con un patrón de referencia; puede administrarse al sujeto un tratamiento con un compuesto descrito en el presente documento.

Kits

En el presente documento también se describen kits que comprenden un medio para ensayar el nivel de expresión génica de un gen descrito en el presente documento, por ejemplo, E-cadherina, vimentina, piruvato carboxilasa. Por ejemplo, el kit puede incluir un agente capaz de interactuar con un producto de expresión génica de un gen descrito en el presente documento, por ejemplo, E-cadherina, vimentina, piruvato carboxilasa. El kit puede incluir una pluralidad de agentes capaces de interactuar con productos de expresión génica de una pluralidad de genes descritos en el presente documento, por ejemplo, E-cadherina, vimentina, piruvato carboxilasa. El agente puede incluir, pero sin limitación, un anticuerpo, una pluralidad de anticuerpos, un oligonucleótido o una pluralidad de oligonucleótidos. El producto de expresión génica puede incluir, pero sin limitación, una molécula transcrita, una molécula de ARN, un polipéptido, una proteína, ADN genómico o ADNc.

El kit puede incluir además opcionalmente reactivos para llevar a cabo los ensayos descritos en el presente documento. Por ejemplo, el kit puede incluir tampones, disolventes, estabilizantes, conservantes, columnas de purificación, reactivos de detección y enzimas, que pueden ser necesarios para aislar ácidos nucleicos de una muestra del paciente, amplificando las muestras, por ejemplo, mediante qRT-PCR y aplicando a las muestras el agente descrito anteriormente; o para aislar proteínas de una muestra del sujeto y aplicando a las muestras el agente descrito anteriormente; o reactivos para la aplicación directa a la muestra del paciente del agente descrito anteriormente. Un kit también puede incluir muestras de control positivo y negativo, *por ejemplo*, muestras de ácido nucleico de control (por ejemplo, una muestra de ácido nucleico de un sujeto sin cáncer o una muestra de tejido no tumoral o de un sujeto que no ha recibido tratamiento para el cáncer u otras muestras de ensayo para su evaluación al mismo tiempo que las muestras del sujeto. Un kit también puede incluir material instructivo, que puede proporcionar orientación para recoger y procesar las muestras del paciente, aplicar las muestras al ensayo para el nivel de expresión génica y para interpretar los resultados del ensayo.

Los componentes del kit pueden proporcionarse en cualquier forma, por ejemplo, líquida, desecada, semidesecada o en forma liofilizada o en una forma para almacenamiento en una condición congelada. Normalmente, los componentes del kit se proporcionan en una forma que es estéril. Cuando los reactivos se proporcionan en una solución líquida, la solución líquida es generalmente una solución acuosa, por ejemplo, una solución acuosa estéril. Cuando los reactivos se proporcionan en una forma desecada, la reconstitución se logra normalmente mediante la adición de un disolvente adecuado. El disolvente, por ejemplo, tampón estéril, puede proporcionarse opcionalmente en el kit.

El kit puede incluir uno o más envases para los componentes del kit en una concentración adecuada para su uso en los ensayos de nivel de expresión génica o con instrucciones de dilución para su uso en el ensayo. El kit puede contener envases separados, divisores o compartimentos para los componentes del ensayo y el material informativo. Por ejemplo, las muestras de control positivo o negativo pueden estar contenidas en una botella o vial, el clasificador clínicamente compatible puede estar sellado en un envoltorio de plástico estéril y el material informativo puede estar contenido en un sobre o paquete de plástico. El kit puede incluir una pluralidad (por ejemplo, un paquete) de envases individuales, conteniendo cada uno una o más formas unitarias (por ejemplo, para su uso con un ensayo) de un agente. Los envases de los kits pueden ser herméticos o impermeables. El envase puede estar marcado para su uso.

El kit puede incluir material informativo para llevar a cabo e interpretar el ensayo. El kit también puede proporcionar información relativa a dónde comunicar los resultados del ensayo, por ejemplo, a un centro de tratamiento o un prestador de servicios sanitarios. El kit puede incluir formularios para comunicar los resultados de un ensayo de actividad génica descrito en el presente documento y una dirección e información de contacto referente a dónde enviar dichos formularios u otra información relacionada; o una dirección URL (Localizador de Recursos Uniforme) para comunicar los resultados en una base de datos en línea o en una aplicación en línea (por ejemplo, una aplicación móvil). En otra realización, el material informativo puede incluir orientación relativa a si un paciente ha de recibir tratamiento con un agente contra células madre de cáncer, dependiendo de los resultados del ensayo.

El material informativo de los kits no está limitado en cuanto a su forma. En muchos casos, el material informativo, por ejemplo, instrucciones, se proporciona de manera impresa, por ejemplo, un texto impreso, dibujo y/o fotografía, por ejemplo, una etiqueta o lámina impresa. Sin embargo, el material informativo también puede proporcionarse en otros formatos, tales como material legible por ordenador, grabación de vídeo o grabación de audio. El material informativo del kit puede ser información de contacto, por ejemplo, una dirección física, dirección de correo electrónico, página web o número de teléfono, donde un usuario del kit puede obtener información sustantiva acerca del ensayo de actividad génica y/o su uso en los métodos descritos en el presente documento. El material informativo también puede proporcionarse en cualquier combinación de formatos.

Puede suministrarse una muestra del sujeto a un proveedor del ensayo, por ejemplo, un proveedor de servicios (tal como una instalación de un tercero) o un prestador de servicios sanitarios que evalúa la muestra en un ensayo y proporciona una lectura. Por ejemplo, un proveedor del ensayo puede recibir una muestra de un sujeto, tal como una muestra de tejido o una muestra de plasma, sangre o suero y evaluar la muestra usando un ensayo descrito en el presente documento y determina que el sujeto es un candidato para recibir tratamiento con un inhibidor como se describe en el presente documento. El proveedor del ensayo puede informar a un prestador de servicios sanitarios de que el sujeto es un candidato para el tratamiento con un inhibidor como se describe en el presente documento y se administra al candidato el inhibidor como se describe en el presente documento. El proveedor del ensayo puede proporcionar los resultados de la evaluación y opcionalmente, conclusiones referentes a uno o más del diagnóstico, pronóstico u opciones de terapia adecuadas a, por ejemplo, un prestador de servicios sanitarios o un paciente o una compañía aseguradora, en un formato adecuado, tal como por correo postal o electrónicamente o a través de una base de datos en línea. La información recogida y proporcionada por el proveedor del ensayo puede almacenarse en una base de datos.

Ejemplos

Ejemplo A

En este ejemplo, se mide la actividad enzimática de glutaminasa mediante un ensayo acoplado a criterio de valoración. La glutamina y el fosfato se suministran a GAC a una concentración igual a K_m y CA_{50} , respectivamente y se ajusta la concentración de GAC para dar una reacción lineal durante 60 minutos. El glutamato producido se convierte en 2-OG mediante un exceso cinético de glutamato deshidrogenasa. Esta segunda etapa está configurada para 2X K_m para NAD, ya que el exceso de NAD es inhibidor. Sin embargo, un exceso cinético de la tercera enzima de acoplamiento, diaforasa, recicla el NAD procedente del NADH para mantener constante la concentración de NAD durante el transcurso de tiempo del ensayo. Diaforasa, también suministrada en exceso cinético, oxida el NADH producido por GDH de nuevo a NAD con la reducción concomitante de resazurina en resorufina, altamente fluorescente. La resorufina se mide después de detener el ensayo con SDS mediante Ex544/Em590. Una reducción en la señal indica la inhibición de algún componente del sistema enzimático acoplado. Los aciertos prospectivos se contraseleccionan frente a GDH/diaforasa sola para eliminar aciertos con el sistema enzimático de acoplamiento en un segundo ensayo.

1. Materiales

| | |
|----------------|--|
| BSA | Sigma n.º 3294 (libre de proteasas) |
| diaforasa | Worthington Enzyme LS004330. Resuspendida a 10 mg/ml en ddH ₂ O y almacenada a -80C |
| EDTA | Sigma E6758 o equivalente |
| glutamato | Sigma G7882 |
| deshidrogenasa | |
| glutamina | Sigma G3126 o equivalente |

ES 2 761 951 T3

| | |
|---------------------------|--|
| HEPES (pH 8,5) | Sigma H3375 o equivalente, a pH 8,5 con NaOH |
| NaCl | Sigma S7653 o equivalente |
| NAD | Sigma N7004; nota: se descompondrá la potencia a inhibidor en caso de que se almacene fuera de un desecador. Se adquieren lotes pequeños y se preparan soluciones madre en solución y se almacenan a -80C. |
| resazurina | Sigma 199303 |
| dodecilsulfato de sodio | Sigma L4390 o equivalente |
| fosfato de sodio (pH 8,5) | Preparado a partir de soluciones monobásicas y dibásicas (Sigma, S8282 y S7907, respectivamente) o equivalentes; concentración final de la solución madre 1M preparada a partir de soluciones madre 1 M de cada una de las soluciones dibásicas y monobásicas. |

2. Tampones

- 5 Tampón 2X (NaCl 300 mM, HEPES 100 mM, pH 8,5, BSA al 0,1 %, EDTA 0,5 mM, fosfato de sodio 100 mM, pH 8,5)
Mezcla de sustrato de 5X (concentración final del tampón 1x, con glutamina 13 mM, resazurina 100 µM, 50 µg/ml de diaforasa)
Mezcla enzimática 1,2X (concentración final del tampón 1X, con 0,875 µg/ml de GAC, NAD 1,56 mM, 6,25 unidades/ml de GDH)
10 Mezcla de paro (SDS al 6 % en ddH₂O)

Procedimiento de reacción

1. Se añade 1 µl de compuesto en DMSO al 100 %
2. Se añaden 40 µl de mezcla enzimática y se incuba durante 60 minutos a temperatura ambiente
- 15 3. Se añaden 10 µl de mezcla de sustrato para iniciar la reacción
4. Se detiene la reacción con 25 µl de SDS al 6 % y se lee con Ex544 Em 590

Ejemplo B:

- 20 En este ejemplo, el potencial de un compuesto para inhibir el sistema de ensayo acoplado a enzimas del método de HTS glutaminasa, que comprende glutamato deshidrogenasa y diaforasa, se evalúa mediante un ensayo de criterio de valoración acoplado. El glutamato se suministra a Km a GDH, que después lleva a cabo una desamidación reductora para producir 2OG. El NAD se suministra a 2X Km al sistema y se monitoriza su conversión a NADH mediante la actividad de diaforasa. Diaforasa, suministrada en un gran exceso cinético a GDH, convierte el NADH de nuevo a NAD para mantener constantes los niveles de NAD en la reacción, a la vez que al mismo tiempo reduce la resazurina en resorufina, altamente fluorescente. La resorufina se mide después de detener el ensayo con SDS mediante Ex544/Em590. Una reducción en la señal indica la inhibición de algún componente del sistema enzimático acoplado.

30 3. Materiales

| | |
|--------------------------------|---|
| BSA | Sigma n.º 3294 (libre de proteasas) |
| diaforasa | Worthington Enzyme LS004330. Resuspendida a 10 mg/ml en ddH ₂ O y almacenada a -80C. |
| EDTA | Sigma E6758 o equivalente |
| glutamato | Sigma G7882 |
| deshidrogenasa ácido glutámico | Sigma G1251 o equivalente |
| HEPES (pH 8,5) | Sigma H3375 o equivalente, a pH 8,5 con NaOH |
| NaCl | Sigma S7653 o equivalente |
| NAD | Sigma N7004; nota: se descompondrá la potencia a inhibidor en caso de que se almacene fuera de un desecador. Se adquieren lotes pequeños y se preparan soluciones madre en solución y se almacenan a -80C |
| resazurina | Sigma 199303 |
| dodecilsulfato de sodio | Sigma L4390 o equivalente |

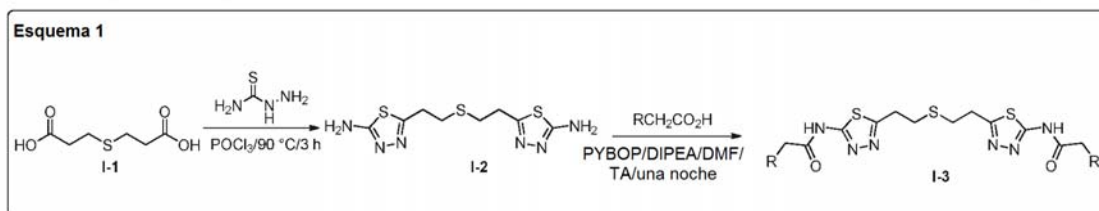
4. Tampones

- 35 Tampón 2X (NaCl 300 mM, HEPES 100 mM, pH 8,5, BSA al 0,1 %, EDTA 0,5 mM, fosfato 100 mM a pH 8,5)
Mezcla de sustrato 2X (concentración final del tampón 1X, resazurina 40 µM, glutamato 1,8 mM, 20 µg/ml de diaforasa)
mezcla de NAD 10X (concentración final del tampón 1X, NAD 12,5 mM)
Mezcla de enzima 2,5X (concentración final del tampón 1X, enzima GDH como se determina para la linealidad adecuada; por ejemplo, 0,05 unidades/ml, como aquí se describe, para obtener 0,02 unidades/ml de concentración final)
40

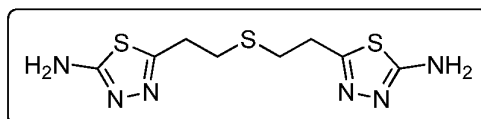
Procedimiento de reacción

1. Se añade 1 µl de compuesto en DMSO al 100 %
2. Se añaden 20 µl de mezcla enzimática y se incuba durante 60 minutos a temperatura ambiente
3. Se añaden 5 µl de mezcla de NAD
4. Se añaden 25 µl de mezcla de sustrato para iniciar la reacción
5. Se detiene la reacción con 25 µl de SDS al 6 % y se lee con Ex544 Em 590

Ejemplo de referencia 1



5,5'-(tiobis(etano-2,1-diil))bis(1,3,4-tiadiazol-2-amina) (I-2):



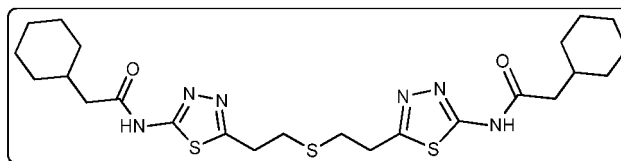
Una mezcla de ácido 3,3'-tiodipropanoico (1 equivalente) y tiosemicarbazida (2 equivalentes) se recogió en POCl₃ (10 veces) y se agitó a 90 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en hielo. La mezcla resultante se filtró y después se llevó a pH 14 usando KOH. La mezcla se filtró, se lavó con agua y se secó para proporcionar el producto deseado I-2, que usó tal cual para la siguiente etapa.

Procedimiento general para la síntesis de compuestos (I-3):

Se recogió diamina I-2 (1 equivalente) en DMF y se enfrió a 0 °C. Después, se añadió PYBOP (3 equivalentes), seguido de la adición de DIPEA (3 equivalentes) y se agitó durante 10 min. Se añadió el ácido correspondiente (3 equivalentes) y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. El progreso de la reacción se controló por CLEM. Después de la finalización de la reacción, se añadió agua a la mezcla de reacción y se agitó durante 10 min. La mezcla se filtró a través de un embudo Buchner, se lavó con agua y se secó. El producto en bruto se purificó por métodos convencionales para proporcionar los productos deseados (I-3).

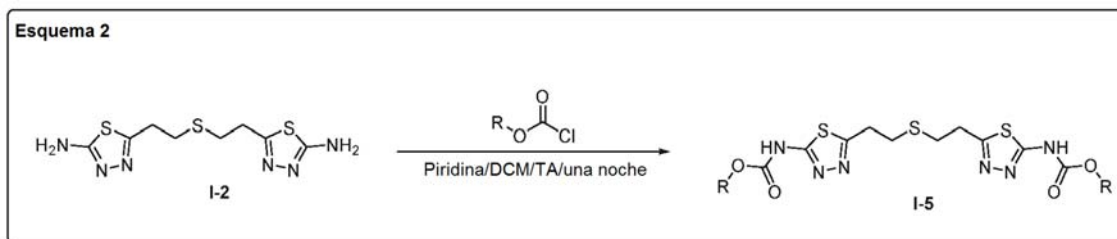
El siguiente compuesto se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito para 1-3:

N,N'-(5,5'-(tiobis(etano-2,1-diil))bis(1,3,4-tiadiazol-5,2-diil))bis(2-ciclohexilacetamida) (5):



RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,90 - 1,30 (m, 12H), 1,55 - 1,82 (m, 10H), 2,36 (t, 4H), 2,96 (t, 4H), 3,25 (t, 4H), 12,38 (s a, 2H); Masa (M⁺+23): 559,30.

Ejemplo de referencia 2



Procedimiento general para la preparación de carbamato (I-5)

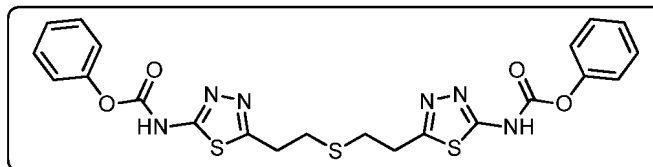
- 5 Se recogió diamina I-2 (1 equivalente) en DCM y se añadió piridina (2 equivalentes), seguido de la adición del cloroformiato correspondiente (3 equivalentes) y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El progreso de la reacción se controló por CLEM. Después de la finalización de la reacción, se añadió agua a la mezcla y se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se evaporó a sequedad. El producto en bruto se purificó por métodos convencionales para proporcionar el carbamato puro (I-5).

10

Los siguientes compuestos se sintetizaron siguiendo el procedimiento general descrito para I-5:

(5,5'-(Tiobis(etano-2,1-diil))bis(1,3,4-tiadiazol-5,2-diil))dicarbamato de difenilo (1)

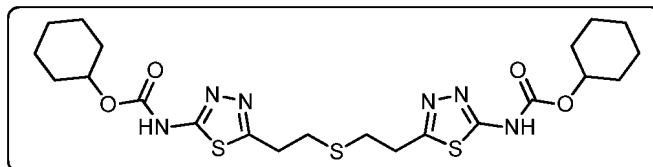
15



RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 2,95 (t, 4H), 3,24 (t, 4H), 7,22-7,32 (m, 6H), 7,40-7,50 (m, 4H), 12,62 (s, 2H); Masa (M⁺+23): 551,15.

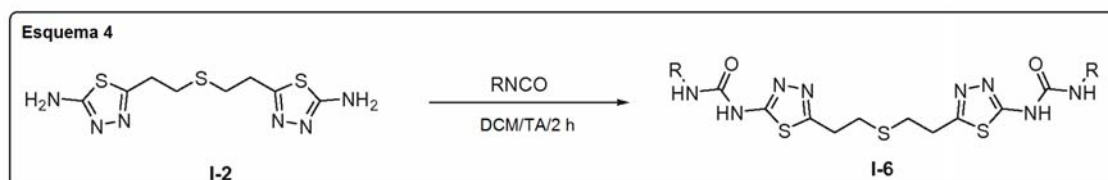
20 (5,5'-(Tiobis(etano-2,1-diil))bis(1,3,4-tiadiazol-5,2-diil))dicarbamato de dicrohexilo (8)

25



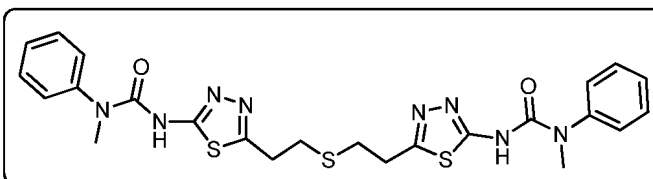
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,22-1,55 (m, 12H), 1,65-1,78 (m, 4H), 1,82-1,90 (m, 4H), 2,92 (t, 4H), 3,22 (t, 4H), 4,84-4,90 (m, 2H), 11,92 (s, 2H); Masa (M⁺+1): 541,15.

