



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



⑪ Número de publicación: **2 986 065**

⑮ Int. Cl.:

C07D 403/06 (2006.01)
A61K 31/415 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 405/06 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

⑫

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- ⑥ Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.12.2017 PCT/US2017/065864**
⑦ Fecha y número de publicación internacional: **21.06.2018 WO18111904**
⑨ Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.12.2017 E 17880801 (0)**
⑩ Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.06.2024 EP 3551625**

⑮ Título: **Inhibidores heterocíclicos de MCT4**

⑯ Prioridad:

12.12.2016 US 201662433113 P

⑮ Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
08.11.2024

⑯ Titular/es:

**VETTORE, LLC (100.0%)
1700 Owens StreetSuite 515
San Francisco, CA 94110, US**

⑯ Inventor/es:

**PARNELL, KENNETH, MARK;
MCCALL, JOHN, M. y
ROMERO, DONNA**

⑯ Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 986 065 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 heterocíclicos de MCT4

Se describen aquí nuevos compuestos y composiciones heterocíclicos y su aplicación como productos farmacéuticos para el tratamiento de enfermedades. También se proporcionan métodos de inhibición de la actividad de MCT4 en un sujeto humano o animal para su uso en el tratamiento de enfermedades tales como cáncer.

La exportación de ácido láctico desde células glicolíticas está mediada típicamente por el transportador de monocarboxilato MCT4. El MCT4 presenta una afinidad débil por el lactato ($K_m = 28 \text{ mM}$) copulado con una alta tasa de recambio, permitiendo la rápida exportación de grandes cantidades de ácido láctico. La expresión de MCT4 está normalmente limitada a tejidos altamente glicolíticos tales como fibras musculares blancas, linfocitos, astrocitos y células de Sertoli. Aunque el MCT4 está ausente de la mayoría de los tejidos normales, la expresión de MCT4 está altamente regulada al alza, y se correlaciona con una escasa supervivencia, en muchas indicaciones de cáncer, incluyendo cáncer colorrectal, glioma, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de mama triple negativo, cáncer de próstata, cáncer de pulmón mutante de KRAS, cáncer de hígado y cáncer de riñón.

La correlación de la expresión de MCT4 y el mal resultado del cáncer parece ser una consecuencia funcional significativa en múltiples modelos de cáncer. La expresión estable de MCT4 es altamente tumorigena en un modelo de xenoinjerto de fibroblastos transformados con Ras, con respiración alterada. Por el contrario, el silenciamiento de MCT4 ralentiza o elimina el crecimiento tumoral en modelos de xenoinjerto de cáncer de mama, cáncer colorrectal y glioma. La expresión de MCT4 es necesaria para la angiogénesis mediada por IL-8 de citoquinas inflamatorias en modelos de xenoinjerto de cáncer de mama y colon. También se ha demostrado que el MCT4 desempeña funciones importantes en la migración de células cancerosas, la invasión, y varios aspectos del efecto de Warburg (p. ej., proliferación en glucosa, acidificación extracelular y secreción de lactato).

La inhibición de la exportación de ácido láctico mediada por MCT4 puede ser una estrategia efectiva para alterar el efecto de Warburg en el cáncer. Desafortunadamente, no se han descrito inhibidores de MCT4 potentes y selectivos. Se conocen inhibidores de MCT4 de moderados a débiles (p. ej., floretina y α -CN-4-OH-cinamato); sin embargo, estos compuestos inhiben promiscuamente varios otros transportadores, incluyendo MCT1. El documento WO 2016/201426 describe compuestos y composiciones útiles en el tratamiento de enfermedades mediadas por MCT4, tales como enfermedades proliferativas e inflamatorias.

De este modo, existe la necesidad de inhibidores de MCT4 potentes y selectivos para su uso en el tratamiento o prevención del cáncer.

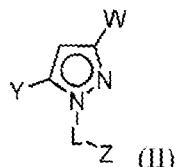
Las referencias a métodos de tratamiento en los párrafos subsecuentes de esta descripción deben interpretarse como referencias a los compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos de la presente invención para su uso en un método para el tratamiento del cuerpo humano (o animal) mediante terapia (o para diagnóstico).

El objeto para el que se busca protección es como se define en las reivindicaciones. Cualquier referencia a una "descripción" o una "realización" que no caiga dentro del alcance de las reivindicaciones está presente solo con fines explicativos y no forma parte de la invención.

Descripción detallada

Se han descubierto nuevos compuestos y composiciones farmacéuticas, algunos de los cuales se ha descubierto que inhiben MCT4, junto con métodos para sintetizar y usar los compuestos, incluyendo métodos para el tratamiento de enfermedades mediadas por MCT4 en un paciente mediante la administración de los compuestos.

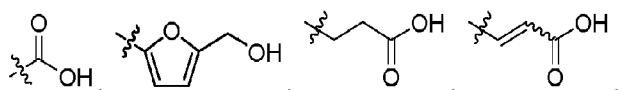
La invención proporciona un compuesto de Fórmula estructural II:

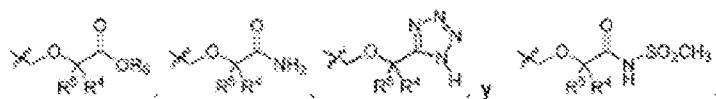


o una sal del mismo, en la que:

L se escoge de un enlace y metileno;

W se escoge de





Y se escoge de:

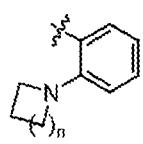


R^{2c} se escoge de alcoxi de C₁-C₄ y cicloalcoxi de C₁-C₄;

5 R^{2d} se escoge de nulo y alcoxi de C₁-C₄;

R^{2e} es alquilo de C₁-C₄;

Z es



n es 1 o 2 (formando un azetidin-1-ilo o pirrolidin-1-ilo);

10 R⁴ y R⁵ se escogen independientemente de alquilo de C₁-C₃; y

R⁶ se escoge de H y alquilo de C₁-C₄.

Ciertos compuestos descritos aquí pueden poseer actividad inhibidora de MCT4 útil, y pueden usarse en el tratamiento o profilaxis de una enfermedad o afección en la que MCT4 desempeña un papel activo. De este modo, en un aspecto amplio, ciertas realizaciones también proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más compuestos descritos aquí junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable, así como métodos de preparación y uso de los compuestos y composiciones. Ciertas realizaciones de la descripción proporcionan métodos para inhibir MCT4. Otras realizaciones proporcionan compuestos para su uso en el tratamiento de un trastorno mediado por MCT4 en un paciente que necesite dicho tratamiento, que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto o composición según la presente invención. También se proporciona el uso de ciertos compuestos descritos aquí para su uso en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o afección mejorada por la inhibición de MCT4.

En ciertas realizaciones de la descripción para la fórmula estructural II,

L es un enlace; y

25 cada R² se escoge de alquenilo, alcoxi de C₂-C₆, cicloalcoxi, cicloalquilmetoxi, haloalcoxi, alquilo, arilo, halo, heteroarilo, y haloalquilo.

En ciertas realizaciones de la descripción para la fórmula estructural II,

Z se escoge de arilo y heteroarilo, cualquiera de los cuales está sustituido con uno a tres grupos R³;

cada R² se escoge de alquenilo, alcoxi de C₂-C₆, cicloalcoxi, cicloalquilmetoxi, haloalcoxi, alquilo, arilo, heteroarilo, y haloalquilo; y

30 cada R³ se escoge independientemente de alquilo, alquenilo, alcoxi, haloalquilo, haloalcoxi, amino, carboxamido, sulfonamido, cicloalquilo, arilo y heteroarilo.

En ciertas realizaciones de la descripción para la fórmula estructural II,

Y es heteroarilo, y está sustituido con uno a tres grupos R²; y

35 cada R² se escoge de alquenilo, alcoxi de C₂-C₆, cicloalcoxi, cicloalquilmetoxi, haloalcoxi, alquilo, arilo, halo, heteroarilo, y haloalquilo.

En ciertas realizaciones de la descripción para la fórmula estructural II,

Y se selecciona del grupo que consiste en furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo y oxazolilo, cualquiera de los cuales está sustituido con uno a tres grupos R²; y

cada R² se escoge de alquenilo, alcoxi de C₂-C₆, cicloalcoxi, cicloalquilmetoxi, haloalcoxi, alquilo, arilo, halo, heteroarilo, y haloalquilo.

5 En ciertas realizaciones de la descripción para la fórmula estructural II, al menos uno de R⁴ y R⁵ es H.

En ciertas realizaciones de la descripción para la fórmula estructural II, exactamente uno de R⁴ y R⁵ es H.

También se proporcionan realizaciones en las que cualquier realización anterior puede combinarse con una cualquiera o más de estas realizaciones, siempre que la combinación no sea mutuamente excluyente.

10 Como se usa aquí, dos realizaciones son "mutuamente excluyentes" cuando una se define como algo que es diferente de la otra. Por ejemplo, una realización en la que dos grupos se combinan para formar un cicloalquilo es mutuamente excluyente con una realización en la que un grupo es etilo y el otro grupo es hidrógeno. Similarmente, una realización en la que un grupo es CH₂ es mutuamente excluyente con una realización en la que el mismo grupo es NH.

También se proporciona un compuesto escogido de los Ejemplos descritos aquí.

15 La presente descripción también se refiere a un método para inhibir al menos una función de MCT4 que comprende la etapa de poner en contacto MCT4 con un compuesto como se describe aquí. Se pueden monitorizar el fenotipo celular, la proliferación celular, la actividad de MCT4, el cambio en la producción bioquímica producida por MCT4 activo, la expresión de MCT4 o la unión de MCT4 con un compañero de unión natural. Tales métodos pueden ser modos de tratamiento de enfermedades, ensayos biológicos, ensayos celulares, ensayos bioquímicos o similares.

20 También se describe aquí un método de tratamiento de una enfermedad mediada por MCT4 que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto como se describe aquí o una sal del mismo, a un paciente que lo necesite.

En ciertas realizaciones de la descripción, la enfermedad se escoge de enfermedades inflamatorias proliferativas.

En ciertas realizaciones de la descripción, la enfermedad es una enfermedad metabólica.

25 En ciertas realizaciones de la descripción, dicha enfermedad metabólica se escoge de síndrome metabólico, diabetes, dislipidemia, enfermedad del hígado graso, esteatohepatitis no alcohólica, obesidad y resistencia a la insulina.

En ciertas realizaciones de la descripción, dicha diabetes es diabetes de tipo II.

En ciertas realizaciones de la descripción, dicha dislipidemia es hiperlipidemia.