Ejemplo de referencia 3



30

1,1'-(5,5'-(tiobis(etano-2,1-diil))bis(1,3,4-tiadiazol-5,2-diil))bis(3-metil-3-fenilurea) (18)

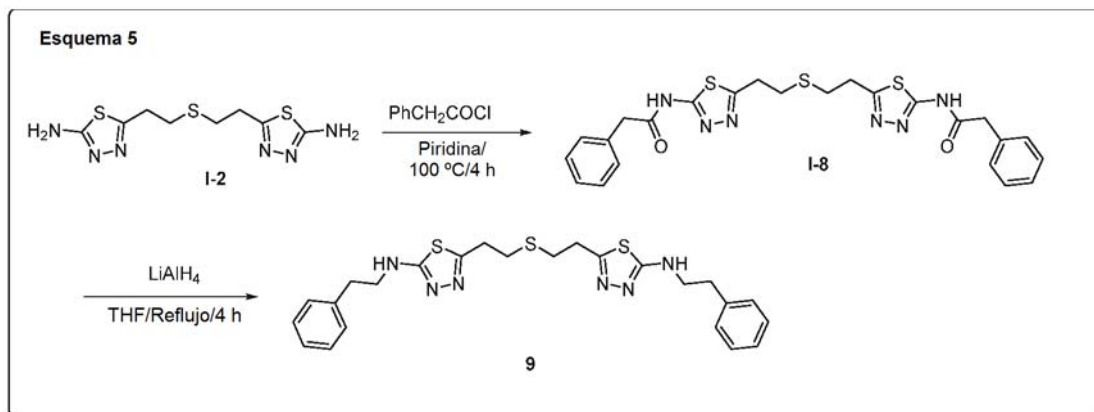


- 35 Se recogió diamina I-2 (1 equivalente) en THF, se enfrió a -50 °C y se añadió LiHMDS (2 equivalentes) a la mezcla y

se agitó durante 30 min. Después, se añadió cloruro metil(fenil)carbámico (4 equivalentes) en THF a la mezcla de reacción y se llevó a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. El progreso de la reacción se controló por TLC. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se inactivó con una solución saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se evaporó a presión reducida. El producto en bruto se purificó por métodos convencionales para proporcionar el producto deseado 18.

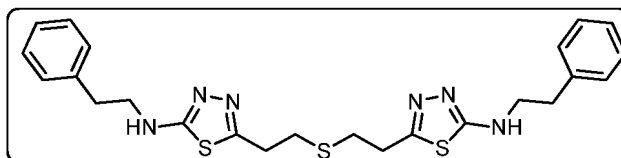
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 2,85 (t, 4H), 3,15 (t, 4H), 3,28 (s, 6H), 7,22-7,30 (m, 6H), 7,34-7,40 (m, 4H); Masa (M⁺+1): 555,25.

Ejemplo de referencia 4



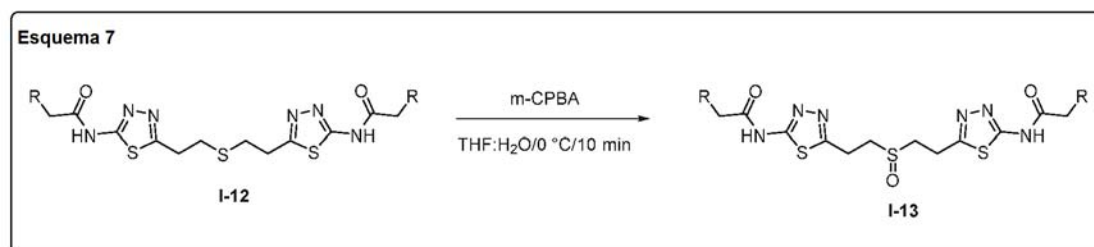
5,5'-(tiobis(etano-2,1-diil))bis(N-fenetil-1,3,4-tiadiazol-2-amina) (9):

Se añadió N,N'-(5,5'-(tiobis(etano-2,1-diil))bis(1,3,4-tiadiazol-5,2-diil))bis(2-fenilacetamida) 3 (1 equivalente) en THF a una suspensión agitada de LiAlH₄ (2,5 equivalentes) en THF a 0 °C y se sometió a reflujo durante 4 h. El progreso de la reacción se controló por CLEM. La reacción se interrumpió mediante la adición cuidadosa de una solución saturada de NH₄Cl, seguido de acetato de etilo, y el material obtenido se filtró a través de una capa de celite. La capa de celite se lavó adicionalmente con acetato de etilo. El filtrado obtenido se evaporó a presión reducida y se purificó por métodos convencionales para proporcionar 9.



RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆+TFA) δ: 2,84 (c, 8H), 3,08 (t, 4H), 3,48 (c, 4H), 7,19-7,36 (m, 10H), 7,66 (m, 2H); Masa (M⁺+23): 519,15.

Ejemplo 5



Procedimiento general para la síntesis de compuestos (I-13):

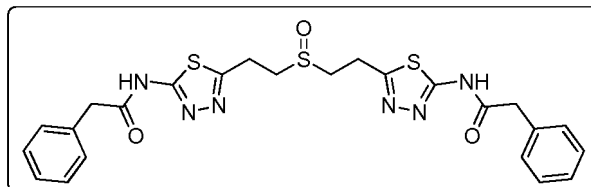
El análogo de sulfuro correspondiente (1 equivalente) se recogió en THF, se añadió gota a gota m-CPBA (0,9 equivalentes) en THF:H₂O (6:1) a 0 °C y se agitó a la misma temperatura durante 10 min. El progreso de la reacción se controló por TLC. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se inactivó con una solución ac. de NaHCO₃ y el disolvente se evaporó a sequedad. Se añadió agua al residuo, se extrajo con acetato de etilo, se lavó

con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se evaporó a presión reducida. El producto en bruto se purificó por métodos convencionales para proporcionar los productos deseados (I-13).

Los siguientes compuestos se sintetizaron siguiendo el procedimiento general descrito para I-13:

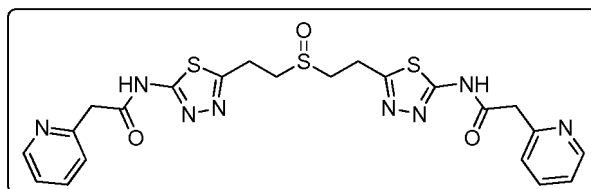
5

N,N'-(5,5'-(sulfonilbis(etano-2,1-diil))bis(1,3,4-tiadiazol-5,2-diil))bis(2- fenilacetamida) (7):



10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 3,18 (t, 2H), 3,20-3,40 (m, 6H), 3,80 (s, 4H), 7,20-7,38 (m, 10H), 12,62 (s a, 2H); Masa (M⁺+1): 541,20.

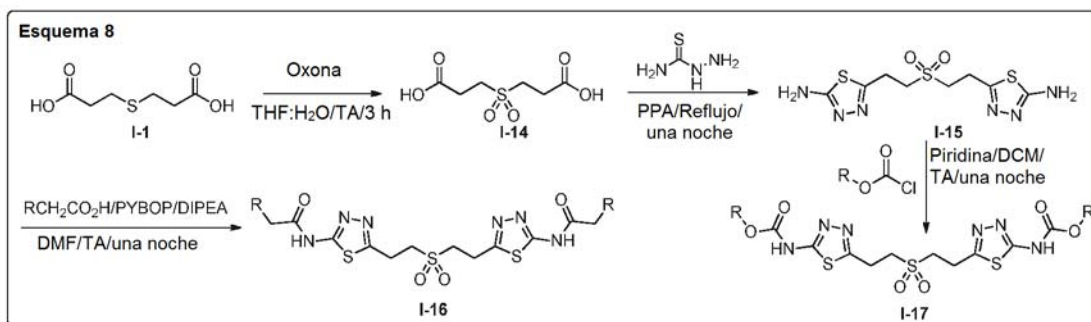
N,N'-(5,5'-(sulfonilbis(etano-2,1-diil))bis(1,3,4-tiadiazol-5,2-diil))bis(2-(piridin-2-il)acetamida) (17):



15

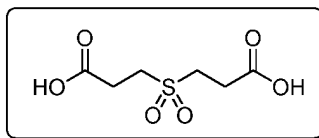
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 3,18 (t, 4H), 3,30-3,42 (m, 4H), 4,00 (s, 4H), 7,26 (t, 2H), 7,40 (d, 2H), 7,78 (t, 2H), 8,48-8,52 (m, 2H); Masa (M⁺+1): 543,10.

20 Ejemplo 6



ácido 3,3'-sulfonildipropánico (I-14):

25

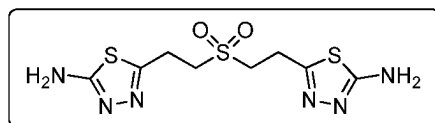


Se recogió ácido 3,3'-tiodipropánico (1 equivalente) en THF y se le añadió lentamente oxona (2 equivalentes) recogida en agua y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El progreso de la reacción se controló por TLC. Después de la finalización de la reacción, se añadió agua a la mezcla de reacción y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se evaporó a sequedad para proporcionar el producto en bruto I-14.

30

5,5'-(sulfonilbis(etano-2,1-diil))bis(1,3,4-tiadiazol-2-amina) (I-15):

35



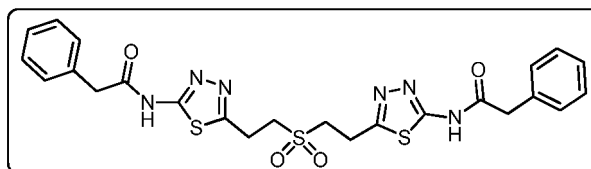
5 Se recogieron ácido 3,3'-sulfonildipropanoico (1 equivalente) y tiosemicarbazida (2 equivalentes) en PPA y se sometieron a reflujo durante una noche. Después, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. El pH de la mezcla de reacción se ajustó a 14 usando una solución ac. de KOH, se agitó durante 30 min y se filtró. El material obtenido se trituró con éter dietílico y se secó para proporcionar el compuesto del título I-15.

Procedimiento general para la síntesis de compuesto (I-16):

10 Se recogió diamina I-16 (1 equivalente) en DMF enfriada a 0 °C y se añadió PYBOP (3 equivalentes), seguido de la adición de DIPEA (3 equivalentes) y se agitó durante 10 min. Después, se añadió el ácido correspondiente (3 equivalentes) a la mezcla de reacción y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El progreso de la reacción se controló por CLEM. Después de la finalización de la reacción, se añadió agua a la mezcla de reacción y se agitó durante 10 min. La mezcla se filtró a través de un embudo Buchner y se secó. El producto en bruto se purificó por métodos convencionales para obtener los compuestos deseados (I-16).

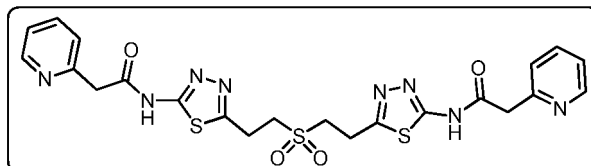
Los siguientes compuestos se sintetizaron siguiendo el procedimiento general descrito para I-16:

20 N,N'-(5,5'-(sulfonilbis(etano-2,1-diil))bis(1,3,4-tiadiazol-5,2-diil))bis(2-fenilacetamida) (4):



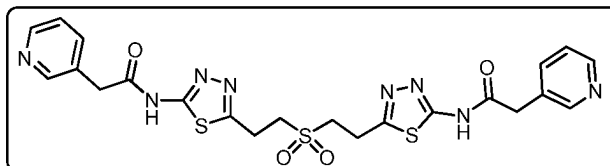
25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 3,45 (t, 4H), 3,70 (t, 4H), 3,80 (s, 4H), 7,20 - 7,38 (m, 10H), 12,75 (s, 2H); Masa (M⁺+1): 557,1.

N,N'-(5,5'-(sulfonilbis(etano-2,1-diil))bis(1,3,4-tiadiazol-5,2-diil))bis(2-(piridin-2-il)acetamida) (13):



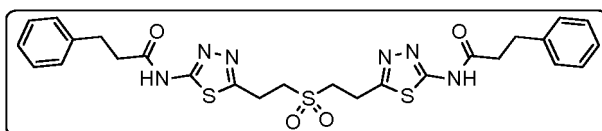
30 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 3,45 (t, 4H), 3,68 (t, 4H), 4,00 (s, 4H), 7,25 (t, 2H), 7,40 (d, 2H), 7,78 (t, 2H), 8,50 (s, 2H), 12,75 (s, 2H); Masa (M⁺+1): 559,15.

N,N'-(5,5'-(sulfonilbis(etano-2,1-diil))bis(1,3,4-tiadiazol-5,2-diil))bis(2-(piridin-3-il)acetamida) (14):



35 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 3,42 (t, 4H), 3,68 (t, 4H), 3,88 (s, 4H), 7,38 (t, 2H), 7,76 (d, 2H), 8,42-8,55 (m, 4H), 12,78 (s a, 2H); Masa (M⁺+1): 559,1.

40 N,N'-(5,5'-(2,2'-sulfonilbis(etano-2,1-diil))bis(1,3,4-tiadiazol-5,2-diil))bis(3-fenilpropanamida) (21):



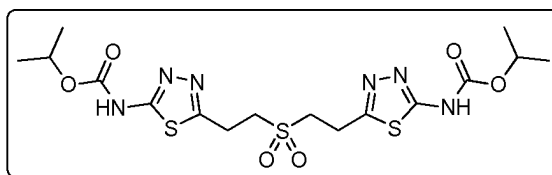
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 2,80 (t, 4H), 2,95 (t, 4H), 3,45 (t, 4H), 3,70 (t, 4H), 7,10 - 7,32 (m, 10H), 12,5 (s a, 2H); Masa (M⁺+1): 585,3.

Procedimiento general para la preparación de carbamato (I-17)

5 Se recogió 5,5'-(sulfonilbis(etano-2,1-diil))bis(1,3,4-tiadiazol-2-amina) (1 equivalente) en DC y se le añadió piridina (2 equivalentes), seguido de la adición del cloroformiato correspondiente (2 equivalentes) y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El progreso de la reacción se controló por CLEM. Después de la finalización de la reacción, se añadió agua a la mezcla de reacción y se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se evaporó a sequedad. El producto en bruto se purificó por métodos convencionales para proporcionar los compuestos deseados (I-17).

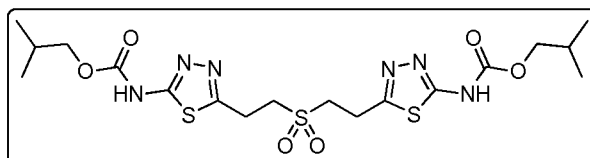
Los siguientes compuestos se sintetizaron siguiendo el procedimiento general descrito para I-17:

15 (5,5'-(Sulfonilbis(etano-2,1-diil))bis(1,3,4-tiadiazol-5,2-diil))dicarbamato de diisopropilo (23):



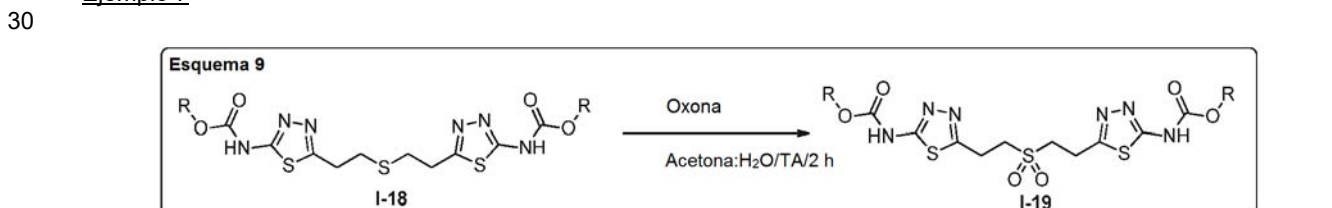
20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,25 (d, 12H), 3,42 (t, 4H), 3,65 (t, 4H), 4,88-4,98 (m, 2H), 12,00 (s, 2H); Masa (M⁺+1): 493,10.

(5,5'-(Sulfonilbis(etano-2,1-diil))bis(1,3,4-tiadiazol-5,2-diil))dicarbamato de diisobutilo (22):



25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,90 (d, 12H), 1,85-1,98 (m, 2H), 3,42 (t, 4H), 3,65 (t, 4H), 3,98 (d, 4H), 12,10 (s, 2H); Masa (M⁺+1): 521,00.

Ejemplo 7

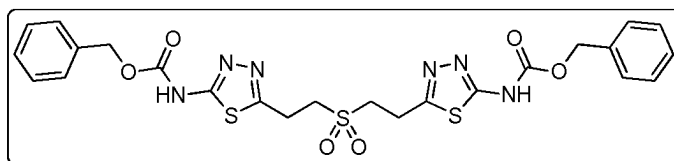


Procedimiento general para la síntesis de compuestos (I-19):

35 Se recogió el carbamato adecuado (1 equivalente) en acetona y se le añadió lentamente oxona (2,5 equivalentes) recogida en agua y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El progreso de la reacción se controló por TLC. Después de la finalización de la reacción, la acetona se evaporó a presión reducida. Se añadió agua a la mezcla de reacción y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se evaporaron a sequedad. El producto en bruto se purificó por métodos convencionales para proporcionar los productos deseados (I-19).

Los siguientes compuestos se sintetizaron siguiendo el procedimiento general descrito para I-19:

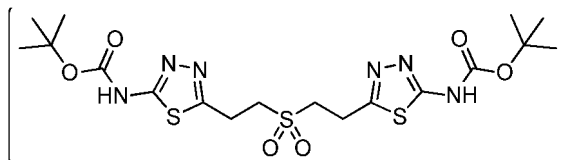
45 (5,5'-(Sulfonilbis(etano-2,1-diil))bis(1,3,4-tiadiazol-5,2-diil))dicarbamato de dibencilo (19):



RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 3,45 (t, 4H), 3,70 (t, 4H), 5,24 (s, 4H), 7,34-7,44 (m, 10H), 12,22 (s, 2H); Masa (M⁺+1): 589,1.

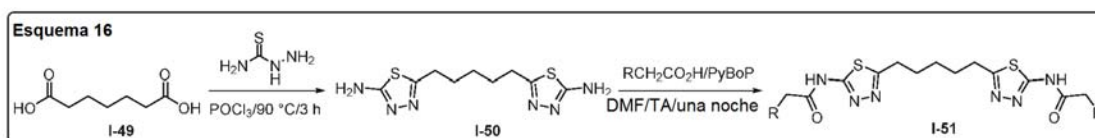
5

(5,5'-(Sulfonilbis(etano-2,1-diil))bis(1,3,4-tiadiazol-5,2-diil))dicarbamato de di-terc-butilo(15):



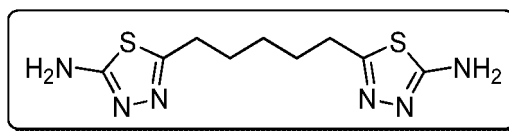
10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,45 (s, 18H), 3,45 (t, 4H), 3,70 (t, 4H), 11,82 (s, 2H); Masa (M⁺+1): 521,15.

Ejemplo de referencia 8



15

5,5'-(pentano-1,5-diil)bis(1,3,4-tiadiazol-2-amina) (I-50):



20 El compuesto del título se sintetizó a partir de ácido pimélico I-49, siendo el procedimiento general descrito para el compuesto I-2.

Procedimiento general para la síntesis de compuestos (I-51):

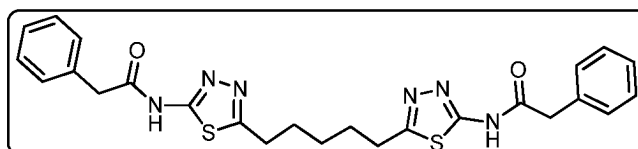
25 Se recogió diamina I-50 (1 equivalente) en DMF y se enfrió a 0 °C. Después, se añadió PYBOP (3 equivalentes), seguido de la adición de DIPEA (3 equivalentes) y se agitó durante 10 min. Se añadió el ácido correspondiente (3 equivalentes) a la mezcla de reacción y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. El progreso de la reacción se controló por CLEM. Después de la finalización de la reacción, se añadió agua a la mezcla de reacción y se agitó durante 10 min. La mezcla de reacción se trató y se purificó por métodos convencionales para proporcionar los productos deseados (I-51).

30

Los siguientes compuestos se sintetizaron siguiendo el procedimiento general descrito para I-51:

N,N'-(5,5'-(pentano-1,5-diil)bis(1,3,4-tiadiazol-5,2-diil))bis(2-fenilacetamida) (2):

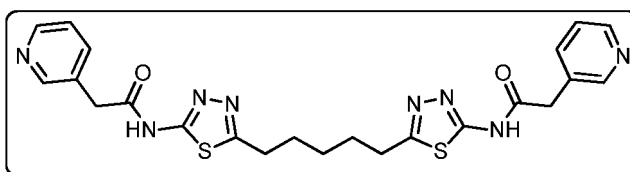
35



RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,40 (t, 2H), 1,70 (t, 4H), 2,94 (t, 4H), 3,80 (s, 4H), 7,22-7,40 (m, 10H), 12,64 (s, 2H); Masa (M⁺+1): 507,25.

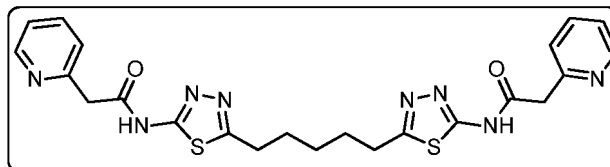
40

N,N'-(5,5'-(pentano-1,5-diil)bis(1,3,4-tiadiazol-5,2-diil))bis(2-(piridin-3-il)acetamida) (10):



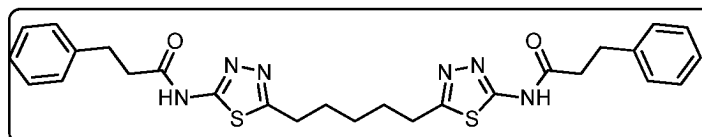
5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,36 (t, 2H), 1,70 (m, 4H), 2,96 (t, 4H), 3,92 (s, 4H), 7,50 (t, 2H), 7,90 (d, 2H), 8,50-8,60 (m, 4H), 12,70 (s, 2H); Masa (M⁺+23): 531,25.

N,N'-(5,5'-(pentano-1,5-diil)bis(1,3,4-tiadiazol-5,2-diil))bis(2-(piridin-2-il)acetamida) (11):



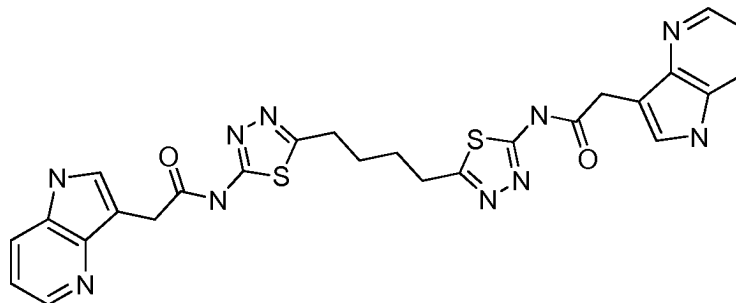
10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,43 (t, 2H), 1,72 (m, 4H), 2,99 (t, 4H), 4,0 (s, 4H), 7,26 (t, 2H), 7,40 (d, 2H), 7,80 (t, 2H), 8,50 (d, 2H), 12,65 (s, 2H); Masa (M⁺+23): 531,10.

N,N'-(5,5'-(pentano-1,5-diil)bis(1,3,4-tiadiazol-5,2-diil))bis(3-fenilpropanamida) (20):



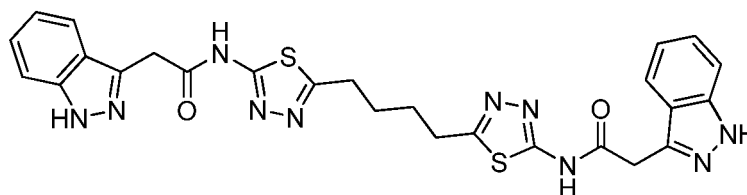
15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,40 (t, 2H), 1,74 (t, 4H), 2,80 (t, 4H), 2,88 - 3,0 (m, 8H), 7,15 - 7,34 (m, 10H), 12,40 (s a, 2H); Masa (M⁺+1): 535,05.

20 N,N'-(5,5'-(butano-1,4-diil)bis(1,3,4-tiadiazol-5,2-diil))bis(2-(1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)acetamida) (127):



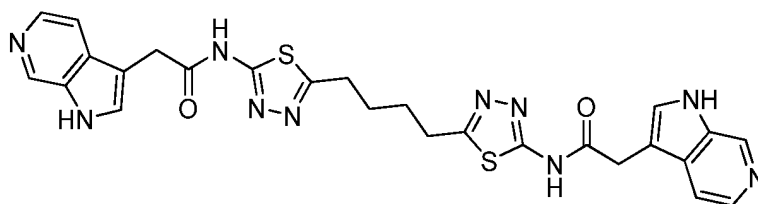
25 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,75 (m, 4H), 3,00 (m, 4H), 3,98 (s, 4H), 7,10-7,13 (m, 2H), 7,60 (d, 2H), 7,76-7,77 (m, 2H), 8,30-8,32 (m, 2H), 11,22 (s, 2H), 11,82 (s, 2H); Masa (M⁺+1): 573,2

N,N'-(5,5'-(butano-1,4-diil)bis(1,3,4-tiadiazol-5,2-diil))bis(2-(1H-indazol-3-il)acetamida) (126):



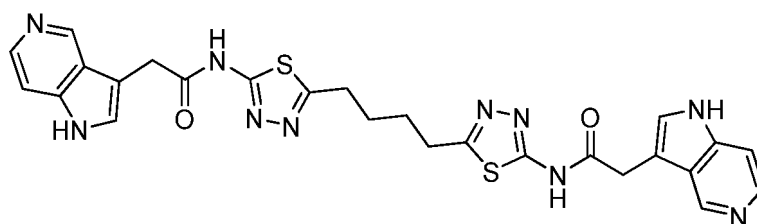
30 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,88 (s, 2H), 7,74-7,76 (d, 2H), 7,48-7,49 (d, 2H), 7,32-7,35 (t, 2H), 7,07-7,09 (t, 2H), 4,14 (s, 4H), 2,98 (s, 4H), 1,73 (s, 4H); Masa (M+1): 573,3

35 N,N'-(5,5'-(butano-1,4-diil)bis(1,3,4-tiadiazol-5,2-diil))bis(2-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il)acetamida) (125):



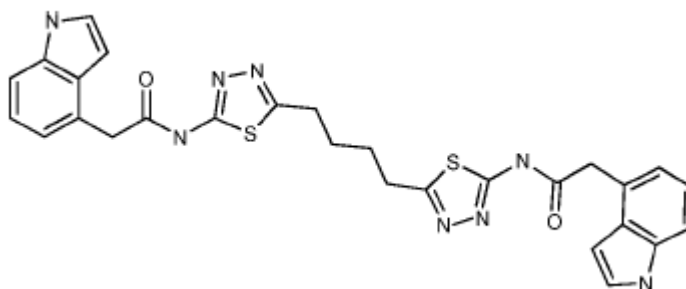
5 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,51-12,61 (m, 2H), 11,45-11,48 (d, 2H), 8,68-8,72 (d, 2H), 8,09-8,12 (d, 2H), 7,53-7,56 (t, 4H), 3,91 (s, 4H), 2,98-3,02 (t, 4H), 1,69-1,74 (d, 4H). Masa (M+1): 573,2

N,N'-(5,5'-(butano-1,4-diil)bis(1,3,4-tiadiazol-5,2-diil))bis(2-(1H-pirrolo[3,2-c]piridin-3-il)acetamida) (124):



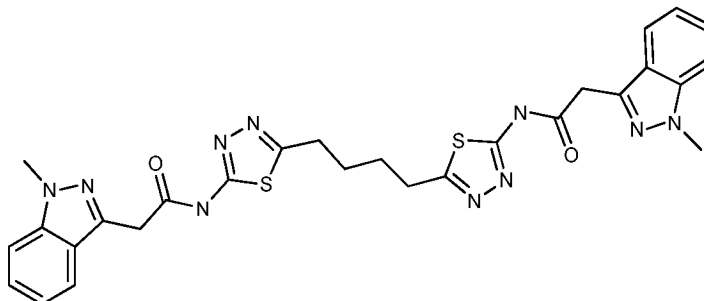
10 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,66 (s, 2H), 11,41 (s, 2H), 8,86 (s, 2H), 8,15-8,16 (d, 2H), 7,35-7,37 (t, 4H), 3,96 (s, 4H), 2,99 (s, 4H), 1,74 (s, 4H). Masa (M+1): 573,2

N,N'-(5,5'-(butano-1,4-diil)bis(1,3,4-tiadiazol-5,2-diil))bis(2-(1H-indol-4-il)acetamida) (123):



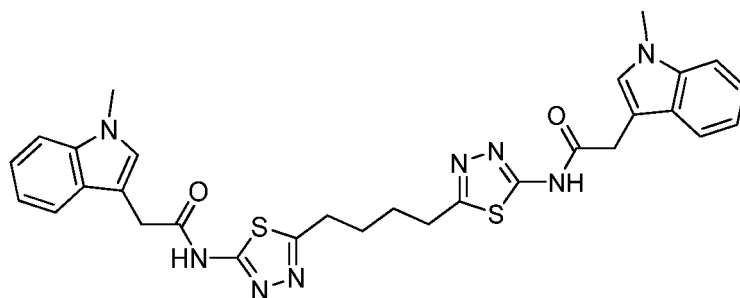
15 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,73 (m, 4H), 2,98 (m, 4H), 4,00 (s, 4H), 6,54 (s, 2H), 6,94 (d, 2H), 7,04 (t, 2H), 7,30-7,33 (m, 4H), 11,13 (s, 2H), 12,55 (s, 2H); Masa (M+1): 571,3

20 N,N'-(5,5'-(butano-1,4-diil)bis(1,3,4-tiadiazol-5,2-diil))bis(2-(1-metil-1H-indazol-3-il)acetamida) (122):



25 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,74 (m, 4H), 3,00 (m, 4H), 4,00 (s, 6H), 4,15 (s, 4H), 7,12 (t, 2H), 7,40 (t, 2H), 7,59 (d, 2H), 7,76 (d, 2H); Masa (M+1): 601,3

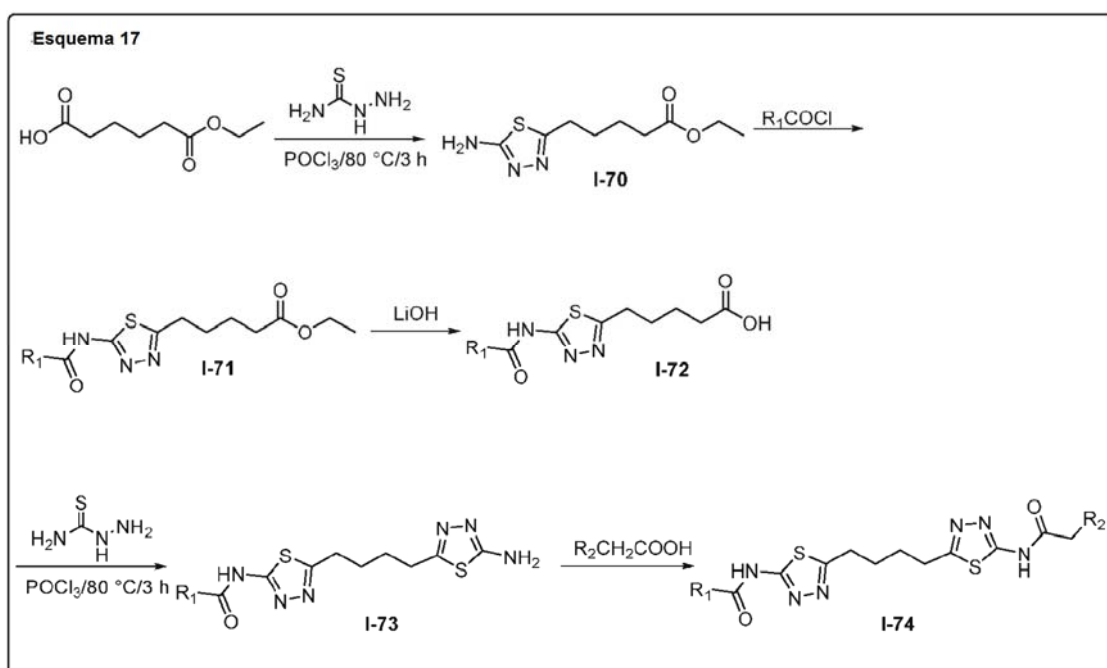
N,N'-(5,5'-(butano-1,4-diil)bis(1,3,4-tiadiazol-5,2-diil))bis(2-(1-metil-1H-indol-3-il)acetamida) (130):



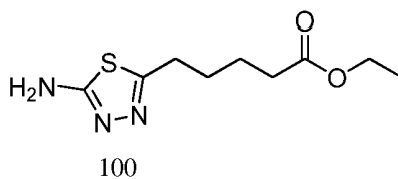
RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,72 (t, 4H), 2,98 (t, 4H), 3,75 (s, 6H), 3,88 (s, 4H), 7,02 (t, 2H), 7,14 (t, 2H), 7,26 (s, 2H), 7,39 (d, 2H), 7,57 (d, 2H), 12,61 (s, 2H); Masa (M⁺+1): 599,3

5

Ejemplo de referencia 9

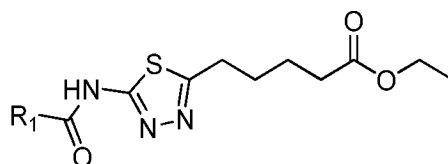


10 5-(5-Amino-1,3,4-tiadiazol-2-il)pentanoato de etilo (I-70):



15 Una mezcla de ácido 6-etoxi-6-oxohexanoico (1,0 equivalente) y tiosemicarbazida (1,0 equivalentes) se recogió en POCl₃ (3,3 equivalentes) y se agitó a 80 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en hielo. La mezcla resultante se filtró y después se llevó a pH 8 usando KOH. El material resultante se lavó con agua y se secó para proporcionar el producto deseado (I-70). Este material se usó tal cual para la siguiente etapa.

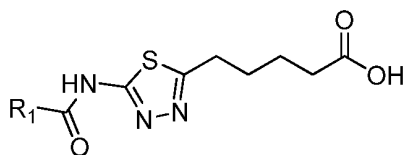
20 Procedimiento general para la síntesis de compuestos (I-71):



A una solución de 5-(5-amino-1,3,4-tiadiazol-2-il)pentanoato de etilo (1 equivalente) y TEA (3 equivalentes) en DCM se le añadió después el cloruro correspondiente (1,2 equivalentes) y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla resultante se concentró al vacío, se inactivó con agua, se filtró, se lavó con agua y se secó para proporcionar los productos deseados (I-71).

5

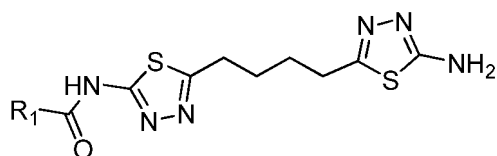
Procedimiento general para la síntesis de compuestos (I-72):



A una solución de los compuestos (I-71) (1 equivalente) en MeOH/THF se le añadió después LiOH (2 equivalentes, 4 N) y se agitó a 40 °C durante 1 hora. La mezcla resultante se concentró al vacío, se ajustó el pH a 3-4, se filtró y se secó para proporcionar los productos deseados (I-72).

15

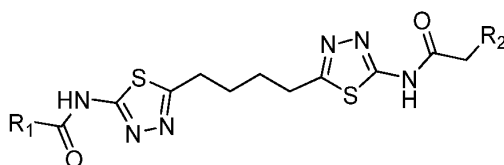
Procedimiento general para la síntesis de compuestos (I-73):



20

Una mezcla de los compuestos (I-72) (1,0 equivalente) y tiosemicarbazida (1,0 equivalentes) se recogió en POCl₃ (3,3 equivalentes) y se agitó a 80 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en hielo. La mezcla resultante se filtró y después se llevó a pH 8 usando KOH. La mezcla resultante se lavó con agua y se secó para proporcionar los productos deseados (I-73), que se usaron tal cual para la siguiente etapa.

Procedimiento general para la síntesis de compuesto (I-74):



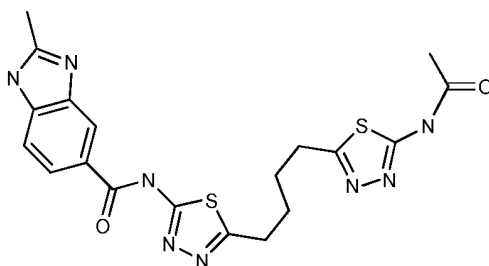
25

Una mezcla del compuesto (I-73) (1 equivalente), el ácido correspondiente (1,2 equivalentes), HATU (1,5 equivalentes) y DIPEA (2,0 equivalentes) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla resultante se purificó por procedimientos convencionales para proporcionar los productos deseados.

30

Los siguientes compuestos se sintetizaron siguiendo el procedimiento general descrito para I-74:

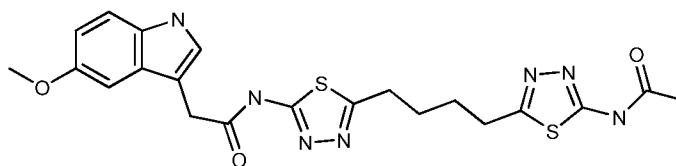
N-(5-(4-(5-acetamido-1,3,4-tiadiazol-2-il)butil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida (128):



35

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,81 (s, 4H), 2,15 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 3,04-3,06 (m, 4H), 7,52-7,61 (m, 1H), 7,90-7,94 (t, 1H), 8,24-8,37 (d, 1H), 12,39 (s, 1H); 12,56-12,64 (d, 1H), 12,80 (s, 1H); Masa (M⁺+H): 457,1

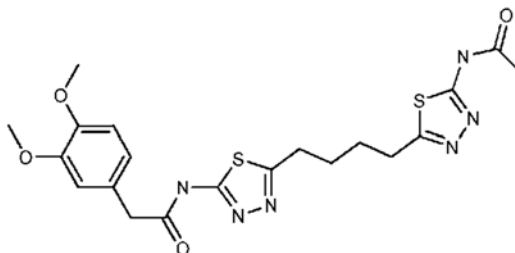
40 N-(5-(4-(5-acetamido-1,3,4-tiadiazol-2-il)butil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)acetamida (129):



RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,74 (s, 4H), 2,15 (s, 3H), 2,98 (t, 4H), 3,74 (s, 3H), 3,84 (s, 2H), 6,71-6,74 (m, 1H), 7,08 (d, 1H), 7,23-7,25 (d, 2H), 10,82 (s, 1H); Masa (M⁺+H): 486,1

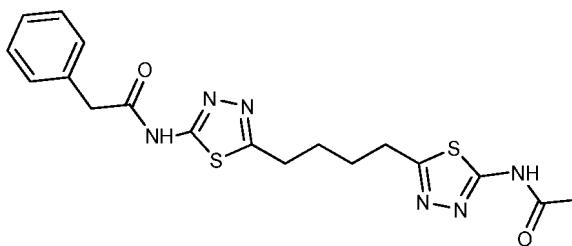
5

N-(5-(4-(5-acetamido-1,3,4-thiazol-2-yl)butil)-1,3,4-thiazol-2-yl)-2-(3,4-dimetoxifenil)acetamida (118):



10 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,73-1,76 (m, 4H), 2,15 (s, 3H), 3,00 (d, 4H), 3,72 (t, 8H), 6,82-6,94 (m, 3H), 12,39 (s, 1H), 12,60 (s, 1H); Masa (M⁺+H): 477,2

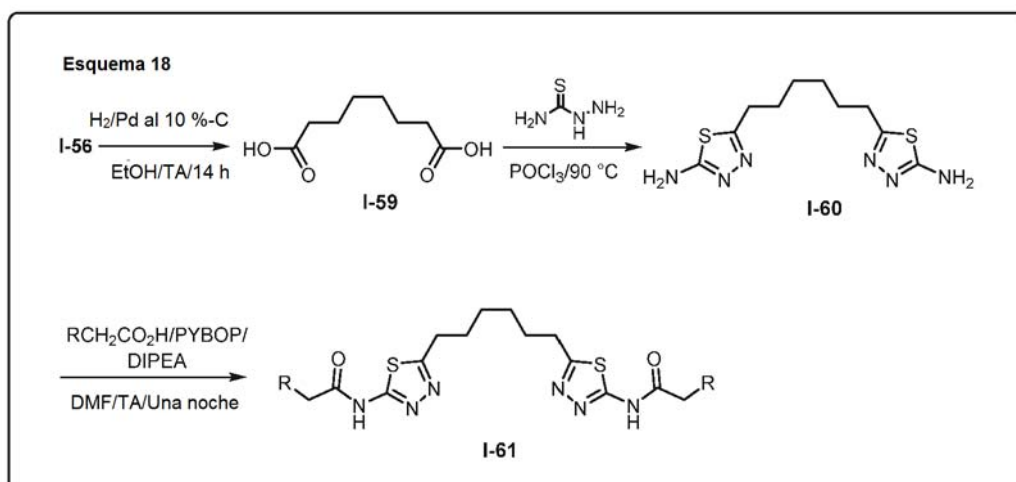
N-(5-(4-(5-acetamido-1,3,4-thiazol-2-yl)butil)-1,3,4-thiazol-2-yl)-2-fenilacetamida (131):



15

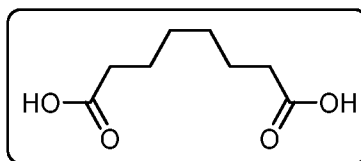
RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,75 (t, 4H), 2,15 (s, 3H), 3,07 (t, 4H), 3,79 (s, 2H), 7,32-7,33 (m, 5H), 12,5 (s, 2H); Masa (M⁺+H): 417,1

20 Ejemplo de referencia 10



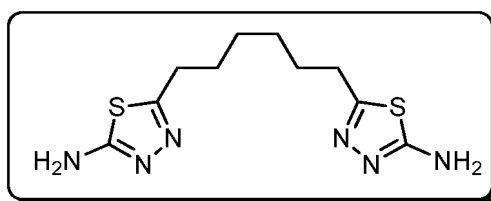
Ácido octanodioico (I-59):

25



5 Se añadió paladio al 10 % sobre carbono (10 % en peso) a una solución de ácido oct-4-inedioico I-56 en etanol. La mezcla se desgasificó con argón y después se agitó en una atmósfera de H₂ durante 14 h. La mezcla se filtró a través de celite y se concentró para proporcionar ácido octanodioico.