30 Se describe además un método para lograr un efecto en un paciente que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto como se describe anteriormente a un paciente, en el que el efecto se selecciona del grupo que consiste en reducción de triglicéridos, reducción de colesterol y reducción de hemoglobina A1c.

Se describe además el método descrito anteriormente en el que dicho colesterol se escoge de colesterol LDL y VLDL.

Se describe además el método descrito anteriormente en el que dichos triglicéridos se escogen de triglicéridos plasmáticos y triglicéridos hepáticos.

35 También se describe aquí un compuesto como se describe aquí para su uso como un medicamento.

También se proporciona aquí un compuesto como se describe aquí para su uso como medicamento para el tratamiento de una enfermedad mediada por MCT4.

También se describe el uso de un compuesto como se describe aquí como un medicamento.

40 También se describe el uso de un compuesto como se describe aquí como medicamento para el tratamiento de una enfermedad mediada por MCT4.

También se describe un compuesto como se describe aquí para uso en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad mediada por MCT4.

También se describe el uso de un compuesto como se describe aquí para el tratamiento de una enfermedad mediada por MCT4.

45 También se describe aquí un método de inhibición de MCT4 que comprende poner en contacto MCT4 con un compuesto como se describe aquí, o una sal del mismo.

También se describe aquí un método para lograr un efecto en un paciente que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto como se describe aquí, o una sal del mismo, a un paciente, en el que el efecto se escoge de mejora de la cognición.

5 En ciertas realizaciones de la descripción, la enfermedad mediada por MCT4 se escoge de enfermedades inflamatorias proliferativas.

También se describe un método de modulación de una función mediada por MCT4 en un sujeto que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto como se describe aquí.

También se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se describe aquí, junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

10 En ciertas realizaciones de la descripción, la composición farmacéutica se formula para administración oral.

En ciertas realizaciones de la descripción, la composición farmacéutica oral se escoge de un comprimido y una cápsula.

Abreviaturas y definiciones

15 Para facilitar la comprensión de la descripción, a continuación, se definen varios términos y abreviaturas como se usan aquí:

Cuando se introducen elementos de la presente descripción o la realización(realizaciones) preferida(s) de los mismos, se pretende que los artículos "un", "una", "el" y "dicho" signifiquen que hay uno o más de los elementos. Se pretende que las expresiones "que comprende", "que incluye" y "que tiene" signifiquen que puede haber elementos adicionales distintos de los elementos enumerados.

20 El término "y/o" cuando se usa en una lista de dos o más elementos, significa que uno cualquiera de los elementos enumerados puede emplearse por sí mismo o en combinación con uno cualquiera o más de los elementos enumerados. Por ejemplo, se pretende que la expresión "A y/o B" signifique uno o ambos de A y B, es decir, A solo, B solo o A y B en combinación. Se pretende que la expresión "A, B y/o C" signifique A solo, B solo, C solo, A y B en combinación, A y C en combinación, B y C en combinación o A, B y C en combinación.

25 Cuando se describen intervalos de valores, y se usa la notación "de n_1 a n_2 o "entre n_1 y n_2 ", en la que n_1 y n_2 son los números, entonces a menos que se especifique lo contrario, esta notación pretende incluir los propios números y el intervalo entre ellos. Este intervalo puede ser integral o continuo entre e incluyendo los valores finales. A modo de ejemplo, el intervalo "de 2 a 6 carbonos" pretende incluir dos, tres, cuatro, cinco y seis carbonos, ya que los carbonos vienen en unidades enteras. Compare, a modo de ejemplo, el intervalo "de 1 a 3 μM (micromolar)", que pretende incluir 1 μM , 3 μM , y todo entre medias de cualquier número de cifras significativas (p. ej., 1.255 μM , 2.1 μM , 2.9999 μM , etc.).

30 La expresión "alrededor de", como se usa aquí, tiene la finalidad de calificar los valores numéricos que modifica, denotando dicho valor como variable dentro de un margen de error. Cuando no se menciona ningún margen de error particular, tal como una desviación típica de un valor medio dado en un gráfico o tabla de datos, se debe entender que la expresión "alrededor de" significa ese intervalo que incluiría el valor mencionado y el intervalo que se incluiría redondeando hacia arriba o hacia abajo a ese valor también, teniendo en cuenta cifras significativas.

35 El término "acilo", como se usa aquí, solo o en combinación, se refiere a un carbonilo unido a un alquenilo, alquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterociclo o cualquier otro resto en el que el átomo unido al carbonilo es carbono. Un grupo "acetilo" se refiere a un grupo $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$. Un grupo "alquilcarbonilo" o "alcanoilo" se refiere a un grupo alquilo unido al resto molecular precursor por medio de un grupo carbonilo. Los ejemplos de tales grupos incluyen metilcarbonilo y etilcarbonilo. Los ejemplos de grupos acilo incluyen formilo, alcanoilo y aroilo.

40 El término "alquenilo", como se usa aquí, solo o en combinación, se refiere a un radical hidrocarbonado de cadena lineal o cadena ramificada que tiene uno o más dobles enlaces y que contiene de 2 a 20 átomos de carbono. En ciertas realizaciones de la descripción, dicho alquenilo comprenderá de 2 a 6 átomos de carbono. El término "alquenileno" se refiere a un sistema de doble enlace carbono-carbono unido en dos o más posiciones tal como etenileno $[(\text{CH}=\text{CH})_2]$. Los ejemplos de radicales alquenilo adecuados incluyen etenilo, propenilo, 2-metilpropenilo, 1,4-butadienilo y similares. A menos que se especifique lo contrario, el término "alquenilo" puede incluir grupos "alquenileno".

45 El término "alcoxi", como se usa aquí, solo o en combinación, se refiere a un radical éter alquílico, en el que el término alquilo es como se define a continuación. Los ejemplos de radicales éter alquílico adecuados incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, iso-butoxi, sec-butoxi, terc-butoxi y similares.

50 El término "alquilo", como se usa aquí, solo o en combinación, se refiere a un radical alquilo de cadena lineal o cadena ramificada que contiene de 1 a 20 átomos de carbono. En ciertas realizaciones de la descripción, dicho alquilo comprenderá de 1 a 10 átomos de carbono. En realizaciones adicionales de la descripción, dicho alquilo comprenderá de 1 a 8 átomos de carbono. Los grupos alquilo pueden estar opcionalmente sustituidos como se define aquí. Los

- ejemplos de radicales alquilo incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, iso-amilo, hexilo, octilo, nonilo y similares. El término "alquileno", como se usa aquí, solo o en combinación, se refiere a un grupo alifático saturado derivado de un hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada unido en dos o más posiciones, tal como metileno (-CH₂-) y etileno (-CH₂CH₂-). A menos que se especifique lo contrario, el término "alquilo" puede incluir grupos "alquileno".
- 5 El término "alquilamino", como se usa aquí, solo o en combinación, se refiere a un grupo alquilo unido al resto molecular base por medio de un grupo amino. Los grupos alquilamino adecuados pueden estar mono- o di-alquilados, formando grupos tales como, por ejemplo, N-metilamino, N-ethylamino, N,N-dimetilamino, N,N-ethylmetilamino y similares.
- 10 El término "alquilideno", como se usa aquí, solo o en combinación, se refiere a un grupo alquenilo en el que un átomo de carbono del doble enlace carbono-carbono pertenece al resto al que está unido el grupo alquenilo.
- El término "alquiltio", como se usa aquí, solo o en combinación, se refiere a un radical alquiltioéter (R-S-) en el que el término alquilo es como se define anteriormente y en el que el azufre puede estar oxidado de manera sencilla o doble. Los ejemplos de radicales alquiltioéter adecuados incluyen metiltio, etiltio, n-propiltio, isopropiltio, n-butiltio, iso-butiltio, sec-butiltio, terc-butiltio, metanosulfonilo, etanosulfinilo y similares.
- 15 15 El término "alquinilo", como se usa aquí, solo o en combinación, se refiere a un radical hidrocarbonado de cadena lineal o cadena ramificada que tiene uno o más triples enlaces y que contiene de 2 a 20 átomos de carbono. En ciertas realizaciones de la descripción, dicho alquinilo comprende de 2 a 6 átomos de carbono. En realizaciones adicionales de la descripción, dicho alquinilo comprende de 2 a 4 átomos de carbono. El término "alquinileno" se refiere a un triple enlace carbono-carbono unido en dos posiciones tales como etinileno (-C:::C-, -C≡C-). Los ejemplos de radicales alquinilo incluyen etinilo, propinilo, hidroxipropinilo, butin-1-ilo, butin-2-ilo, pentin-1-ilo, 3-metilbutin-1-ilo, hexin-2-ilo, y similares. A menos que se especifique lo contrario, el término "alquinilo" puede incluir grupos "alquinileno".
- 20 25 Los términos "amido", "carboxamido" y "carbamoilo", como se usan aquí, solos o en combinación, se refieren a un grupo amino como se describe a continuación unido al resto molecular base por medio de un grupo carbonilo, o viceversa. El término "C-amido", como se usa aquí, solo o en combinación, se refiere a un grupo -C(O)N(RR') con R y R' como se define aquí o como se define por los grupos "R" específicamente enumerados designados. El término "N-amido", como se usa aquí, solo o en combinación, se refiere a un grupo RC(O)N(R')-, con R y R' como se define aquí o como se define por los grupos "R" específicamente enumerados designados. El término acilamino, tal como se usa aquí, solo o en combinación, comprende un grupo acilo unido al resto base por medio de un grupo amino. Un ejemplo de un grupo acilamino es acetilamino (CH₃C(O)NH-).
- 30 35 El término "amino", como se usa aquí, solo o en combinación, se refiere a -NRR', en la que R y R' se escogen independientemente de hidrógeno, alquilo, acilo, heteroalquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterocicloalquilo, cualquiera de los cuales puede estar a su vez opcionalmente sustituido. Adicionalmente, R y R' pueden combinarse para formar heterocicloalquilo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido.
- 35 40 El término "arilo", como se usa aquí, solo o en combinación, significa un sistema aromático carbocíclico que contiene uno, dos o tres anillos en el que dichos sistemas de anillos policíclicos están condensados entre sí. El término "arilo" incluye grupos aromáticos tales como fenilo, naftilo, antracenilo y fenantrilo.
- El término "arilalquenilo" o "aralquenilo", como se usa aquí, solo o en combinación, se refiere a un grupo arilo unido al resto molecular base por medio de un grupo alquenilo.
- 40 45 El término "arilalcoxi" o "aralcoxi", como se usa aquí, solo o en combinación, se refiere a un grupo arilo unido al resto molecular base por medio de un grupo alcoxi.
- El término "arilalquilo" o "aralquilo", como se usa aquí, solo o en combinación, se refiere a un grupo arilo unido al resto molecular base por medio de un grupo alquilo.
- 45 50 El término "arilalquinilo" o "aralquinilo", como se usa aquí, solo o en combinación, se refiere a un grupo arilo unido al resto molecular base por medio de un grupo alquinilo.
- El término arilalcanoílo o aralcanoílo o aroílo, tal como se usa aquí, solo o en combinación, se refiere a un radical acilo derivado de un ácido alcanocarboxílico sustituido con arilo tal como benzoílo, naftoílo, fenilacetilo, 3-fenilpropionilo (hidrocinamоílo), 4-fenilbutirilo, (2-naftil)acetilo, 4-clorohidrocinamоílo y similares.
- El término ariloxi, tal como se usa aquí, solo o en combinación, se refiere a un grupo arilo unido al resto molecular base por medio de un oxi.
- 50 Los términos "benzo" y "benz", como se usan aquí, solos o en combinación, se refieren al radical divalente C₆H₄= derivado de benceno. Los ejemplos incluyen benzotiofeno y bencimidazol.
- El término "carbamato", como se usa aquí, solo o en combinación, se refiere a un éster de ácido carbámico (-NHCOO-) que puede estar unido al resto molecular base desde el extremo de nitrógeno o ácido, y que puede estar opcionalmente sustituido como se define aquí.