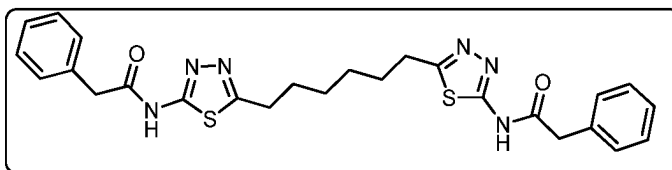
5,5'-(hexano-1,6-diil)bis(1,3,4-tiadiazol-2-amina) (I-60):



10 El compuesto del título se sintetizó a partir del ácido octanodioico I-59 y tiosemicarbazida siguiendo el procedimiento general descrito para el compuesto I-2.

15 Los compuestos I-61 se sintetizaron siguiendo el procedimiento general descrito para I-3.

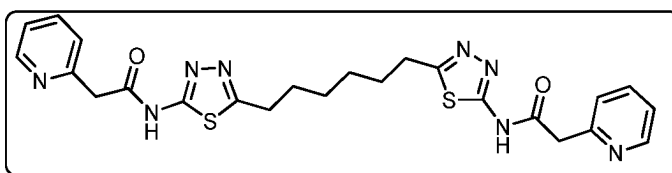
N,N'-(5,5'-(hexano-1,6-diil)bis(1,3,4-tiadiazol-5,2-diil))bis(2-fenilacetamida) (12):



20 El compuesto del título se sintetizó a partir de 5,5'-(hexano-1,6-diil)bis(1,3,4-tiadiazol-2-amina) I-60 siguiendo el procedimiento general descrito para el compuesto I-61.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,36 (t, 4H), 1,64 (t, 4H), 2,94 (t, 4H), 3,89 (s, 4H), 7,20-7,36 (m, 10H), 12,62 (s, 2H); Masa (M⁺+23): 543,10.

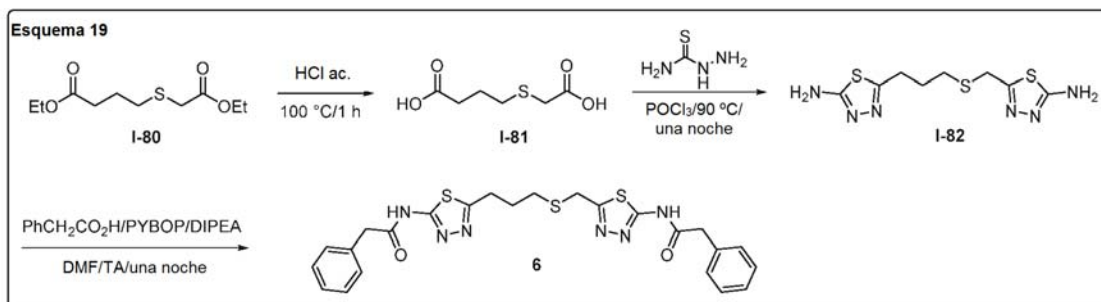
25 N,N'-(5,5'-(hexano-1,6-diil)bis(1,3,4-tiadiazol-5,2-diil))bis(2-(piridin-2-il)acetamida) (16):



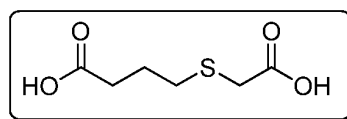
30 El compuesto del título se sintetizó a partir de 5,5'-(hexano-1,6-diil)bis(1,3,4-tiadiazol-2-amina) I-60 siguiendo el procedimiento general descrito para el compuesto I-61.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,38 (t, 4H), 1,70 (t, 4H), 2,95 (t, 4H), 4,0 (s, 4H), 7,30 (t, 2H), 7,41 (d, 2H), 7,78 (t, 2H), 8,50 (d, 2H), 12,68 (s, 2H); Masa (M⁺+23): 545,20.

35 Ejemplo de referencia 11



ácido 4-((carboximetil)tio)butanoico (I-81):

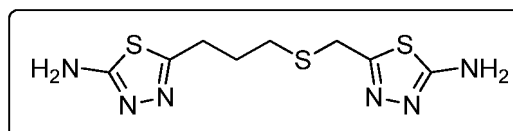


5

Se recogió 4-((2-etoxi-2-oxoetil)tio)butanoato de etilo I-80 en HCl ac. al 50 % y se sometió a reflujo durante 1 h. El progreso de la reacción se controló por TLC. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se llevó a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El material resultante se trituroó con éter dietílico, se filtró y se secó para proporcionar el producto deseado I-81.

10

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,9-2,0 (m, 2H), 2,4-2,5 (t, 2H), 2,8-2,9 (t, 2H), 3,2-3,3 (t, 2H), 11,0 (s a, 2H). 5-(3-(((5-amino-1,3,4-tiadiazol-2-il)metil)tio)propil)-1,3,4-tiadiazol-2-amina (I-82):



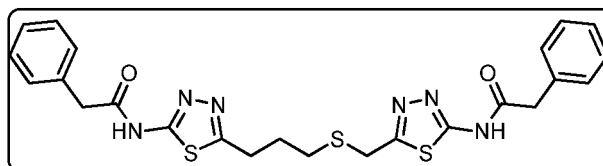
15

El compuesto del título se sintetizó a partir de ácido 4-((carboximetil)tio)butanoico I-81 siguiendo el procedimiento general descrito para I-2.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,9-2,0 (m, 2H), 2,5-2,6 (t, 2H), 2,8-2,9 (t, 2H), 3,9 (s, 2H), 7,0 (s a, 2H), 7,1 (s a, 2H).

20

2-Fenil-N-(5-(3-(((5-(2-fenilacetamido)-1,3,4-tiadiazol-2-il)metil)tio)propil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)acetamida (6):



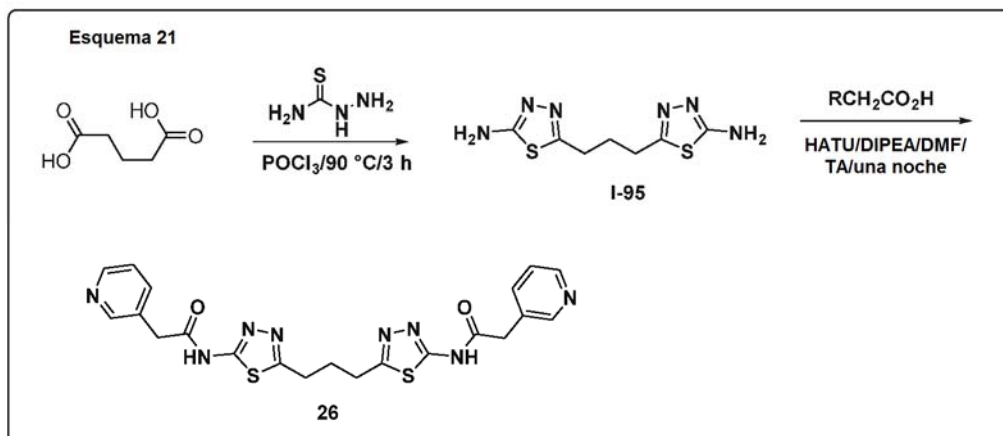
25

El compuesto del título se sintetizó a partir de 5-(3-(((5-amino-1,3,4-tiadiazol-2-il)metil) tio)propil)-1,3,4-tia-diazol-2-amina I-82 siguiendo el procedimiento general descrito para I-3.

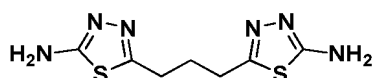
30

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,95 (t, 2H), 2,58 (t, 2H), 3,0 (t, 2H), 3,80 (s, 4H), 4,12 (s, 2H), 7,20 - 7,40 (m, 10H), 12,70 (d, 2H); Masa (M⁺+1) 524,85

Ejemplo de referencia 12



5,5'-(butano-1,4-diil)bis(1,3,4-tiadiazol-2-amina) (I-95):

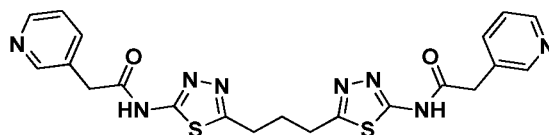


5

Una mezcla de ácido glutárico (1 equivalente) y tiosemicarbazida (2 equivalentes) se recogió en POCl_3 (10 veces) y se agitó a 90°C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en hielo. La mezcla resultante se filtró y después se llevó a pH 14 usando KOH. El material resultante se filtró, se lavó con agua y se secó para proporcionar el producto deseado I-95. Este material se usó tal cual para la siguiente etapa.

10

N,N'-(5,5'-(propano-1,3-diil)bis(1,3,4-tiadiazol-5,2-diil))bis(2-(piridin-3-il)acetamida) (26):



15

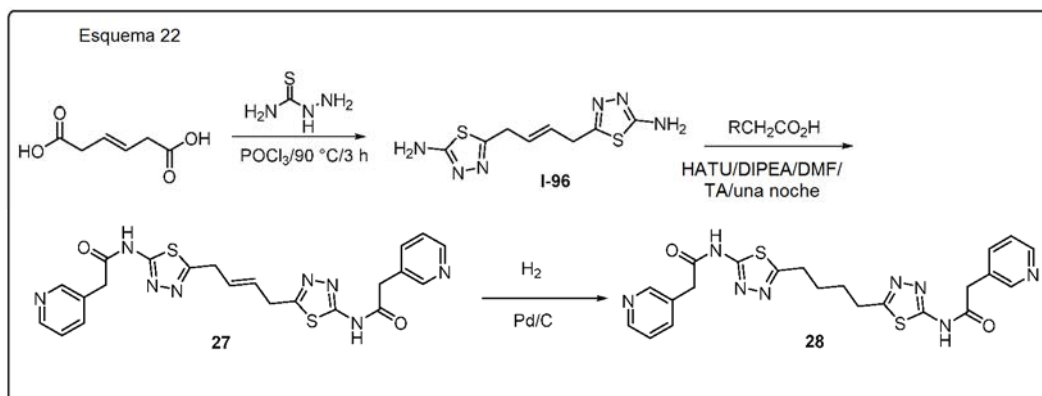
Se recogió diamina I-95 (1 equivalente) en DMF y se enfrió a 0°C . Después, se añadió HATU (2,5 equivalentes), seguido de la adición de DIPEA (3 equivalentes) y se agitó durante 10 min. Se añadió el ácido correspondiente (2,5 equivalentes) y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. El progreso de la reacción se controló por CLEM. Después de la finalización de la reacción, se añadió agua a la mezcla de reacción y se agitó durante 10 min. La mezcla resultante se purificó por métodos convencionales para proporcionar el producto deseado (26).

20

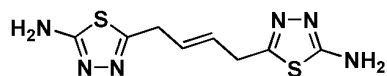
RMN ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 2,094 - 2,152 (m, 2H), 3,030 - 3,059 (t, 4H), 3,865 (s, 4H), 7,348-7,736 (m, 2H), 8,468-8,512 (m, 2H), 12,719 (s a, 2H); Masa ($M^+ + 1$): 481,2

25

Ejemplo de referencia 13

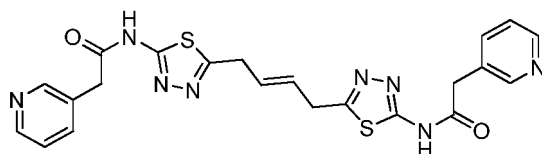


5 (E)-5,5'-(but-2-eno-1,4-diil)bis(1,3,4-tiadiazol-2-amina) (I-96):



5 Una mezcla de ácido (E)-hex-3-enedioico (1 equivalente) y tiosemicarbazida (2 equivalentes) se recogió en POCl_3 (10 veces) y se agitó a 90°C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en hielo. La mezcla resultante se filtró y después se llevó a pH 14 usando KOH. La mezcla de reacción se filtró, se lavó con agua y se secó para proporcionar el producto deseado I-96. Este material se usó tal cual para la siguiente etapa.

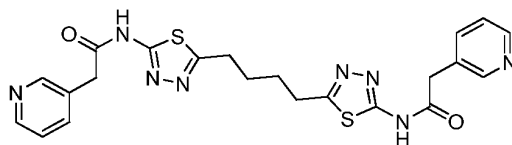
10 (E)-N,N'-(5,5'-(but-2-eno-1,4-diil)bis(1,3,4-tiadiazol-5,2-diil))bis(2-(piridin-3-il)acetamida) (27):



15 Se recogió diamina I-96 (1 equivalente) en DMF y se enfrió a 0°C . Después, se añadió HATU (2,5 equivalentes), seguido de la adición de DIPEA (3 equivalentes) y se agitó durante 10 min. Se añadió el ácido correspondiente (2,5 equivalentes) y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. El progreso de la reacción se controló por CLEM. Después de la finalización de la reacción, se añadió agua a la mezcla de reacción y se agitó durante 10 min. La mezcla de reacción se trató y se purificó por métodos convencionales para proporcionar el producto deseado (27).

20 RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ : 3,744 - 3,753 (d, 4H), 3,855 (s, 4H), 5,851-5,856 (t, 2H), 7,350-7,375 (m, 2H), 7,719-7,734 (m, 2H), 8,473-8,509 (m, 4H), 12,664 (s a, 2H); Masa ($\text{M}^+ + 1$): 493,1

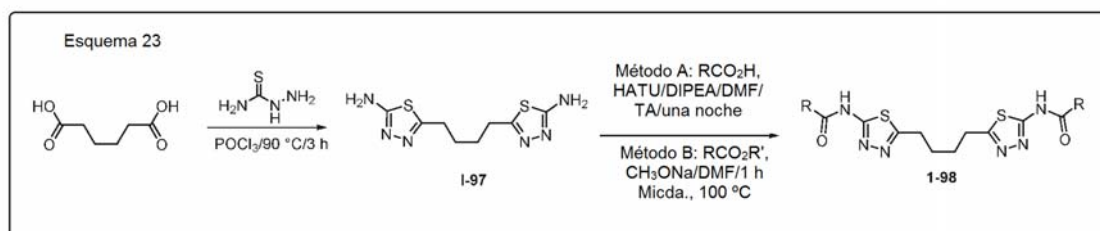
25 N,N'-(5,5'-(butano-1,4-diil)bis(1,3,4-tiadiazol-5,2-diil))bis(2-(piridin-3-il)acetamida) (28):



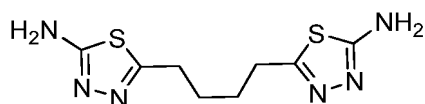
30 El compuesto (27) (1 equivalente) se recogió en MeOH. El sistema se cargó con hidrógeno, se añadió Pd/C (0,1 equivalentes), y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. El progreso de la reacción se controló por CLEM. Después de la finalización de la reacción, El producto en bruto se purificó por métodos convencionales para proporcionar el producto deseado (28).

35 RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ : 1,70 - 1,80 (m, 4H), 2,97 - 3,03 (m, 4H), 3,86 (s, 4H), 7,352-7,736 (m, 2H), 8,474-8,514 (m, 2H), 12,664 (s a, 2H); Masa ($\text{M}^+ + 1$): 495,2

Ejemplo de referencia 14



40 5,5'-(butano-1,4-diil)bis(1,3,4-tiadiazol-2-amina) (I-97):



45 Una mezcla de ácido adípico (1 equivalente) y tiosemicarbazida (2 equivalentes) se recogió en POCl_3 (10 veces) y se agitó a 90°C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en hielo. La mezcla

resultante se filtró y después se llevó a pH 14 usando KOH. La mezcla se filtró, se lavó con agua y se secó para proporcionar el producto deseado I-97, que se usó tal cual para la siguiente etapa.

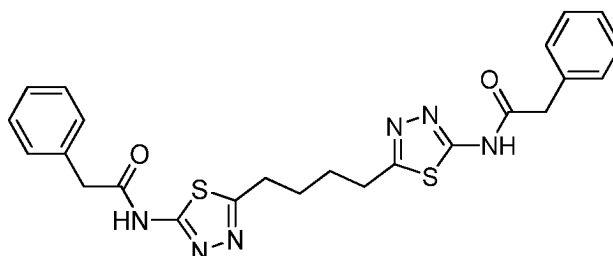
Procedimiento general para la síntesis de compuestos (1-98):

5 Método A: Se recogió diamina I-97 (1 equivalente) en DMF y se enfrió a 0 °C. Después, se añadió HATU (3 equivalentes), seguido de la adición de DIPEA (3 equivalentes) y se agitó durante 10 min. Se añadió el ácido correspondiente (3 equivalentes) y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. El progreso de la reacción se controló por CLEM. Después de la finalización de la reacción, se añadió agua a la mezcla de reacción y se agitó durante 10 min. La mezcla se trató y se purificó por métodos convencionales para proporcionar los productos deseados (1-98).

15 Método B: La mezcla de la diamina I-97 (1 equivalente), RCOOR' (4 equivalentes), CH₃ONa (4 equivalentes) en DMF en un vial cerrado herméticamente, se irradió en el reactor de microondas en un Biotage Smith Synthesis a 100 °C durante 1 h. La reacción se controló por CLEM. Después de la finalización de la reacción, el producto en bruto se purificó por métodos convencionales para proporcionar los productos deseados (1-98).

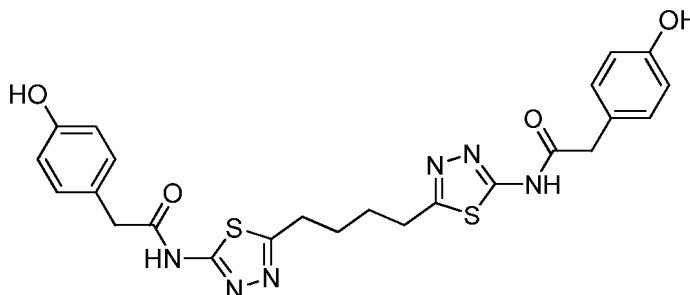
Los siguientes compuestos se sintetizaron siguiendo el procedimiento general descrito para 1-98:

20 N,N'-(5,5'-(pentano-1,5-diil)bis(1,3,4-tiadiazol-5,2-diil))bis(2-fenilacetamida) (37):



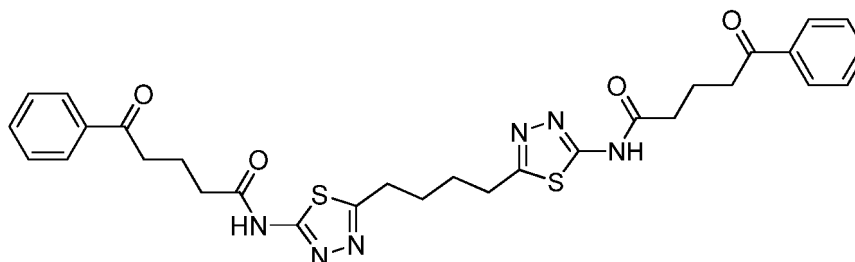
25 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,75 (t, 4H), 3,00 (t, 4H), 3,80 (s, 4H), 7,25-7,28 (m, 2H), 7,30-7,34 (m, 8H), 12,64 (s, 2H); Masa (M⁺+1): 493,1

N,N'-(5,5'-(butano-1,4-diil)bis(1,3,4-tiadiazol-5,2-diil))bis(2-(4-hidroxifenil)acetamida) (38):



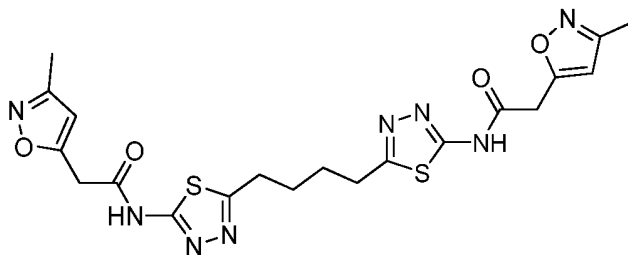
30 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,74 (t, 4H), 2,97 (t, 4H), 3,62 (s, 4H), 6,68 (d, 4H), 7,08 (d, 4H); Masa (M⁺+1): 525,2

N,N'-(5,5'-(butano-1,4-diil)bis(1,3,4-tiadiazol-5,2-diil))bis(5-oxo-5-fenilpentanamida) (40):



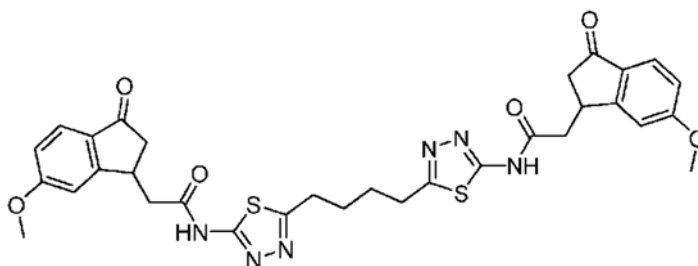
35 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,77 (t, 4H), 1,92-1,98 (m, 4H), 2,54-2,57 (m, 4H), 3,02 (t, 4H), 3,10 (t, 4H), 7,52 (t, 4H), 7,63 (t, 2H), 7,96 (d, 4H), 12,40 (s, 2H); Masa (M⁺+1): 605,3

N,N'-(5,5'-(butano-1,4-diil)bis(1,3,4-tiadiazol-5,2-diil))bis(2-(3-metilisoxazol-5-il)acetamida) (42):



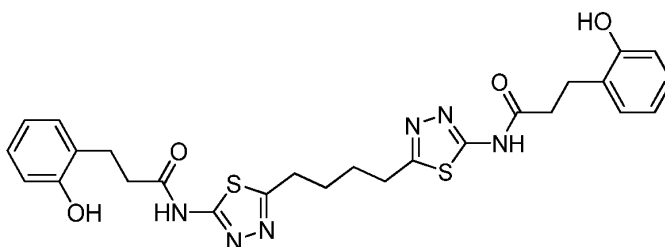
5 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,77 (t, 4H), 2,22 (s, 6H), 3,03 (t, 4H), 4,07 (s, 4H), 6,30 (s, 2H), 12,77 (s, 2H); Masa (M++1): 503,2

N,N'-(5,5'-(butano-1,4-diil)bis(1,3,4-tiadiazol-5,2-diil))bis(2-(6-metoxi-3-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)acetamida) (43):



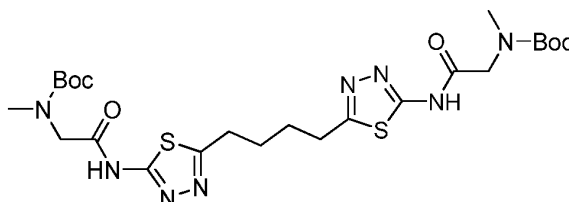
10 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,78 (t, 4H), 2,37 (d, 1H), 2,40 (d, 1H), 2,69 (d, 1H), 2,72 (d, 1H), 2,82 (d, 1H), 2,86 (d, 1H), 3,03 (t, 4H), 3,12 (d, 1H), 3,15 (d, 1H), 3,74-3,78 (m, 2H), 3,84 (s, 6H), 6,99 (d, 1H), 7,00 (d, 1H), 7,18 (d, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 12,50 (s, 2H); Masa (M++1): 661,3

15 N,N'-(5,5'-(butano-1,4-diil)bis(1,3,4-tiadiazol-5,2-diil))bis(2-(2-hidroxifenil)propanamida) (45):



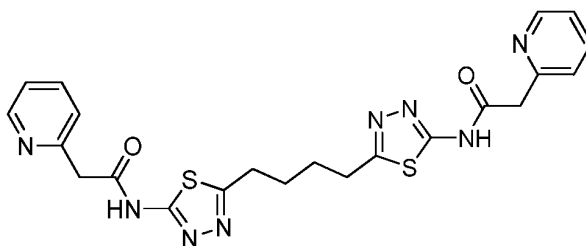
20 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,77 (t, 4H), 2,71 (t, 4H), 2,84 (t, 4H), 3,01 (t, 4H), 6,69 (t, 2H), 6,77 (d, 2H), 7,00 (t, 2H), 7,04 (d, 2H); Masa (M++1): 553,3

25 2,2'-(5,5'-(Butano-1,4-diil)bis(1,3,4-tiadiazol-5,2-diil))bis(azanediil)bis(2-oxoetano-2,1-diil)bis(metilcarbamato) de di-*terc*-butilo (46):



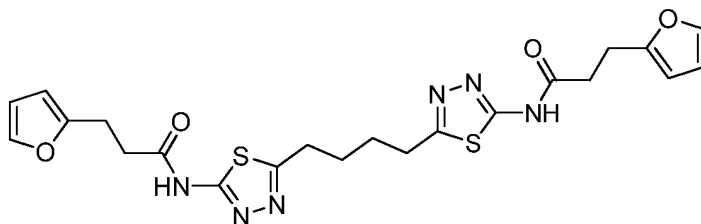
30 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,29 (s, 9H), 1,41 (s, 9H), 1,78 (t, 4H), 2,86 (s, 3H), 2,88 (s, 3H), 3,03 (t, 4H), 4,09 (s, 2H), 4,12 (s, 2H), 12,51 (s, 2H); Masa (M++1): 599,3

N,N'-(5,5'-(butano-1,4-diil)bis(1,3,4-tiadiazol-5,2-diil))bis(2-(piridin-2-il)acetamida) (47):



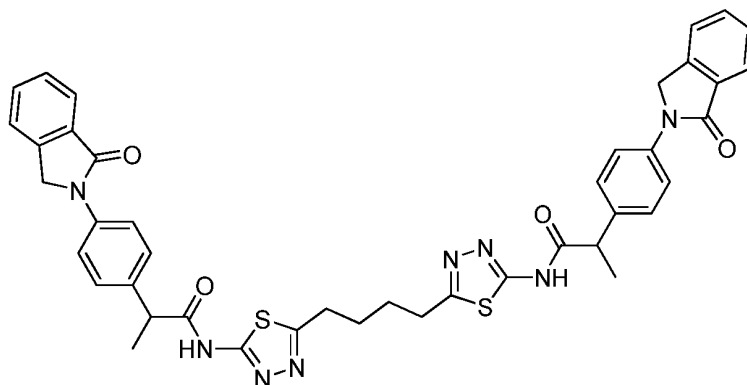
5 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,76 (t, 4H), 3,00 (t, 4H), 3,99 (s, 4H), 7,27 (d, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,76 (t, 2H), 8,48 (d, 2H); Masa (M⁺+1): 495,1

N,N'-(5,5'-(butano-1,4-diil)bis(1,3,4-tiadiazol-5,2-diil))bis(3-(furan-2-il)propanamida) (49):



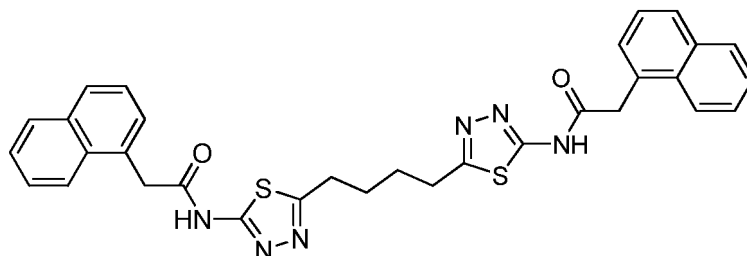
10 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,76 (t, 4H), 2,79 (t, 4H), 2,94 (t, 4H), 3,01 (t, 4H), 6,10 (d, 2H), 6,34 (s, 2H), 7,51 (s, 2H), 12,46 (s, 2H); Masa (M⁺+1): 501,2

N,N'-(5,5'-(butano-1,4-diil)bis(1,3,4-tiadiazol-5,2-diil))bis(2-(4-(1-oxoisindolin-2-il)fenil)propanamida) (50):



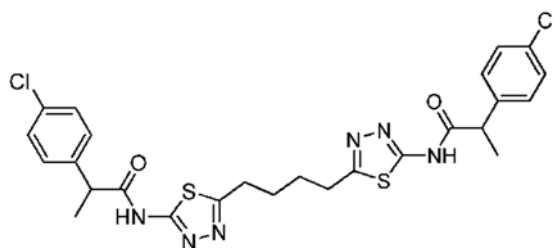
15 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,45-1,45 (d, 6H), 1,73 (s, 4H), 2,99 (s, 4H), 4,01-4,02 (d, 2H), 5,00 (s, 4H), 7,42-7,43 (d, 4H), 7,53-7,56 (m, 2H), 7,65-7,68 (t, 4H), 7,86-7,87 (d, 4H), 12,61 (s, 2H); Masa (M⁺+1): 783,7

20 N,N'-(5,5'-(butano-1,4-diil)bis(1,3,4-tiadiazol-5,2-diil))bis(2-(naftalen-1-il)acetamida) (51):



25 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,72 (t, 4H), 2,98 (t, 4H), 4,30 (s, 4H), 7,48-7,54 (m, 8H), 7,86 (d, 2H), 7,94 (d, 2H), 8,05 (d, 2H), 12,82 (s, 2H); Masa (M⁺+1): 593,3

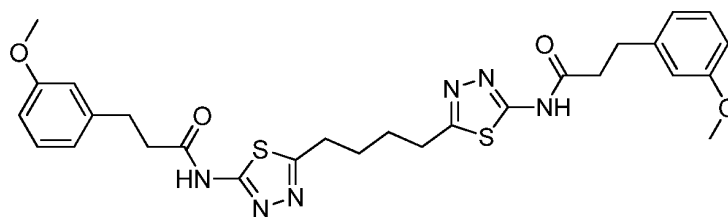
N,N'-(5,5'-(butano-1,4-diil)bis(1,3,4-tiadiazol-5,2-diil))bis(2-(4-clorofenil)propanamida) (52):



RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,43 (s, 3H), 1,45 (s, 3H), 1,74 (t, 4H), 3,00 (t, 4H), 3,99-4,04 (m, 2H), 7,38-7,42 (m, 8H), 12,64 (s, 2H); Masa (M⁺+1): 589,2

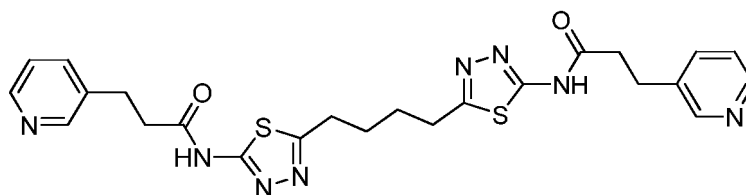
5

N,N'-(5,5'-(butano-1,4-diil)bis(1,3,4-tiadiazol-5,2-diil))bis(3-(3-metoxifenil)propanamida) (53):



10 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,77 (t, 4H), 2,77 (t, 4H), 2,89 (t, 4H), 3,01 (t, 4H), 3,72 (s, 6H), 6,74-6,80 (m, 6H), 7,19 (t, 2H), 12,41 (s, 2H); Masa (M⁺+1): 581,3

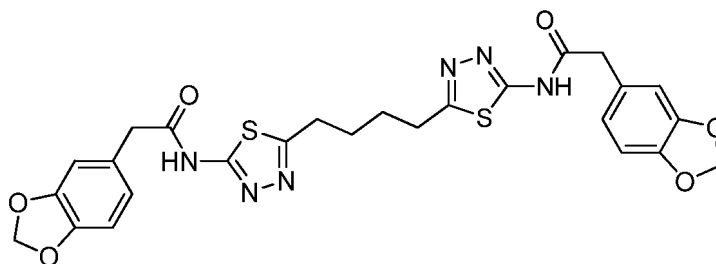
N,N'-(5,5'-(butano-1,4-diil)bis(1,3,4-tiadiazol-5,2-diil))bis(3-(piridin-3-il)propanamida) (54):



15

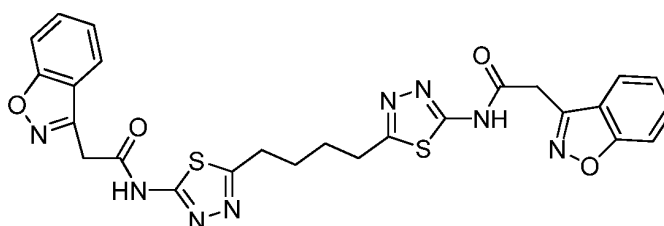
RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,76 (s, 4H), 2,79-2,82 (t, 4H), 2,93-3,01 (m, 8H), 7,30-7,32 (m, 2H), 7,65-7,66 (d, 2H), 8,40-8,46 (t, 4H), 12,43 (s, 2H); Masa (M⁺+1): 523,7

20 N,N'-(5,5'-(butano-1,4-diil)bis(1,3,4-tiadiazol-5,2-diil))bis(2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)acetamida) (55):



25 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,74 (s, 4H), 3,00 (s, 4H), 3,69 (s, 4H), 5,98 (s, 4H), 6,76-6,89 (m, 6H), 12,58 (s, 2H); Masa (M⁺+1): 581,7

N,N'-(5,5'-(butano-1,4-diil)bis(1,3,4-tiadiazol-5,2-diil))bis(2-(benzo[d]isoxazol-3-il)acetamida) (60):



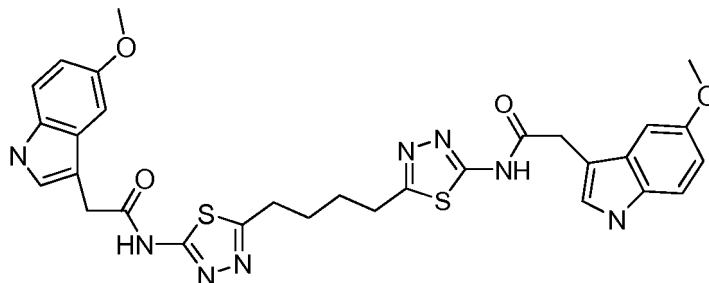
30

ES 2 761 951 T3

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,75 (s, 4H), 3,01 (s, 4H), 4,34 (s, 4H), 7,39-7,42 (t, 2H), 7,65-7,68 (t, 2H), 7,51-7,76 (d, 2H), 7,87-7,89(d, 2H), 12,94 (d, 2H); Masa (M⁺+1): 575,7

N,N'-(5,5'-(butano-1,4-diil)bis(1,3,4-tiadiazol-5,2-diil))bis(2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)acetamida) (61):

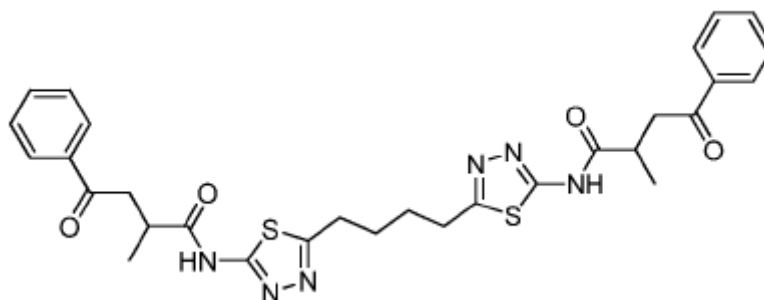
5



RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,73-1,75 (d, 4H), 2,97 (s, 4H), 3,72-3,73 (d, 6H), 3,82 (d, 4H), 6,71-6,73 (m, 2H), 7,08 (s, 2H), 7,23-7,24 (d, 4H), 10,80 (s, 2H), 12,66 (s,2H); Masa (M⁺+1): 631,7

10

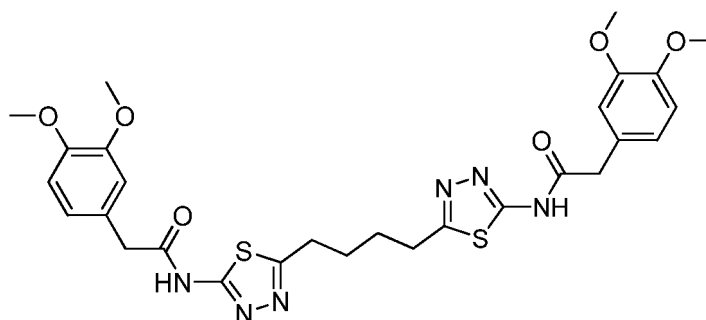
N,N'-(5,5'-(butano-1,4-diil)bis(1,3,4-tiadiazol-5,2-diil))bis(2-metil-4-oxo-4-fenilbutanamida) (62):



15 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,21 (s, 3H), 1,22 (s, 3H), 1,76 (t, 4H), 3,01 (t, 4H), 3,20-3,24 (m, 4H), 3,52-3,58 (m, 2H), 7,53 (t, 4H), 7,65 (t, 2H), 7,98 (d, 4H), 12,54 (s, 2H); Masa (M⁺+1): 605,3

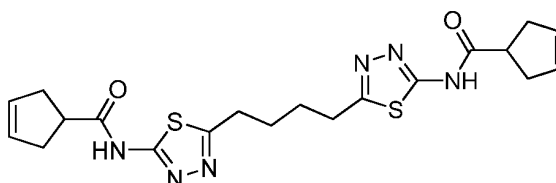
N,N'-(5,5'-(butano-1,4-diil)bis(1,3,4-tiadiazol-5,2-diil))bis(2-(3,4-dimetoxifenil)acetamida) (63):

20



RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,74 (t, 4H), 2,98 (t, 4H), 3,69 (s, 4H), 3,72 (s, 6H), 3,74 (s, 6H), 6,82 (d, 1H), 6,83 (d, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,93 (d, 2H), 12,59 (s, 2H); Masa (M⁺+1): 613,3

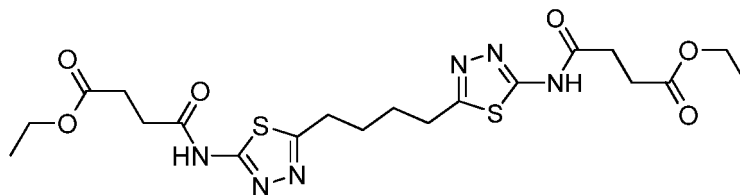
25 N,N'-(5,5'-(butano-1,4-diil)bis(1,3,4-tiadiazol-5,2-diil))dicitlopent-3-enecarboxamida (64):



RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,77 (t, 4H), 2,52-2,57 (m, 6H), 2,61-2,66 (m, 4H), 3,00 (t, 4H), 5,67 (s, 4H), 12,43 (s,

2H); Masa (M^{+1}): 445,2

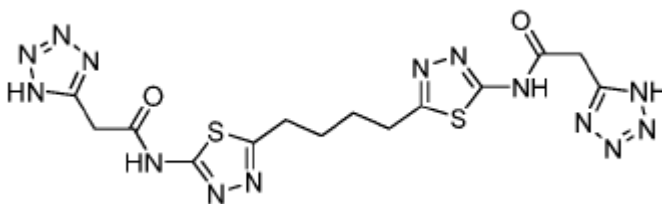
4,4'-(5,5'-(Butano-1,4-diil)bis(1,3,4-tiadiazol-5,2-diil))bis(azanedii)bis(4-oxobutanoato) de dietilo (66):



5

RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,14-1,17 (t, 6H), 1,76 (s, 4H), 2,61-2,64 (t, 4H), 2,71-2,73 (t, 4H), 3,01 (s, 4H), 4,02-4,07 (m, 4H), 12,46 (s, 2H); Masa (M^{+1}): 513,7

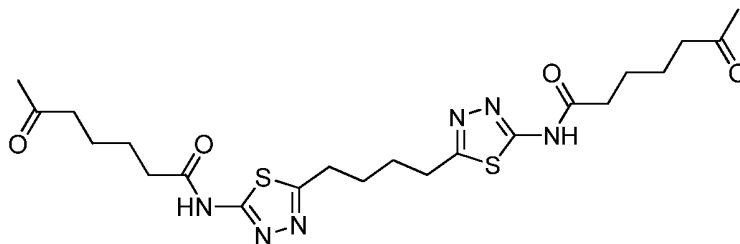
10 N,N'-(5,5'-(butano-1,4-diil)bis(1,3,4-tiadiazol-5,2-diil))bis(2-(1H-tetrazol-5-il)acetamida) (71):



15

RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,77 (s, 4H), 3,02 (s, 4H), 3,97 (s, 4H); Masa (M^{+1}): 477,7;

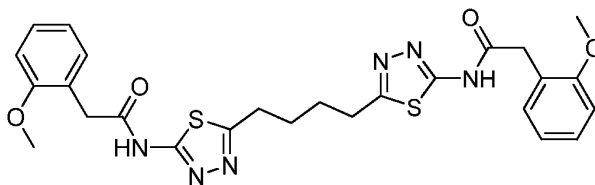
N,N'-(5,5'-(butano-1,4-diil)bis(1,3,4-tiadiazol-5,2-diil))bis(6-oxoheptanamida) (72):