El término "O-carbamilo", como se usa aquí, solo o en combinación, se refiere a un grupo $-\text{OC(O)NRR}'$, con R y R' como se define aquí.

El término "N-carbamilo", como se usa aquí, solo o en combinación, se refiere a un grupo $\text{ROC(O)NR}'$, con R y R' como se definen aquí.

5 El término carbonilo, como se usa aquí, cuando solo incluye formilo $[-\text{C(O)H}]$ y en combinación es un grupo $-\text{C(O)}-$.

El término "carboxilo" o "carboxi", como se usa aquí, se refiere a $-\text{C(O)OH}$ o el anión "carboxilato" correspondiente, tal como está en una sal de ácido carboxílico. Un grupo "O-carboxi" se refiere a un grupo $\text{RC(O)O}-$, en la que R es como se define aquí. Un grupo "C-carboxi" se refiere a grupos $-\text{C(O)OR}$ en la que R es como se define aquí.

El término "ciano", como se usa aquí, solo o en combinación, se refiere a $-\text{CN}$.

10 El término "cicloalquilo", o, alternativamente, "carbociclo", como se usa aquí, solo o en combinación, se refiere a un grupo alquilo monocíclico, bicíclico o tricíclico saturado o parcialmente saturado en el que cada resto cíclico contiene miembros de anillo de 3 a 12 átomos de carbono y que puede ser opcionalmente un sistema de anillo benzocondensado que está opcionalmente sustituido como se define aquí. En ciertas realizaciones de la descripción, dicho cicloalquilo comprenderá de 5 a 7 átomos de carbono. Los ejemplos de tales grupos cicloalquilo incluyen

15 ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, tetrahidronaftilo, indanilo, octahidronaftilo, 2,3-dihidro-1H-indenilo, adamantilo y similares. "Bicíclico" y "tricíclico" como se usa aquí pretenden incluir tanto sistemas de anillos condensados, tales como decahidronaftaleno, octahidronaftaleno, como el tipo multicíclico (multiconcentrado) saturado o parcialmente insaturado. El último tipo de isómero se ejemplifica en general mediante biciclo[1,1,1]pentano alcanfor, adamantano y biciclo[3,2,1]octano.

20 El término "éster", como se usa aquí, solo o en combinación, se refiere a un grupo carboxi que une dos restos unidos a átomos de carbono.

El término "éter", como se usa aquí, solo o en combinación, se refiere a un grupo oxi que une dos restos unidos a átomos de carbono.

El término "halo" o "halógeno", como se usa aquí, solo o en combinación, se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo.

25 El término "haloalcoxi", como se usa aquí, solo o en combinación, se refiere a un grupo haloalquilo unido al resto molecular base por medio de un átomo de oxígeno.

El término "haloalquilo", como se usa aquí, solo o en combinación, se refiere a un radical alquilo que tiene el significado como se define anteriormente en el que uno o más hidrógenos están reemplazados por un halógeno. Específicamente se incluyen radicales monohaloalquilo, dihaloalquilo y polihaloalquilo. Un radical monohaloalquilo, por ejemplo, puede

30 tener un átomo de yodo, bromo, cloro o flúor dentro del radical. Los radicales dihalo y polihaloalquilo pueden tener dos o más de los mismos átomos de halógeno o una combinación de diferentes radicales halógeno. Los ejemplos de radicales haloalquilo incluyen fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorometilo, dichlorometilo, triclorometilo, pentafluoroetilo, heptafluoropropilo, difluoroclorometilo, diclorofluorometilo, difluoroetilo, difluoropropilo, dicloroetilo y dichloropropilo. "Haloalquileno" se refiere a un grupo haloalquilo unido en dos o más posiciones. Los ejemplos incluyen

35 fluorometileno ($-\text{CFH}-$), difluorometileno ($-\text{CF}_2-$), clorometileno ($-\text{CHCl}-$) y similares.

El término "heteroalquilo", como se usa aquí, solo o en combinación, se refiere a una cadena lineal o ramificada estable, o combinaciones de las mismas, completamente saturada o que contiene de 1 a 3 grados de insaturación, que consiste en el número indicado de átomos de carbono y de uno a tres heteroátomos escogidos de N, O y S, y en el que los átomos de N y S pueden estar opcionalmente oxidados y el heteroátomo de N puede estar opcionalmente cuaternizado. El(Los) heteroátomo(s) puede(n) estar situado(s) en cualquier posición interior del grupo heteroalquilo. Hasta dos heteroátomos pueden ser consecutivos, tal como, por ejemplo, $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{OCH}_3$.

El término "heteroarilo", como se usa aquí, solo o en combinación, se refiere a un anillo heteromonocíclico insaturado de 3 a 15 miembros, o un sistema de anillos monocíclico, bicíclico o tricíclico condensado en el que al menos uno de los anillos condensados es aromático, que contiene al menos un átomo escogido de N, O y S. En ciertas realizaciones

45 de la descripción, dicho heteroarilo comprenderá de 1 a 4 heteroátomos como miembros de anillo. En realizaciones adicionales de la descripción, dicho heteroarilo comprenderá de 1 a 2 heteroátomos como miembros del anillo. En ciertas realizaciones de la descripción, dicho heteroarilo comprenderá de 5 a 7 átomos. El término también comprende grupos policíclicos condensados en el que los anillos heterocíclicos están condensados con anillos arilo, en el que los anillos heteroarilo están condensados con otros anillos heteroarilo, en el que los anillos heteroarilo están condensados con anillos heterocicloalquilo, o en el que los anillos heteroarilo están condensados con anillos cicloalquilo. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen pirrolilo, pirrolinilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazolilo, piranilo, furilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, indolilo, isoindolilo, indolizinilo, bencimidazolilo, quinolilo, isoquinolilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, indazolilo, benzotriazolilo, benzodioxolilo, benzopiranilo, benzoxazolilo, benzoxadiazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzofurilo, benzotienilo, cromonilo, cumarinilo, benzopiranilo, tetrahidroquinolinilo, tetrazolopiridazinilo, tetrahidroisoquinolinilo,

tienopiridinilo, furopiridinilo, pirrolopiridinilo y similares. Los grupos heterocíclicos tricíclicos ejemplares incluyen carbazolilo, benzidolilo, fenantrolinilo, dibenzofuranilo, acridinilo, fenantridinilo, xantenilo y similares.

Los términos "heterocicloalquilo" e, indistintamente, "heterociclo", como se usa aquí, solos o en combinación, se refieren cada uno a un grupo heterocíclico monocíclico, bicíclico o tricíclico saturado, parcialmente insaturado o

5 completamente insaturado (pero no aromático) que contiene al menos un heteroátomo como miembro del anillo, en los que cada uno de dichos heteroátomos puede escogerse independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En ciertas realizaciones de la descripción, dicho heterocicloalquilo comprenderá de 1 a 4 heteroátomos como miembros del anillo. En realizaciones adicionales de la descripción, dicho heterocicloalquilo comprenderá de 1 a 2 heteroátomos como miembros del anillo. En ciertas realizaciones de la descripción, dicho heterocicloalquilo comprenderá de 3 a 8 10 miembros de anillo en cada anillo. En realizaciones adicionales de la descripción, dicho heterocicloalquilo comprenderá de 3 a 7 miembros de anillo en cada anillo. En otras realizaciones adicionales de la descripción, dicho heterocicloalquilo comprenderá de 5 a 6 miembros de anillo en cada anillo. "Heterocicloalquilo" y "heterociclo" pretenden incluir sulfonas, 15 sulfóxidos, N-óxidos de miembros de anillo de nitrógeno terciario y sistemas de anillo carbocíclico condensado y benzocondensado; adicionalmente, ambos términos también incluyen sistemas en los que un anillo heterociclo está condensado con un grupo arilo, como se define aquí, o un grupo heterociclo adicional. Los ejemplos de grupos 20 heterociclo incluyen aziridinilo, azetidinilo, 1,3-benzodioxolilo, dihidroisoindolilo, dihidroisoquinolinilo, dihidrocinnolinilo, dihidrobenzodioxinilo, dihidro[1,3]oxazolo[4,5-b]piridinilo, benzotiazolilo, dihidroindolilo, dihidropiridinilo, 1,3-dioxanilo, 1,4-dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, isoindolinilo, morfolinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, tetrahidropiridinilo, piperidinilo, tiomorfolinilo y similares. Los grupos heterociclo pueden estar opcionalmente sustituidos a menos que se prohíba específicamente.

El término "hidrazinilo", como se usa aquí, solo o en combinación, se refiere a dos grupos amino unidos por un enlace sencillo, es decir, -N-N-.

El término "hidroxi", como se usa aquí, solo o en combinación, se refiere a -OH.

25 El término "hidroxialquilo", como se usa aquí, solo o en combinación, se refiere a un grupo hidroxi unido al resto molecular base por medio de un grupo alquilo.

El término "imino", como se usa aquí, solo o en combinación, se refiere a =N-.

El término "iminohidroxi", como se usa aquí, solo o en combinación, se refiere a =N(OH) y =N-O-.

La expresión "en la cadena principal" se refiere a la cadena contigua o adyacente más larga de átomos de carbono que comienza en el punto de unión de un grupo a los compuestos de una cualquiera de las fórmulas descritas aquí.

30 El término "isocianato" se refiere a un grupo -NCO.

El término "isotiocianato" se refiere a un grupo -NCS.