20

RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,43-1,49 (m, 4H), 1,52-1,57 (m, 4H), 1,76 (t, 4H), 2,07 (s, 6H), 2,45 (t, 8H), 3,01 (t, 4H), 12,36 (s, 2H); Masa (M^{+1}): 509,3

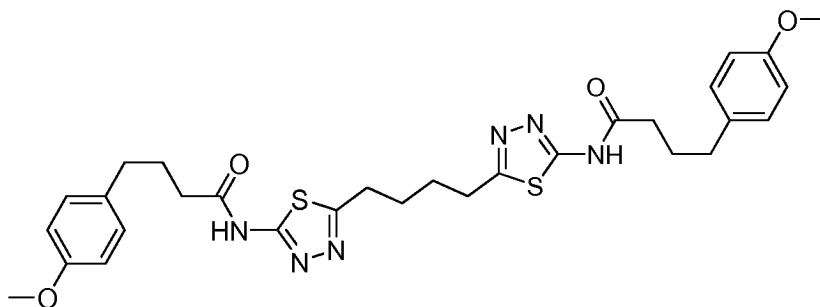
N,N'-(5,5'-(butano-1,4-diil)bis(1,3,4-tiadiazol-5,2-diil))bis(2-(2-metoxifenil)acetamida) (132):



25

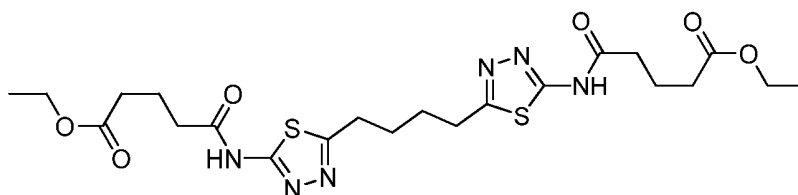
RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,77 (s, 4H), 3,03 (s, 4H), 3,79 (s, 6H), 4,86 (s, 4H), 6,86-7,02 (m, 8H), 12,59 (s, 2H); Masa (M^{+1}): 585,7

30 N,N'-(5,5'-(butano-1,4-diil)bis(1,3,4-tiadiazol-5,2-diil))bis(4-(4-metoxifenil)butanamida) (75):



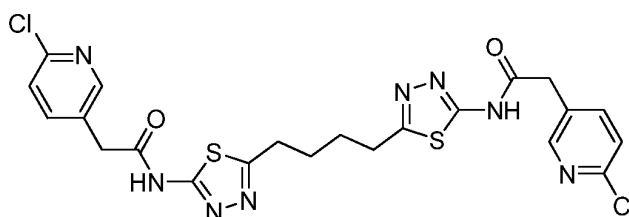
5 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,76 (s, 4H), 1,84-1,87 (t, 4H), 2,43-2,46 (t, 4H), 2,51-2,54 (m, 4H), 3,00-3,01 (d, 4H), 3,71 (s, 6H), 6,82-6,84 (d, 4H), 7,10-7,11 (d, 4H), 12,35 (s, 2H); Masa (M⁺+1): 609,7

5,5'-(5,5'-(butano-1,4-diil)bis(1,3,4-tiadiazol-5,2-diil))bis(azanediil)bis(5-oxopentanoato) de dietilo (76):



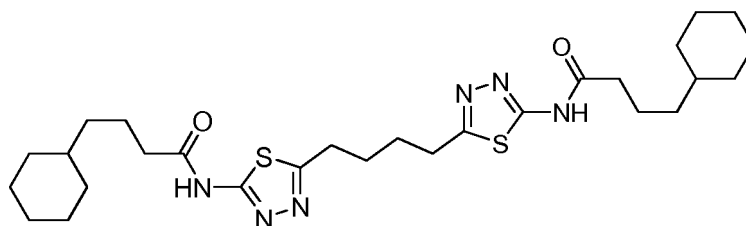
10 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,16-1,18 (d, 6H), 1,76 (s, 4H), 1,80-1,86 (m, 4H), 2,32-2,35 (t, 4H), 2,48 (s, 4H), 3,01 (s, 4H), 4,02-4,06 (m, 4H), 13,39 (s, 2H); Masa (M⁺+1): 541,7

N,N'-(5,5'-(butano-1,4-diil)bis(1,3,4-tiadiazol-5,2-diil))bis(2-(6-cloropiridin-3-il)acetamida) (78):



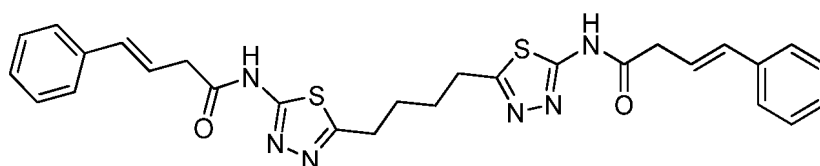
15 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,74 (s, 4H), 3,01 (s, 4H), 3,89 (s, 4H), 7,49-7,50 (d, 2H), 7,79-7,81 (m, 2H), 8,34 (d, 2H), 12,70 (s, 2H); Masa (M⁺+1): 584,7

20 N,N'-(5,5'-(butano-1,4-diil)bis(1,3,4-tiadiazol-5,2-diil))bis(4-ciclohexilbutanamida) (80):



25 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,8-0,9 (d, 4H), 1,15-1,22 (m, 12H), 1,57-1,65 (m, 14H), 1,76 (s, 4H), 2,40-2,42 (d, 4H), 3,01-3,02 (d, 4H), 12,33 (s, 2H); Masa (M⁺+1): 581,7

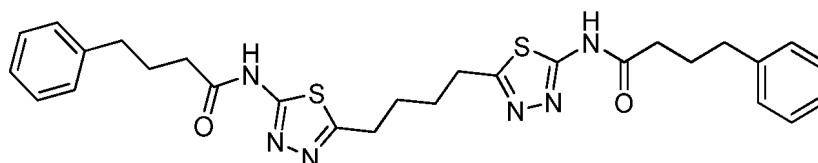
(3E,3'E)-N,N'-(5,5'-(butano-1,4-diil)bis(1,3,4-tiadiazol-5,2-diil))bis(4-fenilbut-3-enamida) (81):



30 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,76 (m, 4H), 3,01 (m, 4H), 3,42 (m, 4H), 6,37 (td, 2H), 6,55 (d, 2H), 7,24 (m, 2H),

7,32 (m, 4H), 7,42 (m, 4H), 12,51 (s a, 2H); Masa (M⁺+1): 545,3

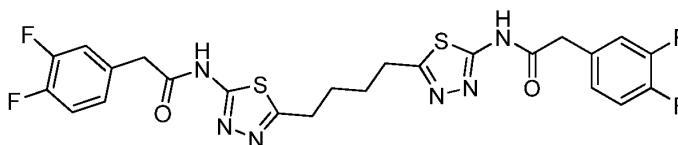
N,N'-(5,5'-(butano-1,4-diil)bis(1,3,4-tiadiazol-5,2-diil))bis(4-fenilbutanamida) (82):



5

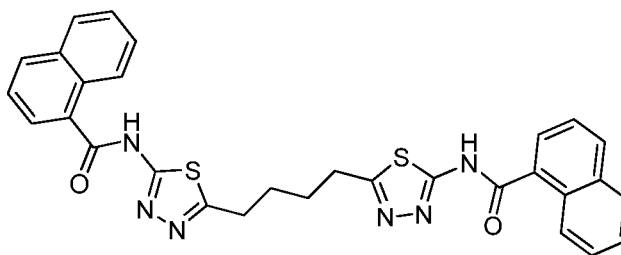
RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,77 (s a, 4H), 1,90 (m, 4H), 2,47 (t, 4H), 2,60 (t, 4H), 3,01 (s a, 4H), 7,16-7,29 (m, 10H), 12,35 (s a, 2H); Masa (M⁺+1): 549,3

10 N,N'-(5,5'-(butano-1,4-diil)bis(1,3,4-tiadiazol-5,2-diil))bis(2-(3,4-difluorofenil)acetamida) (83):



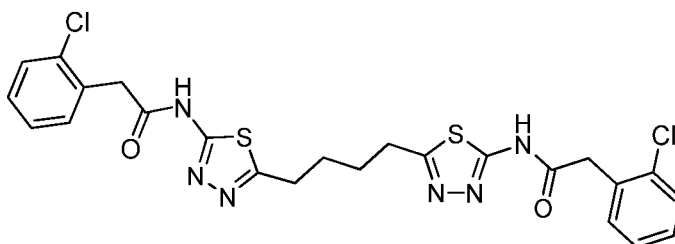
15 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,74 (s a, 4H), 3,00 (s a, 4H), 3,82 (s, 4H), 7,15 (m, 2H), 7,39 (m, 4H), 12,67 (s, 2H); Masa (M⁺+1): 565,2

N,N'-(5,5'-(butano-1,4-diil)bis(1,3,4-tiadiazol-5,2-diil))di-1-naftamida (85):



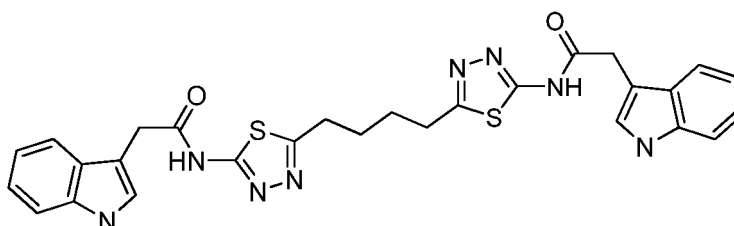
20 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,89 (s a, 4H), 3,14 (s a, 4H), 7,60 (m, 6H), 7,90 (m, 2H), 8,04 (m, 2H), 8,15 (m, 2H), 8,23 (m, 2H), 13,09 (s a, 2H); Masa (M⁺+1): 565,2

25 N,N'-(5,5'-(butano-1,4-diil)bis(1,3,4-tiadiazol-5,2-diil))bis(2-(2-clorofenil)acetamida) (86):



30 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,76 (s a, 4H), 3,01 (s a, 4H), 3,99 (s, 4H), 7,33-7,45 (m, 8H), 12,71 (s a, 2H); Masa (M⁺+1): 561,2

N,N'-(5,5'-(butano-1,4-diil)bis(1,3,4-tiadiazol-5,2-diil))bis(2-(1H-indol-3-il)acetamida) (87):

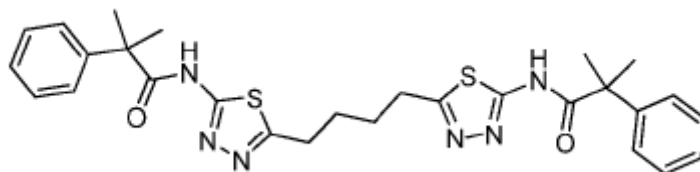


ES 2 761 951 T3

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,73 (s, 4H), 2,98 (s, 4H), 3,88 (s, 4H), 6,97-7,00 (t, 2H), 7,06-7,09 (t, 2H), 7,28 (s, 2H), 7,35-7,36 (d, 2H), 7,55-7,56 (d, 2H), 10,96 (s, 2H), 12,58 (s, 2H); Masa (M⁺+1): 571,7

N,N'-(5,5'-(butano-1,4-diil)bis(1,3,4-tiadiazol-5,2-diil))bis(2-metil-2-fenilpropanamida) (88):

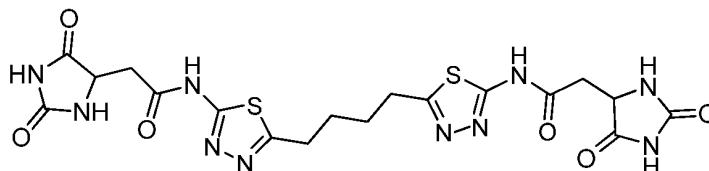
5



RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,60 (s, 12H), 1,77 (s a, 4H), 3,01 (s a, 4H), 7,25-7,37 (m, 10H), 11,97 (s a, 2H); Masa (M⁺+1): 549,3

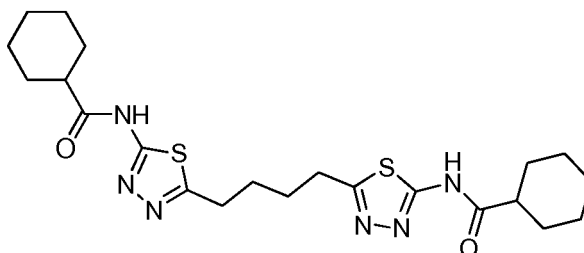
10

N,N'-(5,5'-(butano-1,4-diil)bis(1,3,4-tiadiazol-5,2-diil))bis(2-(2,5-dioximidazolidin-4-il)acetamida) (89):



15 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,76 (s a, 4H), 2,77-2,81 (ABc, 2H), 2,90-2,94 (ABc, 2H), 3,01 (s a, 4H), 4,35 (t, 2H), 7,93 (s, 2H), 10,66 (s a, 2H), 12,53 (s a, 2H); Masa (M⁺+1): 537,2

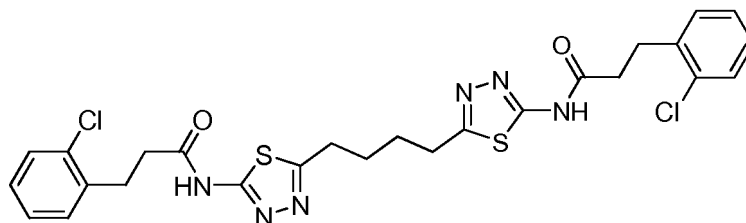
N,N'-(5,5'-(butano-1,4-diil)bis(1,3,4-tiadiazol-5,2-diil))dodiclohexanocarboxamida (90):



20

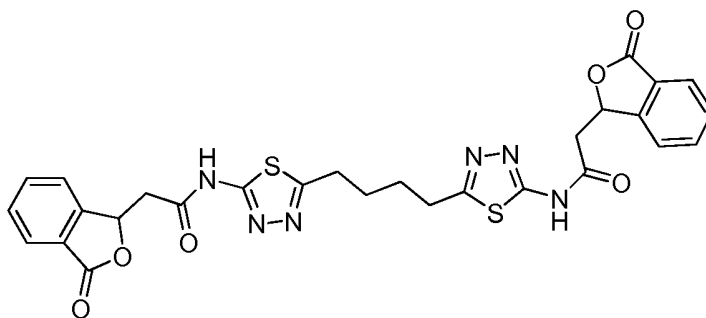
RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,16-1,28 (m, 6H), 1,35-1,42 (m, 4H), 1,64 (d a, 2H), 1,72-1,82 (m, 12H), 2,54 (m, 2H), 3,00 (s a, 4H), 12,30 (s a, 2H); Masa (M⁺+1): 477,3

25 N,N'-(5,5'-(butano-1,4-diil)bis(1,3,4-tiadiazol-5,2-diil))bis(3-(2-clorofenil)propanamida) (91):



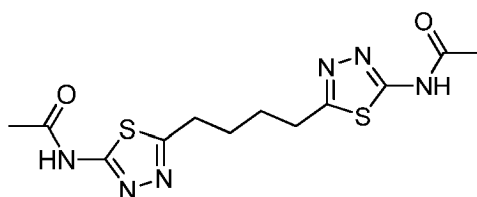
30 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,76 (s, 4H), 2,76-2,79 (t, 4H), 3,01-3,04 (t, 8H), 7,24-7,29 (m, 2H), 7,34-7,35 (m, 2H), 12,42 (s, 2H); Masa (M⁺+1): 589,7

N,N'-(5,5'-(butano-1,4-diil)bis(1,3,4-tiadiazol-5,2-diil))bis(2-(3-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il)acetamida) (93):



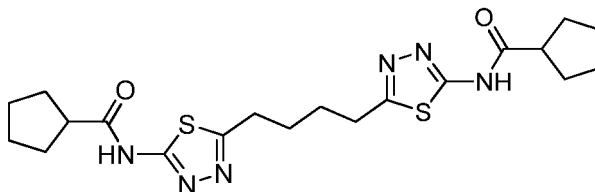
5 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,61 (s, 2H), 7,74-7,87 (m, 4H), 7,73-7,74 (d, 2H), 7,61-7,64 (t, 2H), 6,02-6,04 (m, 2H), 3,05 (s, 4H), 2,91-2,96 (m, 2H), 1,79-1,80 (d, 4H). Masa (M⁺+1): 605,2

N,N'-(5,5'-(butano-1,4-diil)bis(1,3,4-tiadiazol-5,2-diil))diacetamida (94):



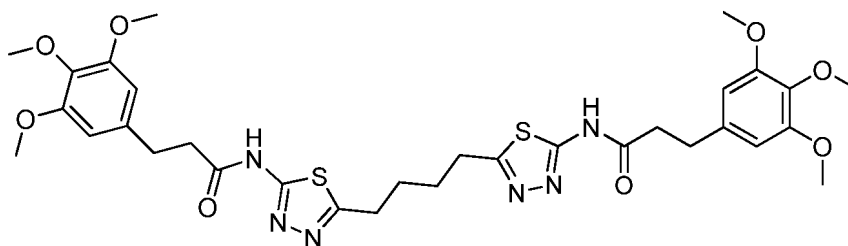
10 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,77 (t, 4H), 2,16 (s, 6H), 3,01 (t, 4H), 12,39 (s, 2H); Masa (M⁺+1): 341,1;

N,N'-(5,5'-(butano-1,4-diil)bis(1,3,4-tiadiazol-5,2-diil))dicyclopentanocarboxamida (95):



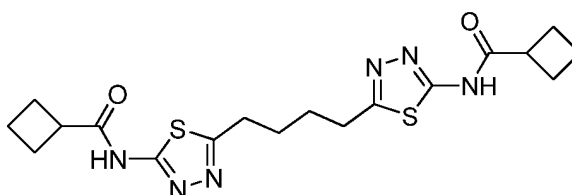
15 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,59 (m, 4H), 1,59-1,72 (m, 8H), 1,76 (s, 4H), 1,85-1,90 (m, 4H), 2,51-2,96 (m, 2H), 3,01 (s, 4H), 12,38 (s, 2H); Masa (M⁺+1): 449,7

N,N'-(5,5'-(butano-1,4-diil)bis(1,3,4-tiadiazol-5,2-diil))bis(3-(3,4,5-trimetoxifenil)propanamida) (101):



25 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,77 (m, 4H), 2,76 (t, 4H), 2,86 (t, 4H), 3,01 (m, 4H), 3,61 (s, 6H), 3,72 (s, 12H), 6,53 (s, 4H), 12,40 (s, 2H); Masa (M⁺+1): 701,3

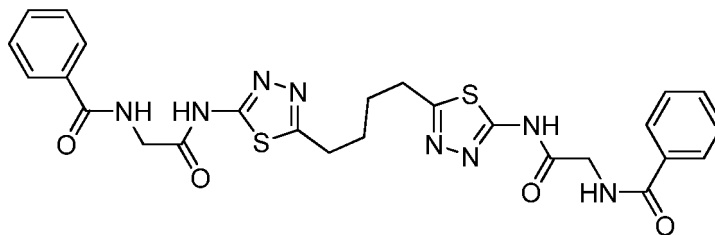
N,N'-(5,5'-(butano-1,4-diil)bis(1,3,4-tiadiazol-5,2-diil))dicyclobutanocarboxamida (102):



30 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,81-1,94 (m, 6H), 1,96-1,98 (t, 2H), 2,10-2,25 (m, 6H), 3,01 (s, 4H), 3,33-3,40 (m,

2H), 12,26 (s, 2H); Masa (M^+1): 421,7

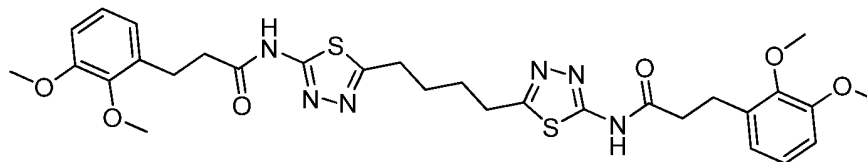
N,N'-(2,2'-(5,5'-(butano-1,4-diil)bis(1,3,4-tiadiazol-5,2-diil))bis(azanediil)bis(2-oxoetano-2,1-diil)dibenzamida (103):



5

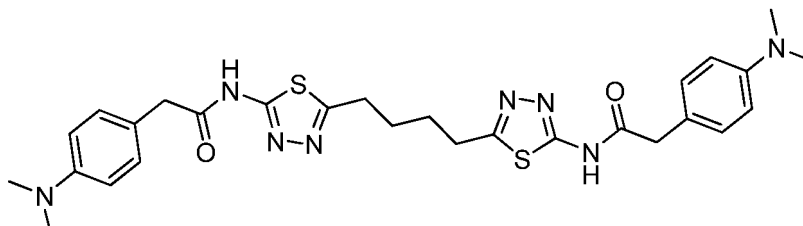
RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 5,59 (s, 2H), 8,94-8,96 (t, 2H), 7,88-7,90 (t, 4H), 7,48-7,58 (m, 6H), 4,18-4,19 (d, 4H), 3,03 (s, 4H), 1,77 (s, 4H). Masa (M^+1): 579,3