La expresión "cadena lineal de átomos" se refiere a la cadena lineal más larga de átomos seleccionados independientemente de carbono, nitrógeno, oxígeno y azufre.

35 El término "inferior", como se usa aquí, solo o en una combinación, cuando no se define específicamente de otro modo, significa que contiene de 1 a e inclusive 6 átomos de carbono (es decir, alquilo de C1-C6).

La expresión "arilo inferior", como se usa aquí, sola o en combinación, significa fenilo o naftilo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido como se estipula.

40 La expresión "heteroarilo inferior", como se usa aquí, sola o en combinación, significa 1) heteroarilo monocíclico que comprende cinco o seis miembros de anillo, de los cuales entre uno y cuatro de dichos miembros pueden ser heteroátomos escogidos de N, O y S, o 2) heteroarilo bicíclico, en el que cada uno de los anillos condensados comprende cinco o seis miembros de anillo, que comprenden entre ellos de uno a cuatro heteroátomos escogidos de N, O y S.

45 La expresión "cicloalquilo inferior", como se usa aquí, sola o en combinación, significa un cicloalquilo monocíclico que tiene entre tres y seis miembros de anillo (es decir, cicloalquilo de C3-C6). Los cicloalquilos inferiores pueden estar insaturados. Los ejemplos de cicloalquilo inferior incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

50 La expresión "heterocicloalquilo inferior", como se usa aquí, sola o en combinación, significa un heterocicloalquilo monocíclico que tiene entre tres y seis miembros de anillo, de los cuales entre uno y cuatro pueden ser heteroátomos escogidos de N, O y S (es decir, heterocicloalquilo de C3-C6). Los ejemplos de heterocicloalquilos inferiores incluyen pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo y morfolinilo. Los heterocicloalquilos inferiores pueden estar insaturados.

La expresión "amino inferior", como se usa aquí, sola o en combinación, se refiere a -NRR', en la que R y R' se escogen independientemente de hidrógeno y alquilo inferior, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido.

El término "mercaptilo", como se usa aquí, solo o en combinación, se refiere a un grupo RS-, en la que R es como se define aquí.

El término "nitro", como se usa aquí, solo o en combinación, se refiere a -NO₂.

Los términos "oxi" u "oxa", como se usan aquí, solos o en combinación, se refieren a -O-.

5 El término "oxo", como se usa aquí, solo o en combinación, se refiere a =O.

El término "perhaloalcoxi" se refiere a un grupo alcoxi en el que todos los átomos de hidrógeno están reemplazados por átomos de halógeno.

El término "perhaloalquilo", como se usa aquí, solo o en combinación, se refiere a un grupo alquilo en el que todos los átomos de hidrógeno están reemplazados por átomos de halógeno.

10 Los términos "sulfonato", "ácido sulfónico" y "sulfónico", como se usan aquí, solos o en combinación, se refieren al grupo -SO₃H y su anión cuando el ácido sulfónico se usa en la formación de sales.

El término sulfanilo, como se usa aquí, solo o en combinación, se refiere a -S-.

El término "sulfinilo", como se usa aquí, solo o en combinación, se refiere a -S(O)-.

El término "sulfonilo", como se usa aquí, solo o en combinación, se refiere a -S(O)2-.

15 El término "N-sulfonamido" se refiere a un grupo RS(O)2NR'- con R y R' como se define aquí.

El término "S-sulfonamido" se refiere a un grupo -S(O)2NRR', con R y R' como se define aquí.

El término sulfonamido incluye tanto grupos N-sulfonamido como S-sulfonamido.

20 Los términos "tia" y "tio", como se usan aquí, solos o en combinación, se refieren a un grupo -S- o un éter en el que el oxígeno se reemplaza por azufre. Los derivados oxidados del grupo tio, a saber sulfinilo y sulfonilo, se incluyen en la definición de tia y tio.

El término "tiol", como se usa aquí, solo o en combinación, se refiere a un grupo -SH.

El término tiocarbonilo, como se usa aquí, cuando solo incluye tioformil-C(S)H y en combinación es un grupo -C(S)-.

El término "N-tiocarbamilo" se refiere a un grupo ROC(S)NR'-, con R y R' como se define aquí.

El término "O-tiocarbamilo" se refiere a un grupo -OC(S)NRR', con R y R' como se define aquí.

25 El término tiocianato se refiere a un grupo -CNS.

El término "trihalometanosulfonamido" se refiere a un grupo X₃CS(O)2NR-, siendo X un halógeno y R como se define aquí.

El término "trihalometanosulfonilo" se refiere a un grupo X₃CS(O)2- en la que X es un halógeno.

El término "trihalometoxi" se refiere a un grupo X₃CO- en la que X es un halógeno.

30 La expresión "sililo trisustituido", como se usa aquí, solo o en combinación, se refiere a un grupo sililo sustituido en sus tres valencias libres con grupos como se enumeran aquí bajo la definición de amino sustituido. Los ejemplos incluyen trimetilsililo, terc-butildimetilsililo, trifenilsililo y similares.

35 Cualquier definición aquí se puede usar en combinación con cualquier otra definición para describir un grupo estructural compuesto. Por convención, el elemento posterior de cualquiera de tales definiciones es el que se une al resto base. Por ejemplo, el grupo alquilamido compuesto representaría un grupo alquilo unido a la molécula base por medio de un grupo amido, y el término alcoxialquilo representaría un grupo alcoxi unido a la molécula base por medio de un grupo alquilo.

Cuando un grupo se define como "nulo", lo que se quiere decir es que dicho grupo está ausente.

40 La expresión "opcionalmente sustituido" significa que el grupo antecedente puede estar sustituido o no sustituido.

Cuando está sustituido, los sustituyentes de un grupo "opcionalmente sustituido" pueden incluir, sin limitación, uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de los siguientes grupos o un conjunto designado particular de grupos, solos o en combinación: alquilo inferior, alquenilo inferior, alquinilo inferior, alcanoílo inferior, heteroalquilo inferior, heterocicloalquilo inferior, haloalquilo inferior, haloalquenilo inferior, haloalquinilo inferior, perhaloalquilo inferior, perhaloalcoxi, cicloalquilo inferior, fenilo, arilo, ariloxi, alcoxi inferior, haloalcoxi inferior, oxo, aciloxi inferior, carbonilo, carboxilo, alquilcarbonilo inferior, carboxiéster inferior, carboxamido inferior, ciano, hidrógeno, halógeno,

hidroxi, amino, alquilamino inferior, arilamino, amido, nitro, tiol, alquiltio inferior, haloalquiltio inferior, ariltio, sulfonato, ácido sulfónico, sililo trisustituido, N3, SH, SCH3, C(O)CH3, CO2CH3, CO2H, piridinilo, tiofeno, furanilo, carbamato inferior y urea inferior. Cuando sea estructuralmente factible, dos sustituyentes pueden estar unidos entre sí para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico condensado de cinco, seis o siete miembros que consiste en de cero a tres heteroátomos, por ejemplo, formando metilendioxi o etilendioxi. Un grupo opcionalmente sustituido puede estar sin sustituir (p. ej., -CH2CH3), completamente sustituido (p. ej., -CF2CF3), monosustituido (p. ej., -CH2CH2F) o sustituido entre completamente sustituido y monosustituido (p. ej., -CH2CF3). Cuando se mencionan sustituyentes sin cualificación en cuanto a sustitución, se incluyen formas tanto sustituidas como no sustituidas. Cuando un sustituyente se califica como "sustituido", se pretende específicamente la forma sustituida. Adicionalmente, se pueden definir diferentes conjuntos de sustituyentes opcionales para un resto particular según sea necesario; en estos casos, la sustitución opcional será como se define, a menudo inmediatamente después de la frase, "opcionalmente sustituido con".

El término R o el término R', que aparece por sí mismo y sin una designación numérica, a menos que se defina lo contrario, se refiere a un resto escogido de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, heteroalquilo, arilo, heteroarilo y heterocicloalquilo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido. Debe entenderse que dichos grupos R y R' están opcionalmente sustituidos como se define aquí. Tanto si un grupo R tiene una designación numérica como si no, cada grupo R, incluyendo R, R' y Rn en la que n = (1, 2, 3,..n), se debe entender que cada sustituyente, y cada término es independiente de otros en términos de selección de un grupo. Si cualquier variable, sustituyente o término (p. ej., arilo, heterociclo, R, etc.) aparece más de una vez en una fórmula o estructura genérica, su definición en cada aparición es independiente de la definición en cualquier otra aparición. Los expertos en la técnica reconocerán además que ciertos grupos pueden unirse a una molécula base o pueden ocupar una posición en una cadena de elementos desde cualquier extremo tal como se escribe. Por ejemplo, un grupo asimétrico tal como -C(O)N(R)- puede estar unido al resto precursor en el carbono o el nitrógeno.

Existen centros asimétricos en los compuestos descritos aquí. Estos centros se designan por los símbolos "R" o "S", dependiendo de la configuración de los sustituyentes alrededor del átomo de carbono quiral. Debe entenderse que la invención incluye todas las formas isoméricas estereoquímicas, incluyendo formas diastereómeras, enantiómeras y epímeras, así como isómeros d e isómeros l, y mezclas de los mismos. Los estereoisómeros individuales de los compuestos pueden prepararse sintéticamente a partir de materiales de partida disponibles en el mercado que contienen centros quirales o mediante la preparación de mezclas de productos enantiómeros seguido de separación tal como conversión a una mezcla de diastereómeros seguido de separación o recristalización, técnicas cromatográficas, separación directa de enantiómeros en columnas cromatográficas quirales o cualquier otro método apropiado conocido en la técnica. Los compuestos de partida de estereoquímica particular están disponibles comercialmente o pueden prepararse y resolverse mediante técnicas conocidas en la técnica. Adicionalmente, los compuestos descritos aquí pueden existir como isómeros geométricos. La presente invención incluye todos los isómeros cis, trans, sin, anti, entgegen (E) y zusamen (Z), así como las mezclas apropiadas de los mismos. Adicionalmente, los compuestos pueden existir como tautómeros; todos los isómeros tautoméricos se proporcionan por esta invención. Adicionalmente, los compuestos descritos aquí pueden existir en formas no solvatadas, así como solvatadas con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol y similares. En general, las formas solvatadas se consideran equivalentes a las formas no solvatadas.

El término "enlace" se refiere a una unión covalente entre dos átomos, o dos restos cuando los átomos unidos por el enlace se consideran parte de una subestructura más grande. Un enlace puede ser simple, doble o triple a menos que se especifique lo contrario. Una línea discontinua entre dos átomos en un dibujo de una molécula indica que un enlace adicional puede estar presente o ausente en esa posición.

El término "enfermedad", como se usa aquí, pretende ser generalmente sinónimo, y se usa indistintamente con los términos "trastorno", "síndrome" y "afección" (como en la afección médica), por el hecho de que todos reflejan una afección anormal del cuerpo humano o animal o de una de sus partes que perjudica el funcionamiento normal, se manifiesta típicamente distinguiendo signos y síntomas, y hace que el ser humano o animal tenga una duración o calidad de vida reducida.

La expresión "terapia de combinación" significa la administración de dos o más agentes terapéuticos para tratar una afección o trastorno terapéutico descrito en la presente descripción. Tal administración incluye la coadministración de estos agentes terapéuticos de una manera sustancialmente simultánea, tal como en una sola cápsula que tiene una relación fija de ingredientes activos o en múltiples cápsulas separadas para cada ingrediente activo. Además, tal administración también incluye el uso de cada tipo de agente terapéutico de una manera secuencial. En cualquier caso, el régimen de tratamiento proporcionará efectos beneficiosos de la combinación de fármacos en el tratamiento de las afecciones o trastornos descritos aquí.

La expresión "inhibidor de MCT4" se usa aquí para referirse a un compuesto que muestra una IC50 con respecto a la actividad de MCT4 de no más de alrededor de 100 μ M y más típicamente no más de alrededor de 50 μ M, como se mide en el ensayo enzimático de MCT4 descrito en general aquí más adelante. La IC50 es la concentración de inhibidor que reduce la actividad de una enzima (por ejemplo, MCT4) hasta la mitad del nivel máximo. Se ha descubierto que ciertos compuestos descritos aquí presentan inhibición contra MCT4. En ciertas realizaciones de la descripción, los compuestos exhibirán una IC50 con respecto a MCT4 de no más de alrededor de 10 μ M; en realizaciones adicionales

de la descripción, los compuestos exhibirán una IC₅₀ con respecto a MCT4 de no más de alrededor de 5 μ M; en realizaciones adicionales de la descripción, los compuestos exhibirán una IC₅₀ con respecto a MCT4 de no más de alrededor 1 μ M; en realizaciones más adicionales de la descripción, los compuestos exhibirán una IC₅₀ con respecto a MCT4 de no más de alrededor de 200 nM, como se mide en el ensayo de unión a MCT4 descrito aquí.

5 La frase "terapéuticamente efectivo" pretende calificar la cantidad de principios activos usados en el tratamiento de una enfermedad o trastorno o en la realización de un criterio de valoración.

La expresión "terapéuticamente aceptable" se refiere a aquellos compuestos (o sales, profármacos, tautómeros, formas de ion híbrido, etc.) que son adecuados para su uso en contacto con los tejidos de pacientes sin toxicidad, irritación y respuesta alérgica indebidas, son acordes con una relación beneficio/riesgo razonable y son efectivos para su uso previsto.

10 Como se usa aquí, la referencia al "tratamiento" de un paciente pretende incluir profilaxis. El tratamiento también puede ser de naturaleza preventiva, es decir, puede incluir la prevención de la enfermedad. La prevención de una enfermedad puede implicar la protección completa de la enfermedad, por ejemplo, como en el caso de la prevención de la infección con un patógeno, o puede implicar la prevención de la progresión de la enfermedad. Por ejemplo, la prevención de una enfermedad puede no significar el fin completo de cualquier efecto relacionado con las enfermedades a cualquier nivel, sino que en su lugar puede significar la prevención de los síntomas de una enfermedad a un nivel clínicamente significativo o detectable. La prevención de enfermedades también puede significar la prevención de la progresión de una enfermedad a una etapa posterior de la enfermedad.

15 20 El término "paciente" es generalmente sinónimo del término "sujeto" e incluye todos los mamíferos incluyendo seres humanos. Los ejemplos de pacientes incluyen seres humanos, ganado tal como vacas, cabras, ovejas, cerdos y conejos, y animales de compañía tales como perros, gatos, conejos y caballos. Preferiblemente, el paciente es un ser humano.

25 El término "profármaco" se refiere a un compuesto que se vuelve más activo *in vivo*. Ciertos compuestos descritos aquí también pueden existir como profármacos, como se describe en *Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism: Chemistry, Biochemistry, and Enzymology* (Testa, Bernard and Mayer, Joachim M. Wiley-VHCA, Zurich, Suiza 2003).

30 35 40 Los profármacos de los compuestos descritos aquí son formas estructuralmente modificadas del compuesto que experimentan fácilmente cambios químicos en condiciones fisiológicas para proporcionar el compuesto. Adicionalmente, los profármacos pueden convertirse en el compuesto por métodos químicos o bioquímicos en un entorno *ex vivo*. Por ejemplo, los profármacos se pueden convertir lentamente en un compuesto cuando se colocan en un depósito de parche transdérmico con una enzima o reactivo químico adecuado. Los profármacos son a menudo útiles porque, en algunas situaciones, pueden ser más fáciles de administrar que el compuesto, o fármaco base. Pueden, por ejemplo, estar biodisponibles por administración oral mientras que el fármaco base no lo está. El profármaco también puede tener una solubilidad mejorada en composiciones farmacéuticas sobre el fármaco base. Se conoce en la técnica una amplia variedad de derivados profármaco, tales como los que dependen de la escisión hidrolítica o la activación oxidativa del profármaco. Un ejemplo, sin limitación, de un profármaco sería un compuesto que se administra en forma de éster (el "profármaco"), pero después se hidroliza metabólicamente al ácido carboxílico, la entidad activa. Los ejemplos adicionales incluyen derivados peptídicos de un compuesto.

45 50 55 Los compuestos descritos aquí pueden existir como sales terapéuticamente aceptables. La presente invención incluye compuestos enumerados anteriormente en forma de sales, incluyendo sales de adición de ácido. Las sales adecuadas incluyen las formadas con ácidos tanto orgánicos como inorgánicos. Tales sales de adición de ácido serán normalmente farmacéuticamente aceptables. Sin embargo, las sales de sales no farmacéuticamente aceptables pueden ser de utilidad en la preparación y purificación del compuesto en cuestión. También pueden formarse sales de adición de base y ser farmacéuticamente aceptables. Para una discusión más completa de la preparación y selección de sales, véase *Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use* (Stahl, P. Heinrich. Wiley-VCHA, Zurich, Suiza, 2002).

55 La expresión "sal terapéuticamente aceptable", como se usa aquí, representa sales o formas de ion híbrido de los compuestos descritos aquí que son solubles o dispersables en agua o aceite y terapéuticamente aceptables como se define aquí. Las sales pueden prepararse durante el aislamiento y purificación final de los compuestos o por separado haciendo reaccionar el compuesto apropiado en forma de la base libre con un ácido adecuado. Las sales de adición de ácido representativas incluyen acetato, adipato, alginato, L-ascorbato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato (besilato), bisulfato, butirato, canforato, canforsulfonato, citrato, digluconato, formato, fumarato, gentisato, glutarato, glicerofosfato, glicolato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hipurato, hidrocloruro, hidrobromuro, hidroyoduro, 2-hidroxietansulfonato (isetonato), lactato, maleato, malonato, DL-mandelato, mesitilensulfonato, metanosulfonato, naftilensulfonato, nicotinato, 2-naftalenosulfonato, oxalato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfonato, picrato, pivalato, propionato, piroglutamato, succinato, sulfonato, tartrato, L-tartrato, tricloroacetato, trifluoroacetato, fosfato, glutamato, bicarbonato, para-toluenosulfonato (p-tosilato) y undecanoato. Además, los grupos básicos en los compuestos descritos aquí pueden cuaternizarse con cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo; sulfatos, bromuros y yoduros de dimetilo, dietilo, dibutilo y diamilo; cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearyl; y bromuros de bencilo y fenetilo. Los ejemplos de ácidos que pueden emplearse para formar sales de adición terapéuticamente aceptables incluyen ácidos inorgánicos tales como clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico y fosfórico, y ácidos orgánicos tales como oxálico, maleico, succínico y cítrico. Las sales también pueden formarse

mediante coordinación de los compuestos con un metal alcalino o un ion alcalinotérreo. Por consiguiente, la presente invención contempla sales de sodio, potasio, magnesio y calcio de los compuestos descritos aquí, y similares.

Las sales de adición básicas pueden prepararse durante el aislamiento y purificación final de los compuestos haciendo reaccionar un grupo carboxi con una base adecuada tal como el hidróxido, carbonato o bicarbonato de un catión metálico o con amoniaco o una amina orgánica primaria, secundaria o terciaria. Los cationes de sales terapéuticamente aceptables incluyen litio, sodio, potasio, calcio, magnesio y aluminio, así como cationes de amina cuaternaria no tóxicos tales como amonio, tetrametilamonio, tetraetilamonio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, trietilamina, dietilamina, etilamina, tributilamina, piridina, N,N-dimetilanilina, N-metilpiperidina, N-metilmorfolina, diciclohexilamina, procaína, dibencilamina, N,N-dibencilfenetilamina, 1-efenamina y N,N'-dibenciletilendiamina. Otras 5 aminas orgánicas representativas útiles para la formación de sales de adición de base incluyen etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperidina y piperazina.

Aunque puede ser posible que los compuestos de la presente invención se administren como el producto químico en bruto, también es posible presentarlos como una formulación farmacéutica. Por consiguiente, aquí se proporcionan 10 formulaciones farmacéuticas que comprenden uno o más de ciertos compuestos descritos aquí, o una o más sales, ésteres, profármacos, amidas o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, junto con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables de los mismos y opcionalmente uno o más de otros ingredientes terapéuticos. El(Los) vehículo(s) debe(n) ser "aceptable(s)" en el sentido de ser compatible(s) con los otros ingredientes de la formulación y no perjudicial(es) para el receptor de la misma. La formulación apropiada depende de la vía de administración elegida. Cualquiera de las técnicas, vehículos y excipientes bien conocidos se puede usar como adecuado y como se entiende en la técnica. Las composiciones farmacéuticas descritas aquí pueden fabricarse de cualquier manera conocida en la técnica, p. ej., por medio de procedimientos convencionales de mezcla, disolución, granulación, 15 preparación de grageas, levigación, emulsión, encapsulación, atrapamiento o compresión.