10 N,N'-(5,5'-(butano-1,4-diil)bis(1,3,4-tiadiazol-5,2-diil))bis(3-(2,3-dimetoxifenil)propanamida) (106):



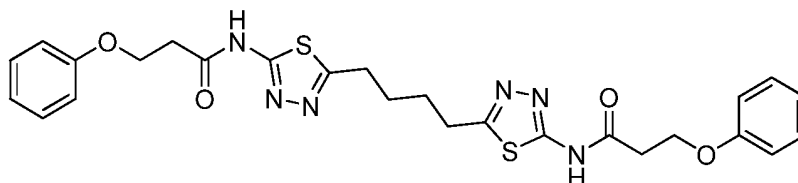
15 RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 12,41 (s, 2H), 6,97-6,98 (m, 2H), 6,89-6,90 (m, 2H), 6,76-6,78 (m, 2H), 3,79 (s, 6H), 3,71 (s, 6H), 3,00-3,01 (d, 4H), 2,87-2,90 (t, 4H), 2,70-2,73 (t, 4H), 1,76 (s, 4H). Masa (M^+1): 641,3

N,N'-(5,5'-(butano-1,4-diil)bis(1,3,4-tiadiazol-5,2-diil))bis(2-(4-(dimetilamino)fenil)acetamida) (107):



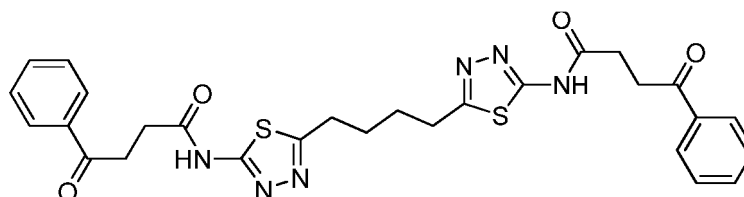
20 RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 12,55 (s, 2H), 7,12-7,13 (d, 4H), 6,66-6,68 (d, 4H), 3,63 (s, 4H), 2,98-2,99 (d, 2H), 2,85 (s, 12H), 1,73 (s, 4H). Masa (M^+1): 579,3

25 N,N'-(5,5'-(butano-1,4-diil)bis(1,3,4-tiadiazol-5,2-diil))bis(3-fenoxipropanamida) (111):



30 RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 12,57 (s, 2H), 7,26-7,29 (m, 4H), 6,92-6,95 (m, 6H), 4,26-4,28 (t, 4H), 3,01-3,02 (d, 4H), 2,93-2,96 (t, 4H), 1,77 (s, 4H). Masa (M^+1): 553,3

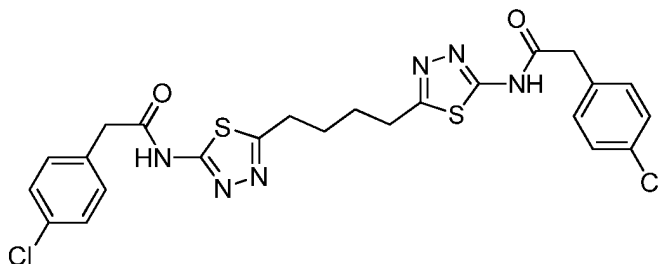
N,N'-(5,5'-(butano-1,4-diil)bis(1,3,4-tiadiazol-5,2-diil))bis(4-oxo-4-fenilbutanamida) (112):



35 RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,75 (s, 4H), 2,82-2,85 (t, 4H), 3,00 (s, 4H), 3,39-3,41 (t, 4H), 7,53-7,56 (t, 4H), 7,64

(m, 2H), 7,98-8,00 (t, 4H), 12,50 (s, 2H); Masa (M⁺+1): 577,7

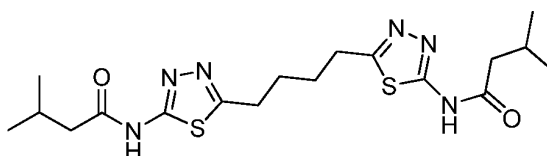
N,N'-(5,5'-(butano-1,4-diil)bis(1,3,4-tiadiazol-5,2-diil))bis(2-(4-clorofenil)acetamida) (113):



5

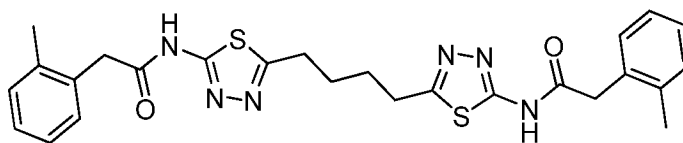
RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,74 (s, 2H), 3,00 (s, 4H), 3,81 (s, 4H), 7,33-7,40 (m, 8H), 12,66 (s, 2H); Masa (M⁺+1): 562,7

10 N,N'-(5,5'-(butano-1,4-diil)bis(1,3,4-tiadiazol-5,2-diil))bis(3-metilbutanamida) (115):



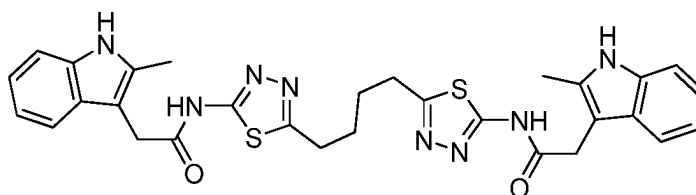
15 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,92 (d, 12H), 1,77 (m, 4H), 2,08 (m, 4H), 2,34 (d, 4H), 3,02 (m, 4H), 12,38 (s, 2H); Masa (M⁺+1): 425,3

N,N'-(5,5'-(butano-1,4-diil)bis(1,3,4-tiadiazol-5,2-diil))bis(2-o-tolilacetamida) (114):



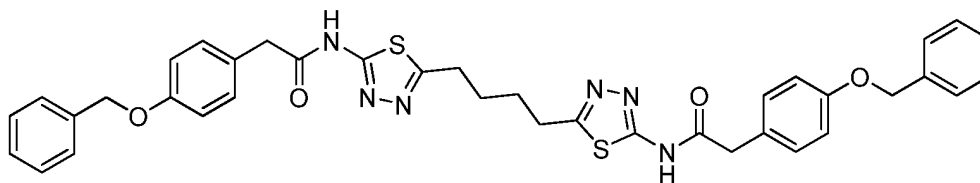
20 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,66 (s, 2H), 7,14-7,24 (m, 8H), 3,83 (s, 4H), 2,99-3,00 (t, 4H), 2,25 (s, 6H), 1,74 (s, 4H). Masa (M⁺+1): 521,3

25 N,N'-(5,5'-(butano-1,4-diil)bis(1,3,4-tiadiazol-5,2-diil))bis(2-(2-metil-1H-indol-3-il)acetamida) (116):



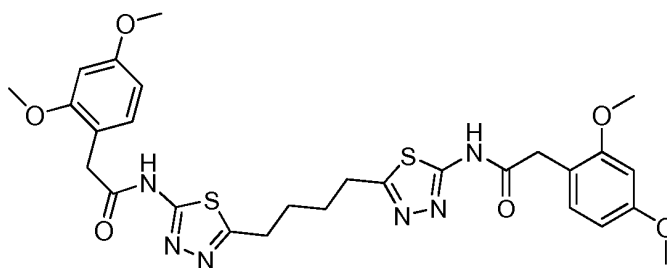
30 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,59 (s, 2H), 10,87 (s, 2H), 7,46-7,48 (d, 2H), 7,22-7,24 (d, 2H), 6,90-6,99 (m, 4H), 3,82 (s, 4H), 2,97 (s, 4H), 2,37 (s, 6H), 1,72 (s, 4H). Masa (M⁺+1): 599,2

N,N'-(5,5'-(butano-1,4-diil)bis(1,3,4-tiadiazol-5,2-diil))bis(2-(4-(benciloxi)fenil)acetamida) (117):



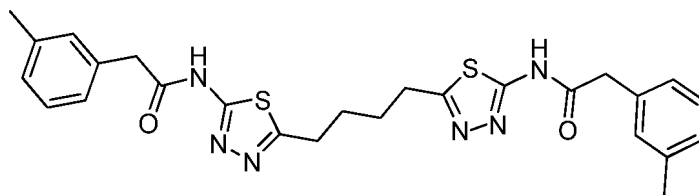
35 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,64 (s, 2H), 7,31-7,45 (m, 10H), 7,21-7,25 (t, 2H), 6,88-6,99 (m, 6H), 5,08 (s, 4H), 3,75 (s, 4H), 3,00 (s, 4H), 1,75 (s, 4H). Masa (M⁺+1): 705,3

N,N'-(5,5'-(butano-1,4-diil)bis(1,3,4-tiadiazol-5,2-diil))bis(2-(2,4-dimetoxifenil)acetamida) (119):



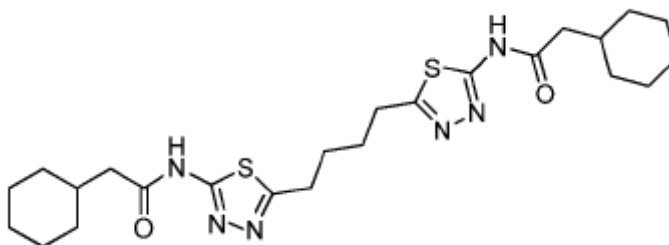
5 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,75 (s a, 4H), 3,00 (s a, 4H), 3,68 (s, 4H), 3,71 (s, 6H), 3,75 (s, 6H), 6,48 (dd, 2H), 6,54 (d, 2H), 7,10 (d, 2H), 12,49 (s a, 2H); Masa (M⁺+1): 613,3

10 N,N'-(5,5'-(butano-1,4-diil)bis(1,3,4-tiadiazol-5,2-diil))bis(2-m-tolilacetamida) (120):



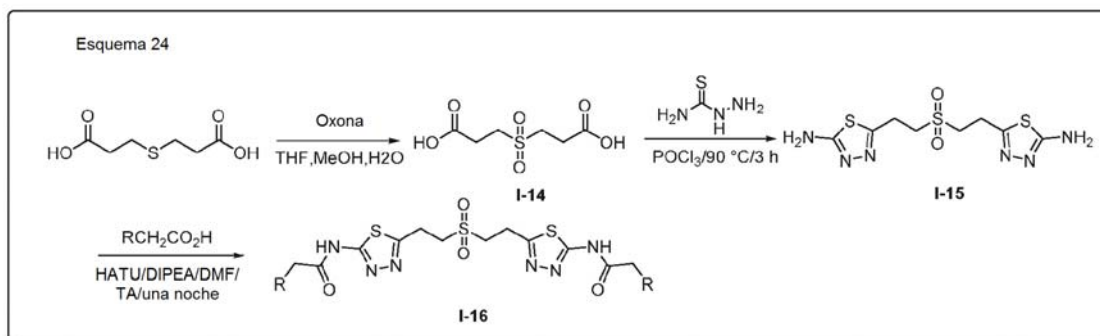
15 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,74 (m, 4H), 2,29 (s, 6H), 3,00 (m, 4H), 3,74 (s, 4H), 7,06-7,13 (m, 6H), 7,21 (m, 2H), 12,65 (s a, 2H); Masa (M⁺+1): 521,3

20 N,N'-(5,5'-(butano-1,4-diil)bis(1,3,4-tiadiazol-5,2-diil))bis(2-ciclohexilacetamida) (121):



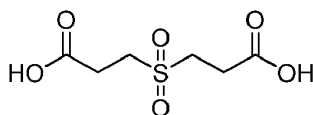
20 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,95 (m, 4H), 1,10-1,25 (m, 6H), 1,58-1,65 (m, 10H), 1,76 (m, 6H), 2,33 (d, 4H), 3,00 (m, 4H), 12,36 (s a, 2H); Masa (M⁺+1): 505,3

Ejemplo 15



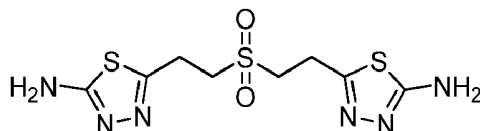
25

ácido 3,3'-sulfonildipropanoico (1-14):



Una mezcla de ácido 3,3'-tiodipropánico (1 equivalente) y Oxona (2,93 equivalentes) se recogió en THF, MeOH, H₂O (1:1:1) y se agitó a ta durante 8 h. La mezcla de reacción se llevó a pH 5 usando HCl, después se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se concentró al vacío para proporcionar el producto deseado 1-14, que se usó tal cual para la siguiente etapa.

5,5'-(2,2'-sulfonilbis(etano-2,1-diil))bis(1,3,4-tiadiazol-2-amina) (I-15):



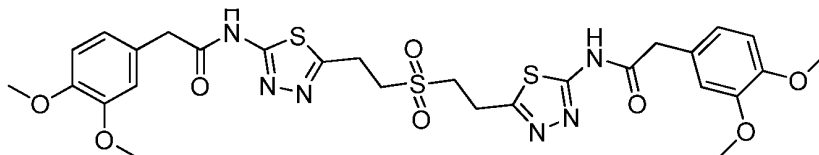
Una mezcla de ácido 3,3'-sulfonildipropánico (1 equivalente) y tiosemicarbazida (2 equivalentes) se recogió en POCl₃ (10 veces) y se agitó a 90 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en hielo. La mezcla resultante se filtró y después se llevó a pH 14 usando KOH. La mezcla se filtró, se lavó con agua y se secó para proporcionar el producto deseado 1-15, que se usó tal cual para la siguiente etapa.

Procedimiento general para la síntesis de compuestos (1-16):

Se recogió diamina I-15 (1 equivalente) en DMF y se enfrió a 0 °C. Después, se añadió HATU (3 equivalentes), seguido de la adición de DIPEA (3 equivalentes) y se agitó durante 10 min. Se añadió el ácido correspondiente (3 equivalentes) y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. El progreso de la reacción se controló por CLEM. Después de la finalización de la reacción, se añadió agua a la mezcla de reacción y se agitó durante 10 min. La mezcla se filtró a través de un embudo Buchner, se lavó con agua y se secó. El producto en bruto se purificó por procedimientos convencionales para proporcionar los productos deseados 1-16.

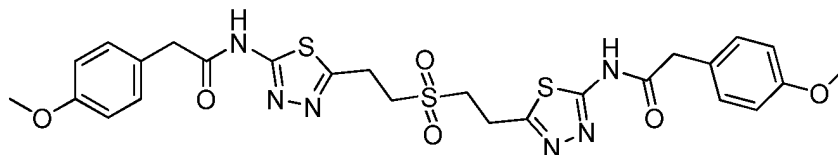
Los siguientes compuestos se sintetizaron siguiendo el procedimiento general descrito para 1-16:

N,N'-(5,5'-(2,2'-sulfonilbis(etano-2,1-diil))bis(1,3,4-tiadiazol-5,2-diil))bis(2-(3,4-dimetoxifenil)acetamida) (30):



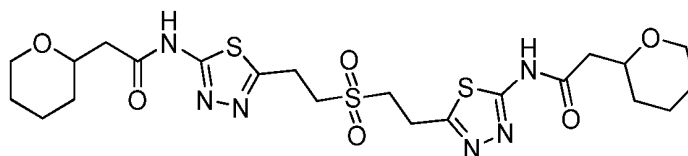
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 3,51 - 3,53 (m, 4H), 3,67 - 3,74 (m, 20H), 6,83-6,94 (m, 6H), 12,64 (s a, 2H); Masa (M⁺+H): 677,2

N,N'-(5,5'-(2,2'-sulfonilbis(etano-2,1-diil))bis(1,3,4-tiadiazol-5,2-diil))bis(2-(4-metoxifenil)acetamida) (31):



RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 3,42 (m, 18H), 6,87-6,88 (d, 4H), 7,21-7,23 (d, 4H); Masa (M⁺+H): 617,1

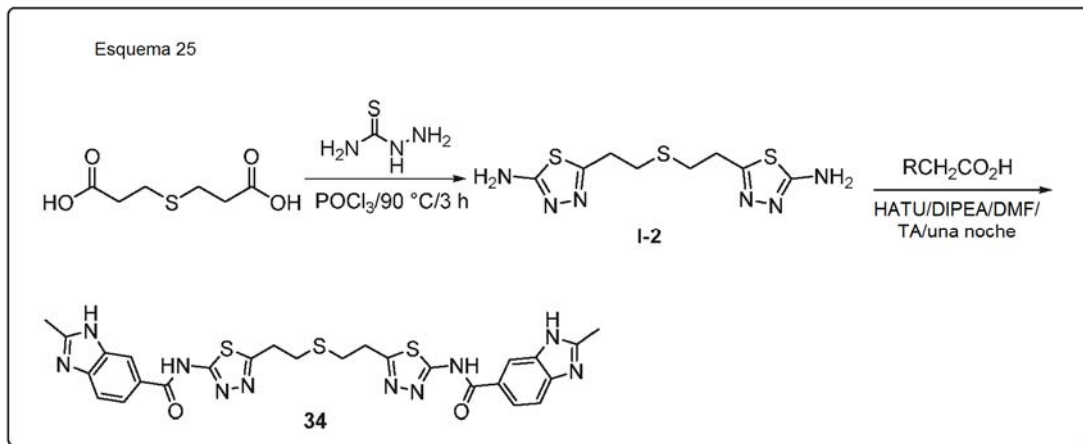
N,N'-(5,5'-(2,2'-sulfonilbis(etano-2,1-diil))bis(1,3,4-tiadiazol-5,2-diil))bis(2-(tetrahidro-2H-piran-2-il)acetamida) (33):



RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,36 (m, 2H), 1,46 (m, 6H), 1,60 (m, 2H), 1,76 (m, 2H), 2,60 (m, 4H), 3,29 (m, 2H),

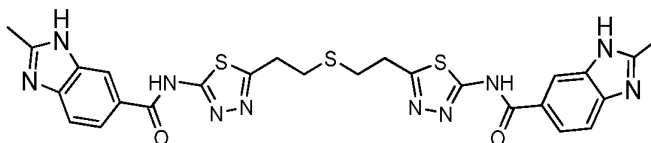
3,46 (m, 4H), 3,71 (m, 6H), 3,82 (m, 2H), 9,29 (s a, 2H); Masa (M⁺+H): 573,2

Ejemplo de referencia 16



5

N,N'-(5,5'-(2,2'-tiobis(etano-2,1-diil))bis(1,3,4-tiadiazol-5,2-diil))bis(2-metil-1H- benzo[d]imidazol-6-carboxamida) (34):



10

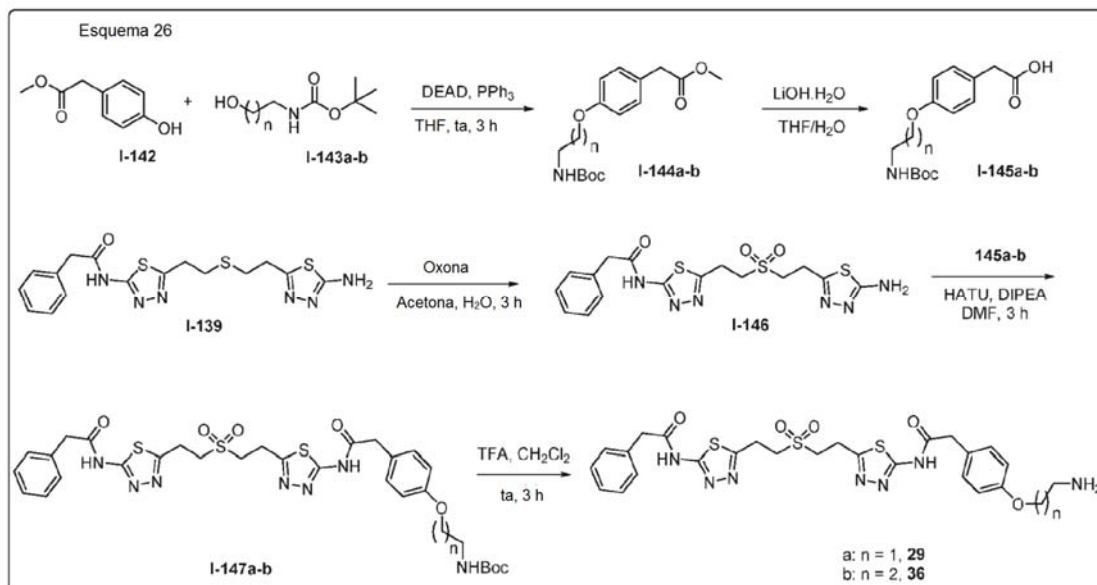
Se recogió diamina 1-2 (1 equivalente) en DMF y se enfrió a 0 °C. Después, se añadió HATU (3 equivalentes), seguido de la adición de DIPEA (3 equivalentes) y se agitó durante 10 min. Se añadió el ácido correspondiente (3 equivalentes) y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. El progreso de la reacción se controló por CLEM. Después de la finalización de la reacción, se añadió agua a la mezcla de reacción y se agitó durante 10 min. La mezcla se filtró a través de un embudo Buchner, se lavó con agua y se secó. El producto en bruto se purificó por métodos convencionales para proporcionar el producto deseado 34.