Las formulaciones incluyen las adecuadas para administración oral, parenteral (incluyendo subcutánea, intradérmica, 20 intramuscular, intravenosa, intraarticular e intramedular), intraperitoneal, transmucosa, transdérmica, rectal y tópica (incluyendo dérmica, bucal, sublingual e intraocular), aunque la vía más adecuada puede depender, por ejemplo, de la afección y trastorno del receptor. Las formulaciones pueden presentarse convenientemente en forma de dosificación 25 unitaria y pueden prepararse mediante cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica farmacéutica. Típicamente, estos métodos incluyen la etapa de asociar un compuesto de la presente invención o una sal, éster, amida, profármaco o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo ("ingrediente activo") con el vehículo que 30 constituye uno o más ingredientes accesorios. En general, las formulaciones se preparan asociando uniforme e íntimamente el ingrediente activo con vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos o ambos y después, si es necesario, dando forma al producto según la formulación deseada.

Las formulaciones de los compuestos descritos aquí adecuadas para administración oral pueden presentarse como unidades discretas tales como cápsulas, sellos o comprimidos que contienen cada uno una cantidad predeterminada 35 del ingrediente activo; como un polvo o gránulos; como una disolución o una suspensión en un líquido acuoso o un líquido no acuoso; o como una emulsión líquida de aceite en agua o una emulsión líquida de agua en aceite. El ingrediente activo también puede presentarse como un bolo, electuario o pasta.

Las preparaciones farmacéuticas que pueden usarse por vía oral incluyen comprimidos, cápsulas duras hechas de gelatina, así como cápsulas blandas selladas hechas de gelatina y un plastificante, tal como glicerol o sorbitol. Los 40 comprimidos se pueden preparar por compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Los comprimidos por compresión pueden prepararse comprimiendo en una máquina adecuada el ingrediente activo en una forma fluida tal como un polvo o gránulos, opcionalmente mezclados con aglutinantes, diluyentes inertes, o agentes lubricantes, tensioactivos o dispersantes. Los comprimidos moldeados pueden prepararse moldeando en una máquina adecuada una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte. Los comprimidos 45 pueden revestirse o ranurarse opcionalmente y pueden formularse para proporcionar una liberación lenta o controlada del principio activo en los mismos. Todas las formulaciones para administración oral deben estar en dosificaciones adecuadas para tal administración. Las cápsulas duras pueden contener los ingredientes activos mezclados con cargas tales como lactosa, aglutinantes tales como almidones y/o lubricantes tales como talco o estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizantes. En cápsulas blandas, los compuestos activos pueden disolverse o suspenderse en 50 líquidos adecuados, tales como aceites grasos, parafina líquida o polietilenglicoles líquidos. Además, se pueden añadir estabilizantes. Los núcleos de las grageas están provistos de revestimientos adecuados. Para este propósito, se pueden usar disoluciones concentradas de azúcar, que pueden contener opcionalmente goma arábiga, talco, polivinilpirrolidona, gel carbopol, polietilenglicol y/o dióxido de titanio, disoluciones de laca y disolventes orgánicos o mezclas de disolventes adecuados. Se pueden añadir colorantes o pigmentos a los revestimientos de comprimidos o grageas para identificación o para caracterizar diferentes combinaciones de dosis de compuesto activo.

Los compuestos pueden formularse para administración parenteral por inyección, por ejemplo, por inyección en bolo o infusión continua. Las formulaciones para inyección pueden presentarse en forma de dosificación unitaria, p. ej., en ampollas o en recipientes multidosis, con un conservante añadido. Las composiciones pueden adoptar formas tales como suspensiones, disoluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilización y/o dispersión. Las formulaciones pueden presentarse 60 en recipientes de dosis unitaria o multidosis, por ejemplo, ampollas y viales sellados, y pueden almacenarse en forma

de polvo o en un estado secado por congelación (liofilizado) que requiere sólo la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo, disolución salina o agua estéril libre de pirógenos, inmediatamente antes de su uso. Las disoluciones y suspensiones para inyección extemporánea pueden prepararse a partir de polvos estériles, gránulos y comprimidos del tipo descrito anteriormente.

5 Las formulaciones para administración parenteral incluyen disoluciones inyectables estériles acuosas y no acuosas (oleosas) de los compuestos activos que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que vuelven la formulación isotónica con la sangre del receptor deseado; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes. Los disolventes o vehículos lipófilos adecuados incluyen aceites grasos tales como aceite de sésamo, o ésteres de ácidos grasos sintéticos, tales como oleato de etilo o triglicéridos, o liposomas. Las suspensiones acuosas para inyección pueden contener sustancias que aumentan la viscosidad de la suspensión, tales como carboximetilcelulosa de sodio, sorbitol o dextrano. Opcionalmente, la suspensión también puede contener estabilizantes o agentes adecuados que aumentan la solubilidad de los compuestos para permitir la preparación de disoluciones altamente concentradas.

10 Además de las formulaciones descritas anteriormente, los compuestos también pueden formularse como una preparación de depósito. Tales formulaciones de acción prolongada pueden administrarse por implantación (por ejemplo, por vía subcutánea o intramuscular) o por inyección intramuscular. De este modo, por ejemplo, los compuestos pueden formularse con materiales poliméricos o hidrófobos adecuados (por ejemplo, como una emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico, o como derivados poco solubles, por ejemplo, como una sal poco soluble.

15 20 Para la administración bucal o sublingual, las composiciones pueden tomar la forma de comprimidos, pastillas para chupar, pastillas o geles formulados de manera convencional. Tales composiciones pueden comprender el ingrediente activo en una base saborizada tal como sacarosa o acacia o tragacanto.

25 Los compuestos también pueden formularse en composiciones rectales tales como supositorios o enemas de retención, p. ej., que contienen bases de suppositorio convencionales tales como manteca de cacao, polietilenglicol u otros glicéridos.

30 35 40 Ciertos compuestos descritos aquí pueden administrarse por vía tópica, es decir, por administración no sistémica. Esto incluye la aplicación de un compuesto descrito aquí externamente a la epidermis o la cavidad bucal y la instilación de dicho compuesto en el oído, ojo y nariz, de manera que el compuesto no entre significativamente en el torrente sanguíneo. Por el contrario, la administración sistémica se refiere a la administración oral, intravenosa, intraperitoneal e intramuscular.

45 50 55 Las formulaciones adecuadas para administración tópica incluyen preparaciones líquidas o semiliquidas adecuadas para penetración a través de la piel hasta el sitio de inflamación tales como geles, linimentos, lociones, cremas, pomadas o pastas, y gotas adecuadas para administración al ojo, oído o nariz. El ingrediente activo para administración tópica puede comprender, por ejemplo, de 0.001% a 10% peso/peso (en peso) de la formulación. En ciertas realizaciones de la descripción, el principio activo puede comprender tanto como el 10% peso/peso. En otras realizaciones de la descripción, puede comprender menos del 5% peso/peso. En ciertas realizaciones de la descripción, el principio activo puede comprender de 2% peso/peso a 5% peso/peso. En otras realizaciones de la descripción, puede comprender de 0.1% a 1% peso/peso de la formulación.

50 55 Para la administración por inhalación, los compuestos pueden administrarse convenientemente desde un insuflador, envases presurizados con nebulizador u otros medios convenientes de administración de una pulverización en aerosol. Los envases presurizados pueden comprender un propelador adecuado tal como diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado. En el caso de un aerosol presurizado, la unidad de dosificación puede determinarse proporcionando una válvula para administrar una cantidad medida. Alternativamente, para la administración por inhalación o insuflación, los compuestos según la invención pueden tomar la forma de una composición de polvo seco, por ejemplo, una mezcla en polvo del compuesto y una base de polvo adecuada tal como lactosa o almidón. La composición en polvo puede presentarse en forma de dosificación unitaria, por ejemplo, en cápsulas, cartuchos, gelatina o envases blíster desde los cuales el polvo puede administrarse con la ayuda de un inhalador o insuflador.

50 Las formulaciones de dosificación unitaria preferidas son aquellas que contienen una dosis efectiva, como se menciona aquí a continuación, o una fracción apropiada de la misma, del principio activo.

Debe entenderse que además de los ingredientes particularmente mencionados anteriormente, las formulaciones descritas anteriormente pueden incluir otros agentes convencionales en la técnica teniendo en cuenta el tipo de formulación en cuestión, por ejemplo, los adecuados para administración oral pueden incluir agentes saborizantes.

55 Los compuestos pueden administrarse por vía oral o mediante inyección con una dosis de 0.1 a 500 mg/kg por día. El intervalo de dosis para seres humanos adultos es generalmente de 5 mg a 2 g/día. Los comprimidos u otras formas de presentación proporcionadas en unidades discretas pueden contener convenientemente una cantidad de uno o más compuestos que es efectiva a tal dosificación o como un múltiplo de la misma, por ejemplo, unidades que contienen de 5 mg a 500 mg, normalmente de alrededor de 10 mg a 200 mg.

La cantidad de ingrediente activo que puede combinarse con los materiales portadores para producir una forma de dosificación unitaria variará dependiendo del huésped tratado y del modo particular de administración.