15

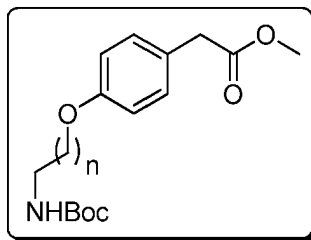
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 2,51 - 2,54 (d, 6H), 3,01 - 3,04 (t, 4H), 3,32 - 3,34 (t, 4H), 7,52-7,58 (d, 2H), 7,91-7,92 (d, 2H), 8,25-8,37 (d, 2H), 12,56 (s a, 4H); Masa (M⁺+H): 605,2

20

Ejemplo 17



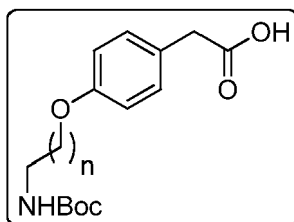
Procedimiento general para la preparación del compuesto I-144a-b:



- 5 A una solución agitada de 2-(4-hidroxifenil)acetato de metilo I-142 (2,4 mmol) en THF (6 ml) se añadió trifenilfosfina (3,6 mmol), seguido del Boc-amino alcohol adecuado I-143a-b (3,6 mmol), DEAD (3,6 mmol) en 3 ml de THF durante un periodo de 30 minutos, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Después de completarse la reacción, el disolvente se retiró a presión reducida y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se evaporó a presión reducida para proporcionar el producto en bruto, que se purificó por métodos convencionales para proporcionar el producto deseado.

I-144a (n=1): RMN ^1H (400 MHz, TFA) δ : 1,4 (s, 9H), 3,4 (t, 2H), 3,5 (s, 2H), 3,7 (s, 3H), 4,0 (t, 2H), 5,0 (s a, 1H), 6,8 (d, 2H), 7,2 (d, 2H).

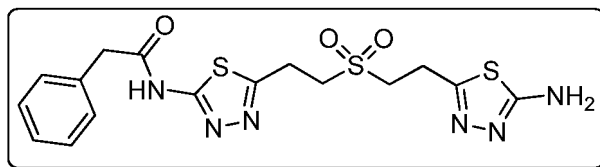
- 15 Procedimiento general para la preparación del compuesto I-145a-b:



- 20 A una suspensión agitada de éster metílico I-144a-b (2,1 mmol) en THF y agua (1:1, 20 ml) se añadió hidróxido de litio (4,2 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente 4 h. Después de completarse la reacción, el disolvente se retiró a presión reducida y se acidificó con ácido cítrico acuoso. La solución se extrajo en acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se evaporó a presión reducida para proporcionar el producto en bruto, que se usó tal cual para la siguiente etapa.

- 25 I-145a (n=1): RMN ^1H (400 MHz, TFA) δ : 1,4 (s, 9H), 3,4 (t, 2H), 3,5 (s, 2H), 4,0 (s, 2H), 5,0 (s a, 1H), 6,8 (d, 2H), 7,2 (d, 2H).

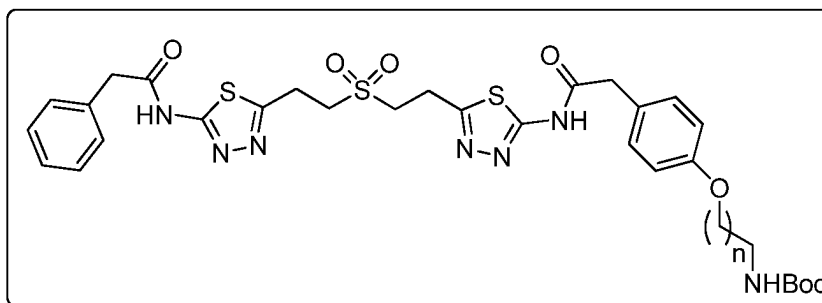
N-(5-(2-((2-(5-amino-1,3,4-tiadiazol-2-il)etil)sulfonyl)etil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2-fenilacetamida (1-146):



- 30 A una solución agitada de N-(5-(2-((2-(5-amino-1,3,4-tiadiazol-2-il)etil)tio)etil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2-fenilacetamida 1-139 (1,2 mmol) en acetona y agua (2:1, 4,5 ml) se añadió Oxona (1,8 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Después de completarse la reacción, el disolvente se retiró a presión reducida y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se evaporó a presión reducida para proporcionar el producto en bruto, que se purificó por métodos convencionales para proporcionar el producto deseado.

ENEM Calculada para $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}_3$: 438,54, Observada: 438,10 (M^+).

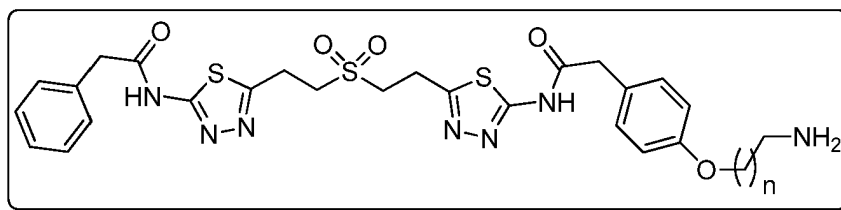
- 40 Procedimiento general para la preparación del compuesto I-147a-b:



A una solución agitada de N-(5-(2-((2-(5-amino-1,3,4-tiadiazol-2-il)etil)sulfonyl)etil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2- fenilacetamida 1-146 (1 equivalente) en DMF a 0 °C se añadió la amina adecuada I-145a-b (1 equivalente), DIPEA (1,5 equivalentes), seguido de la adición de HATU (1,5 equivalentes) y se agitó durante 10 min. La mezcla de reacción se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. El progreso de la reacción se controló por TLC. Después de la finalización de la reacción, se añadió agua a la mezcla de reacción y se agitó durante 10 min. La mezcla se filtró a través de un embudo Buchner, se lavó con agua y se secó. El producto en bruto se purificó por métodos convencionales para proporcionar los productos deseados I-147a-b.

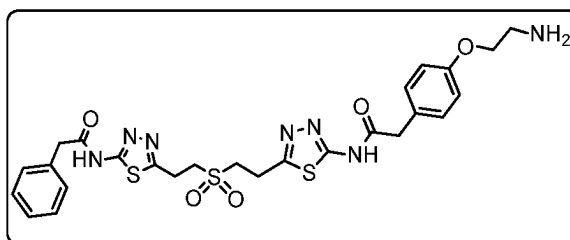
I-147a: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,4 (s, 9H), 3,2-3,4 (m, 4H), 3,4-3,5 (m, 4H), 3,6-3,7 (m, 6H), 3,8 (s, 2H), 3,9 (t, 2H), 7,0 (d, 2H), 7,2 (d, 2H), 7,3-7,4 (m, 5H).

Procedimiento general para la preparación del compuesto I-148 a-b:



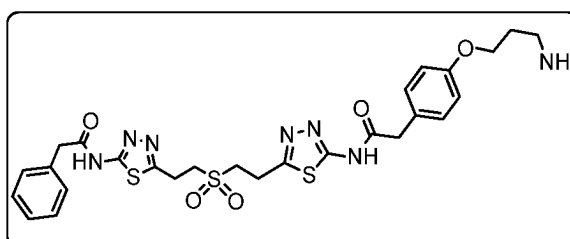
A una solución agitada de I-147a-b (0,27 mmol) en diclorometano (15 ml) a 0 °C se añadió ácido trifluoroacético (0,6 ml) y se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se concentró a presión reducida y se neutralizó con amoníaco, se filtró y se lavó con MeOH, y se secó para proporcionar el producto deseado.

2-(4-(2-aminoetoxi)fenil)-N-(5-(2-((2-(5-(2-fenilacetamido)-1,3,4-tiadiazol-2-il)etil)sulfonyl)etil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)acetamida (29):



RMN ¹H (400 MHz, TFA) δ: 3,8 (m, 2H), 3,82-4,0 (m, 8H), 4,1-4,2 (m, 4H), 4,4 (m, 2H), 7,0 (d, 2H), 7,32-7,52 (m, 8H); Masa (M⁺+1): 616,3

2-(4-(3-aminopropoxi)fenil)-N-(5-(2-((2-(5-(2-fenilacetamido)-1,3,4-tiadiazol-2-il)etil)sulfonyl)etil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)acetamida (36):



ES 2 761 951 T3

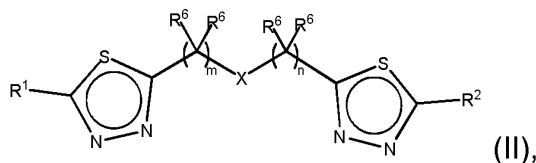
RMN ^1H (400 MHz, TFA) δ : 2,3 (s, 2H), 3,59 (s, 2H), 3,8-3,9 (m, 8H), 3,9-4,0 (m, 6H), 4,23 (m, 2H), 6,9-7,0 (m, 4H), 7,2-7,4 (m, 5H), 11,45 (s a, 2H); Masa (M^+1): 630,4

- 5 Habiendo descrito de este modo varios aspectos de varias realizaciones, debe apreciarse que a los expertos en la materia se les ocurrirán diversas alteraciones, modificaciones y mejoras.

Por consiguiente, la descripción y los dibujos anteriores son únicamente a modo de ejemplo.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:



X es -S(O)- o -SO₂-;

cada R¹ y R² es independientemente alquileo C₁₋₆-R⁴, -N(R³)-C(O)-R⁴, -C(O)-N(R³)-R⁴, -N(R³)-C(O)-O-R⁴, -N(R³)-C(O)-N(R³)-R⁴, -O-C(O)-N(R³)-R⁴, -N(R³)-C(O)-alquileo C₁₋₆-C(O)-R⁴ o -N(R³)-C(O)-alquileo C₁₋₆-N(R³)-C(O)-R⁴;

cada R³ es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o arilo;

cada R⁴ es independientemente alquilo C₁₋₆, alqueno C₁₋₆, arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroaralquilo, heterociclilalquilo, heterociclilo, cicloalquilo o cicloalquilalquilo, cada uno de los cuales está sustituido con 0-3 apariciones de R⁵, o dos restos R⁵ adyacentes, tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un heterociclilo, heteroarilo, cicloalquilo o arilo;

cada R⁵ es independientemente oxo (=O), alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, ciano, halo, -OH, -SH, -OCF₃, -SO₂-alquilo C₁₋₆, -NO₂, -N(R⁷)-C(O)-alquilo C₁₋₆, -N(R⁶)₂, -O-C(O)-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, (cicloalquil C₃₋₇)alquilo, arilo, ariloxi, -C(O)-arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroaralquilo, heterociclilalquilo o heterociclilo, en el que cada arilo, heteroarilo o heterociclilo está adicionalmente sustituido con 0-3 apariciones de R⁷;

cada R⁶ es independientemente hidrógeno, flúor, OH o alquilo C₁₋₆;

cada R⁷ es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, -OH, -SH, ciano, halo, -CF₃, -OCF₃, -SO₂-alquilo C₁₋₆, -NO₂, -N(R⁶)-C(O)-alquilo C₁₋₆, -N(R⁶)₂ o alcoxi C₁₋₆;

m es 1, 2 o 3; y

n es 1, 2 o 3; con la condición de que la suma de m y n sea de 2 a 4,

en la que el término "aralquilo" se refiere a un resto alquilo en el que un átomo de hidrógeno está reemplazado por un grupo arilo, en la que el término "arilo" se refiere a un sistema de anillos de hidrocarburo aromático monocíclico, bicíclico o tricíclico,

en la que el término "cicloalquilo" incluye grupos hidrocarburo no aromáticos cíclicos, bicíclicos, tricíclicos o policíclicos que tienen de 3 a 12 carbonos,

en la que el término "cicloalquilalquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo cicloalquilo,

en la que el término "heterociclilo" se refiere a estructuras de anillo no aromático de 3 a 14 miembros, cuyas estructuras de anillo incluyen de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente entre O, N y S,

en la que el término "heteroarilo" se refiere a un sistema de anillo aromático de 5-14 miembros que tiene 1-3 heteroátomos en el anillo si es monocíclico, 1-6 heteroátomos en el anillo si es bicíclico, o 1-9 heteroátomos en el anillo si es tricíclico, dichos heteroátomos seleccionados independientemente entre O, N y S,

en la que el término "heterociclilalquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo heterociclilo, y

en la que el término "heteroaralquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo heteroarilo.

2. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que X es -S(O)-.

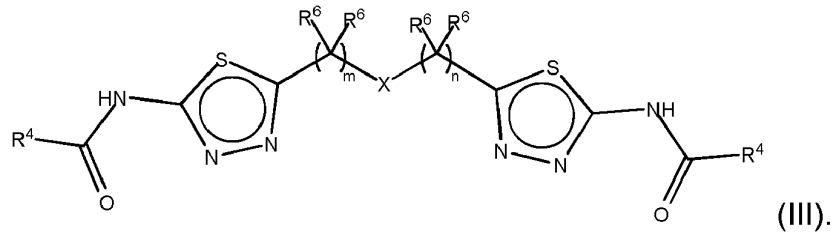
3. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que X es -S(O)₂-.

4. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que R¹ y R² son cada uno independientemente -N(R³)-C(O)-R⁴.

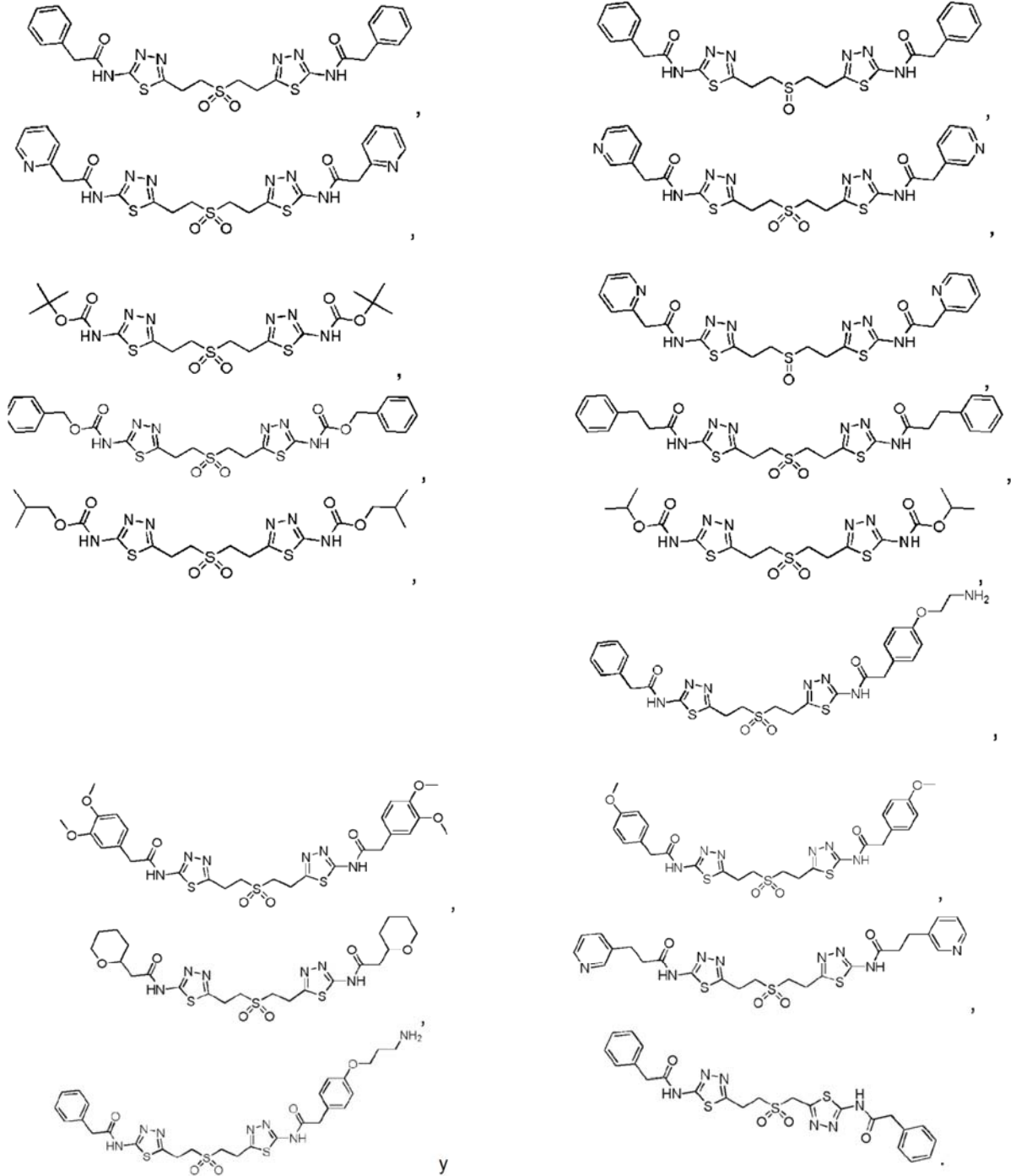
5. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que R¹ y R² son cada uno independientemente -N(R³)-C(O)-O-R⁴.

6. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R¹ y R² son iguales.

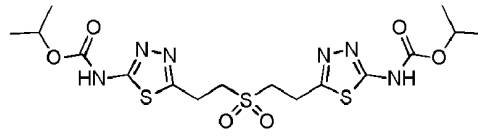
7. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el compuesto es un compuesto de Fórmula (III):



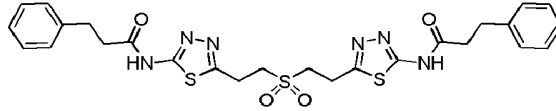
8. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, seleccionado entre el grupo que consiste en:



9. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que es

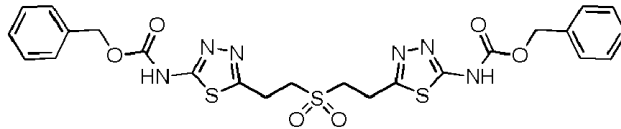


10. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que es



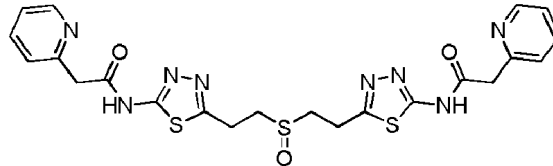
5

11. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que es



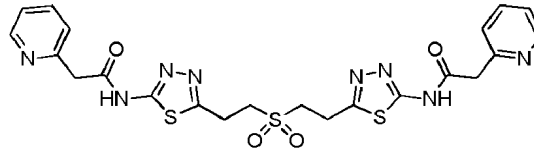
10

12. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que es



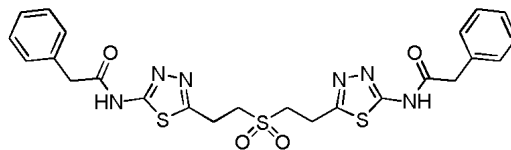
15

13. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que es

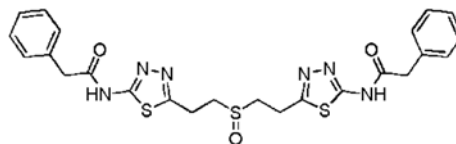


20

14. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que es



15. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que es



25

16. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (II) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

30

17. Un compuesto de fórmula (II) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento del cáncer en un sujeto que lo necesite.

18. El compuesto para el uso de la reivindicación 17, en donde el cáncer se caracteriza por una función aberrante de

glutaminasa o actividad elevada de glutaminasa.

- 5 19. El compuesto para su uso de la reivindicación 17 o 18, en donde el cáncer se caracteriza por i) un bajo nivel de expresión de E-cadherina en comparación con un patrón de referencia, ii) un alto nivel de expresión de vimentina en comparación con un patrón de referencia o iii) un nivel bajo o reducido de expresión de piruvato carboxilasa.
20. El compuesto para su uso de la reivindicación 17 o 18, en donde el cáncer es cáncer de pulmón, cáncer de mama, carcinoma hepatocelular, osteosarcoma, lipomas o mesotelioma.
- 10 21. El compuesto para su uso de la reivindicación 17 o 18, en donde el cáncer es cáncer de pulmón no microcítico.
22. El compuesto para su uso de la reivindicación 17 o 18, en donde el cáncer es condrosarcoma.