- 5 Los compuestos pueden administrarse de varios modos, p, ej., por vía oral, tópica o mediante inyección. La cantidad precisa de compuesto administrada a un paciente será responsabilidad del médico encargado. El nivel de dosis específico para cualquier paciente particular dependerá de varios factores que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo, las dietas, el tiempo de administración, la vía de administración, la velocidad de excreción, la combinación de fármacos, el trastorno preciso que se está tratando y la gravedad de la indicación o afección que se está tratando. Además, la vía de administración puede variar dependiendo de la afección y su gravedad.
- 10 En ciertos casos, puede ser apropiado administrar al menos uno de los compuestos descritos aquí (o una sal, éster o profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos) en combinación con otro agente terapéutico. A modo de ejemplo solamente, si uno de los efectos secundarios experimentados por un paciente al recibir uno de los compuestos de la presente invención es la hipertensión, entonces puede ser apropiado administrar un agente antihipertensivo en combinación con el agente terapéutico inicial. O, a modo de ejemplo solamente, la efectividad terapéutica de uno de los compuestos descritos aquí puede potenciarse mediante la administración de un adyuvante (es decir, por sí mismo el adyuvante puede tener solamente un beneficio terapéutico mínimo, pero en combinación con otro agente terapéutico, el beneficio terapéutico global para el paciente se potencia). O, a modo de ejemplo solamente, el beneficio experimentado por un paciente puede aumentarse administrando uno de los compuestos descritos aquí con otro agente terapéutico (que también incluye un régimen terapéutico) que también tiene beneficio terapéutico. A modo de ejemplo solamente, en un tratamiento para diabetes que implica la administración de uno de los compuestos descritos aquí, el aumento del beneficio terapéutico puede ser el resultado de proporcionar también al paciente otro agente terapéutico para diabetes. En cualquier caso, independientemente de la enfermedad, trastorno o afección que se esté tratando, el beneficio global experimentado por el paciente puede ser simplemente aditivo de los dos agentes terapéuticos o el paciente puede experimentar un beneficio sinérgico.
- 15 20 25 30
- 20 25 30
- 35
- 40
- 45 50 55
- En este modo, en otro aspecto de la descripción, ciertas realizaciones proporcionan métodos para tratar trastornos mediados por MCT4 en un sujeto humano o animal que necesite dicho tratamiento que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad de un compuesto descrito aquí efectiva para reducir o prevenir dicho trastorno en el sujeto, en combinación con al menos un agente adicional para el tratamiento de dicho trastorno que se conoce en la técnica. En un aspecto relacionado de la descripción, ciertas realizaciones proporcionan composiciones terapéuticas que comprenden al menos un compuesto descrito aquí en combinación con uno o más agentes adicionales para el tratamiento de trastornos mediados por MCT4.
- También se describe aquí un método para tratar un trastorno mediado por un transportador de monocarboxilato MCT4 en un sujeto que lo necesite, que comprende la administración secuencial o co-administración de un compuesto como se describe aquí o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y otro agente terapéutico.
- En ciertas realizaciones de la descripción, el agente terapéutico es un inhibidor de proteína quinasa.
- En ciertas realizaciones de la descripción, el inhibidor de proteína quinasa se escoge de inhibidores de Aurora B, EGFR, PLK-1.
- En ciertas realizaciones de la descripción, el agente terapéutico se escoge de un antimetabolito, inhibidor de bcr-abl, agente que daña el ADN, inhibidor de EGFR, inhibidor estabilizador de microtúbulos, inhibidor de detención mitótica, inhibidor de fase S y un taxano.
- En ciertas realizaciones de la descripción, el agente terapéutico es un agente que daña el ADN escogido de un agente alquilante, antraciclina, agente antimetabolito, agente de reticulación, inhibidor de la replicación del ADN, intercalador, interruptor de microtúbulos, inhibidor de PARP, agente radiomimético, radiosensibilizador, agente de rotura de cadena e inhibidor de topoisomerasa II.
- En ciertas realizaciones de la descripción, el agente terapéutico se escoge de aminoglutetimida, amsacrina, anastrozol, asparaginasa, barasertib, bcg, bicalutamida, bleomicina, buserelina, busulfán, campotecina, capecitabina, carboplatino, carmustina, clorambucilo, cloroquina, cisplatino, cladribina, clodronato, colchicina, ciclofosfamida, ciproterona, citarabina, dacarbazine, dactinomicina, daunorubicina, demetoxiviridina, dicloroacetato, dienestrol, dietilestilbestrol, docetaxel, doxorubicina, epirrubicina, estradiol, estramustina, etopósido, everolimus, exemestano, filgrastim, fludarabina, fludrocortisona, fluorouracilo, fluoximesterona, flutamida, gemcitabina, genisteína, goserelina, hidroxiurea, idarubicina, ifosfamida, imatinib, interferón, irinotecán, hierrotecán, letrozol, leucovorina, leuprolida, levamisol, lomustina, lonidamina, mecloretamina, medroxiprogesterona, megestrol, melfalán, mercaptopurina, mesna, metformina, metotrexato, mitomicina, mitotano, mitoxantrona, nilutamida, nocodazol, olaparib, octreotida, oxaliplatin, paclitaxel, pamidronato, pentostatina, perifosina, plicamicina, porfimer, procarbazina, raltitrexed, rituximab, sorafenib, estreptozocina, sunitinib, suramina, tamoxifeno, temozolomida, temsirolimus, tenipósido, testosterona, tioguanina, tiotepa, dicloruro de titanoceno, topotecán, trastuzumab, tretinoína, vinblastina, vincristina, vindesina y vinorelbina.

Para su uso en enfermedades cancerosas y neoplásicas, un inhibidor de MCT4 puede usarse óptimamente junto con uno o más de los siguientes ejemplos no limitantes de agentes anticancerosos: (1) agentes alquilantes, incluyendo, pero no limitado a cisplatino (PLATIN), carboplatino (PARAPLATIN), oxaliplatino (ELOXATIN), estreptozocina (ZANOSOR), busulfán (MYLERAN) y ciclofosfamida (ENDOXAN); (2) antimetabolitos, incluyendo, pero no limitado a mercaptopurina (PURINTOL), tioguanina, pentostatina (NIPENT), arabinósido de citosina (ARA-C), gencitabina (GEMZAR), fluorouracilo (CARAC), leucovorina (FUSILEV) y metotrexato (RHEUMATREX); (3) alcaloides y terpenoides vegetales, incluyendo pero no limitado a vincristina (ONCOVIN), vinblastina y paclitaxel (TAXOL); (4) inhibidores de topoisomerasa, incluyendo pero no limitado a irinotecán (CAMPTOSAR), topotecan (HYCAMTIN) y etopósido (EPOSINA); (5) antibióticos citotóxicos, incluyendo pero no limitado a actinomicina D (COSMEGEN), doxorubicina (ADRIAMICINA), bleomicina (BLENOXANTE) y mitomicina (MITOSOL); (6) inhibidores de angiogénesis, incluyendo pero no limitado a sunitinib (SUTENT) y bevacizumab (AVASTIN); y (7) inhibidores de tirosina quinasa, incluyendo pero no limitado a imatinib (GLEEVEC), erlotinib (TARCEVA), lapatinib (TYKERB) y axitinib (INLYTA).

Cuando un sujeto padece o está en riesgo de padecer una afección inflamatoria, un compuesto inhibidor de MCT4 descrito aquí se usa opcionalmente junto con uno o más agentes o métodos para tratar una afección inflamatoria en cualquier combinación. Los agentes/tratamientos terapéuticos para tratar una afección autoinmunitaria y/o inflamatoria incluyen, pero no están limitados a, cualquiera de los siguientes ejemplos: (1) corticosteroides, incluyendo pero no limitados a cortisona, dexametasona y metilprednisolona; (2) fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), incluyendo pero no limitados a ibuprofeno, naproxeno, acetaminofeno, aspirina, fenoprofeno (NALFON), flurbiprofeno (ANSAID), ketoprofeno, oxaprozina (DAYPRO), diclofenaco de sodio (VOLTAREN), diclofenaco potásico (CATAFLAM), etodolaco (LODINE), indometacina (INDOCIN), ketorolaco (TORADOL), sulindaco (CLINORIL), tolmetina (TOLECTIN), meclofenamato (MECLOMEN), ácido mefenámico (PONSTEL), nabumetona (RELAFEN) y piroxicam (FELDENE); (3) inmunosupresores, incluyendo pero no limitados a metotrexato (RHEUMATREX), leflunomida (ARAVA), azatioprina (IMURAN), ciclosporina (NEORAL, SANDIMMUNE), tacrolimus y ciclofosfamida (CYTOXAN); (4) Bloqueadores de CD20, incluyendo pero no limitados a rituximab (RITUXAN); (5) bloqueadores del factor de necrosis tumoral (TNF), incluyendo pero no limitados a etanercept (ENBREL), infliximab (REMICADE) y adalimumab (HUMIRA); (6) antagonistas del receptor de interleucina-1, incluyendo pero no limitados a anakinra (KINERET); (7) inhibidores de interleucina-6, incluyendo pero no limitados a tocilizumab (ACTEMRA); (8) inhibidores de interleucina-17, incluyendo pero no limitados a AIN457; (9) Inhibidores de la cinasa Janus, incluyendo pero no limitados a tasocitinib; y (10) Inhibidores de syk, incluyendo pero no limitados a fostamatinib.

30 En ciertas realizaciones de la descripción, el método comprende además administrar métodos no químicos de tratamiento del cáncer.

En ciertas realizaciones de la descripción, el método comprende además administrar terapia de radiación.

En ciertas realizaciones de la descripción, el método comprende además administrar cirugía, termoablación, terapia de ultrasonidos enfocados, crioterapia o cualquier combinación de los mismos.

35 En cualquier caso, los múltiples agentes terapéuticos (al menos uno de los cuales es un compuesto descrito aquí) pueden administrarse en cualquier orden o incluso simultáneamente. Si es simultáneamente, los múltiples agentes terapéuticos pueden proporcionarse en una forma unificada única, o en múltiples formas (a modo de ejemplo solamente, como una píldora única o como dos píldoras separadas). Uno de los agentes terapéuticos puede administrarse en múltiples dosis, o ambos pueden administrarse como múltiples dosis. Si no es simultáneo, el tiempo entre las múltiples dosis puede ser cualquier duración de tiempo que varía de unos pocos minutos a cuatro semanas.

40 De este modo, en otro aspecto de la descripción, ciertas realizaciones proporcionan métodos para tratar trastornos mediados por MCT4 en un sujeto humano o animal que necesite dicho tratamiento que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad de un compuesto descrito aquí efectivo para reducir o prevenir dicho trastorno en el sujeto, en combinación con al menos un agente adicional para el tratamiento de dicho trastorno que se conoce en la técnica. En un aspecto relacionado de la descripción, ciertas realizaciones proporcionan composiciones terapéuticas que comprenden al menos un compuesto descrito aquí en combinación con uno o más agentes adicionales para el tratamiento de trastornos mediados por MCT4.

45 La presente descripción proporciona compuestos y composiciones farmacéuticas que inhiben la actividad de glutaminasa, particularmente la actividad de MCT4 y, son de este modo útiles en el tratamiento o prevención de trastornos asociados con MCT4. Los compuestos y composiciones farmacéuticas de la presente descripción modulan selectivamente el MCT4 y, de este modo son útiles en el tratamiento o prevención de varios trastornos asociados con MCT4 e incluyen, pero no están limitados a, enfermedades proliferativas e inflamatorias.

50 Por consiguiente, aquí se describe un procedimiento para inhibir la actividad del transportador de monocarboxilato MCT4, o un mutante del mismo, en una muestra biológica que comprende la etapa de poner en contacto dicha muestra biológica con un compuesto como se describe aquí, o una sal del mismo.

55 También se describe aquí un método para inhibir la actividad del transportador de monocarboxilato MCT4, o un mutante del mismo, en un paciente que comprende la etapa de administrar al paciente un compuesto como se describe aquí, o una sal del mismo.

También se describe aquí un método para inhibir selectivamente la actividad del transportador de monocarboxilato MCT4, o un mutante del mismo, sobre el transportador de monocarboxilato MCT1, o un mutante del mismo, en un paciente que comprende la etapa de administrar al paciente un compuesto como se describe aquí, o una sal del mismo.

- 5 En ciertas realizaciones de la descripción, la inhibición es al menos 100 veces selectiva para MCT4 sobre MCT1.

En ciertas realizaciones, los compuestos y composiciones farmacéuticas de la presente descripción pueden ser útiles en el tratamiento o prevención del cáncer.

En ciertas realizaciones, los compuestos de la presente descripción pueden usarse para prevenir o tratar el cáncer, en las que el cáncer es uno o una variante de leucemia linfoblástica aguda (LLA), leucemia mieloide aguda (LMA),

10 carcinoma adrenocortical, cánceres relacionados con el SIDA (sarcoma de Kaposi y linfoma), cáncer de ano, cáncer de apéndice, tumor teratoide/rabdoide atípico, carcinoma de células basales, cáncer de conductos biliares (incluyendo extrahepático), cáncer de vejiga, cáncer de huesos (incluyendo osteosarcoma e histiocitoma fibroso maligno), tumor

15 cerebral (tal como astrocitomas, tumores cerebrales y de médula espinal, glioma del tallo cerebral, tumor teratoide/rabdoide atípico del sistema nervioso central, tumores embrionarios del sistema nervioso central, craneofaringioma, ependimoblastoma, ependimoma, meduloblastoma, medulopatelioma, tumores parenquimatosos

20 pineales de diferenciación intermedia, tumores neuroectodérmicos primitivos supratentoriales y pineoblastoma), cáncer de mama, tumores bronquiales, linfoma de burkitt, tumor carcinoide, carcinoma del sistema nervioso central primario desconocido (tal como tumor teratoide/rabdoide atípico, tumores embrionarios y linfoma), cáncer de cérvix, cánceres infantiles, cordoma, leucemia linfocítica crónica (CLL), leucemia mielógena crónica (CML), trastornos

25 mieloproliferativos crónicos, cáncer de colon, cáncer colorrectal, craneofaringioma, linfoma cutáneo de células T (micosis fungoide y síndrome de Sezary), ducto, bilis (extrahepática), carcinoma ductal in situ (DCIS), tumores embrionarios (sistema nervioso central), cáncer endometrial, ependimoblastoma, ependimoma, cáncer de esófago, estesioneuroblastoma, familia de tumores del sarcoma de Ewing, tumor de células germinales extracraniales, tumor

30 de células germinales extragonadales, cáncer de conducto biliar extrahepático, cáncer de ojo (como melanoma intraocular, retinoblastoma), histiocitoma fibroso de cáncer de huesos (incluyendo maligno y osteosarcoma), cáncer de vesícula biliar, cáncer gástrico (estómago), tumor carcinoide gastrointestinal, tumores estromales gastrointestinales (GIST), tumor de células germinales (extracranial, extragonadal, ovárico), tumor trofoblástico gestacional, glioma, leucemia de células pilosas, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de corazón, cáncer hepatocelular (hígado), histiocitosis, de células de Langerhans, linfoma de Hodgkin, cáncer hipofaringeal, melanoma intraocular, tumores de células de isletos (endocrino, pancreático), sarcoma de Kaposi, de riñón (incluyendo células renales), histiocitosis de células de

35 Langerhans, cáncer de laringe, leucemia (incluyendo linfoblástica aguda (ALL), mieloide aguda (AML), linfocítica crónica (CLC), mielógena crónica (CML), de células pilosas), cáncer de labios y de cavidad oral, cáncer de hígado (primario), carcinoma lobular in situ (LCIS), cáncer de pulmón (no microcítico y microcítico), linfoma (relacionado con el SIDA, de burkitt, cutáneo de células T (micosis fungoide y síndrome de Sezary), de Hodgkin, no de Hodgkin, de

40 sistema nervioso central primario (CNS), macroglobulinemia, de Waldenström, cáncer de mama masculino, histiocitoma fibroso maligno de hueso y osteosarcoma, meduloblastoma, medulopatelioma, melanoma (incluyendo intraocular (ojo)), carcinoma de células de Merkel, mesotelioma (maligno), cáncer de cuello escamoso metastásico con primario oculto, carcinoma del tracto medio que implica gen NUT, cáncer de boca, síndromes de neoplasia endocrina múltiple, mieloma múltiple/neoplasia de células plasmáticas, micosis fungoideas, síndromes mielodisplásicos,

45 neoplasias mielodisplásicas/mieloproliferativas, leucemia mielógena, leucemia crónica (CML), leucemia mieloide, aguda (AML), mieloma y mieloma múltiple, trastornos mieloproliferativos (crónicos), cáncer de cavidad nasal y de seno paranasal, cáncer nasofaríngeo, neuroblastoma, linfoma no de Hodgkin, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de boca, cáncer de cavidad oral, cáncer de labios y orofaríngeo, osteosarcoma e histiocitoma fibroso maligno de hueso,

50 cáncer de ovario (tal como tumor epitelial, de células germinales y tumor de bajo potencial maligno), cáncer de páncreas (incluyendo tumores de células de isletos), papilomatosis, paraganglioma, cáncer de seno paranasal y de cavidad nasal, cáncer paratiroideo, cáncer de pene, cáncer de faringe, feocromocitoma, tumores parenquimatosos

55 pineales de diferenciación intermedia, pineoblastoma y tumores neuroectodérmicos primitivos supratentoriales, tumor de pituitaria, neoplasia de células plasmáticas/mieloma múltiple, blastoma pleuropulmonar, cáncer de embarazo y mama, linfoma del sistema nervioso central primario (CNS), cáncer de próstata, cáncer de recto, cáncer de células renales (riñón), pelvis renal y uréter, cáncer de células transicionales, retinoblastoma, rabdomiosarcoma, cáncer de glándula salival, sarcoma (como la familia de tumores del sarcoma de Ewing, de Kaposi, de tejido blando, uterino), síndrome de Sézary, cáncer de piel (tal como melanoma, carcinoma de células de Merkel, nomelanoma), cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de intestino delgado, sarcoma de tejido blando, carcinoma de células escamosas, cáncer de cuello escamoso con cáncer primario oculto, metastásico, de estómago (gástrico), tumores

60 neuroectodérmicos primitivos supratentoriales, linfoma de células T (cutáneo, micosis fungoide y síndrome de Sézary), cáncer de testículo, cáncer de garganta, timoma y carcinoma tímico, cáncer de tiroides, cáncer de células transicionales de pelvis renal y uréter, tumor trofoblástico (gestacional), cánceres de la niñez inusuales de uréter y pelvis renal de primario desconocido, cáncer de células transicionales, cáncer de uretra, cáncer uterino, endometrial, sarcoma uterino, macroglobulinemia de Waldenström o tumor de Wilms.

60 En ciertas realizaciones de la descripción, el cáncer que se va a tratar es uno específico de células T, tal como linfoma de células T y leucemia linfoblástica de células T.

En ciertas realizaciones de la descripción, los métodos descritos aquí se usan para tratar una afección patológica que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula II o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en las que la afección es cáncer que ha desarrollado resistencia a fármacos quimioterapéuticos y/o radiación ionizante.

- 5 En ciertas realizaciones de la descripción, los compuestos y composiciones farmacéuticas de la presente descripción pueden ser útiles en el tratamiento o prevención de una enfermedad inflamatoria.

En ciertas realizaciones de la descripción, los compuestos de la presente descripción pueden usarse para prevenir o tratar una enfermedad inflamatoria, en las que la enfermedad inflamatoria es una o una variante de lesión pulmonar inducida por ácido, acné (PAPA), síndrome de dificultad respiratoria aguda, enfermedad de Addison, hiperplasia suprarrenal, insuficiencia adrenocortical, envejecimiento, SIDA, hepatitis alcohólica, enfermedad hepática alcohólica, asma inducida por alérgenos, aspergilosis broncopulmonar alérgica, conjuntivitis alérgica, alopecia, enfermedad de Alzheimer, amiloidosis, esclerosis lateral amiotrófica, angina de pecho, angioedema, displasia ectodérmica anhidrótica (p. ej., con inmunodeficiencia), espondilitis anquilosante, inflamación del segmento anterior, síndrome antifosfolípido, estomatitis aftosa, apendicitis, asma, aterosclerosis, dermatitis atópica, enfermedades autoinmunitarias, hepatitis

10 autoinmunitaria, inflamación inducida por picadura de abeja, enfermedad de Behcet, parálisis de Bell, berilosis, síndrome de Blau, dolor de huesos, bronquiolitis, quemaduras, bursitis, hipertrofia cardiaca, síndrome del túnel carpiano, trastornos catabólicos, cataratas, aneurisma cerebral, inflamación inducida por irritantes químicos, corioretinitis, insuficiencia cardiaca crónica, enfermedad pulmonar crónica de prematuridad, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, colitis, síndrome de dolor regional complejo, enfermedad del tejido conectivo, úlcera corneal, enfermedad de Crohn, síndromes periódicos asociados a criopirina, criptococosis, fibrosis quística, deficiencia del antagonista del receptor de interleucina-1, dermatitis, endotoxemia con dermatitis, dermatomiositis, endometriosis, endotoxemia, epicondilitis, eritroblastopenia, polineuropatía amiloidótica familiar, urticaria por frío familiar, fiebre

15 mediterránea familiar, retraso del crecimiento fetal, glaucoma, enfermedad glomerular, nefritis glomerular, gota, artritis gotosa, enfermedad de injerto contra huésped, enfermedades intestinales, lesiones en la cabeza, cefalea, pérdida de audición, cardiopatía, anemia hemolítica, púrpura de Henoch-Schölein, hepatitis, síndrome de fiebre periódica hereditario, herpes zoster y simple, HIV-1, enfermedad de Huntington, enfermedad de la membrana hialínica, hiperamonemia, hipercalcemia, hipercolesterolemia, hiperinmunoglobulinemia D con fiebre recurrente, anemias hipoplásicas y otras anemias, fibrosis pulmonar idiopática, púrpura trombocitopénica idiopática, incontinencia pigmentaria, mononucleosis infecciosa, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad pulmonar inflamatoria,

20 enfermedad neuropática inflamatoria, dolor inflamatorio, inflamación inducida por picaduras de insectos, iritis, isquemia/reperfusión, artritis reumatoide juvenil, queratitis, enfermedad renal, lesión renal provocada por infecciones parasitarias, profilaxis de rechazo de trasplante de riñón, leptospirosis, síndrome de Loeffler, lesión pulmonar, lupus, nefritis lúpica, meningitis, mesotelioma, enfermedad mixta del tejido conectivo, síndrome de Muckle-Wells (amiloidosis de la sordera de urticaria), esclerosis múltiple, atrofia muscular, distrofia muscular, miastenia grave, miocarditis, micosis fungoide,

25 síndrome mielodisplásico, miositis, sinusitis nasal, enterocolitis necrotizante, enfermedad inflamatoria multisistémica de aparición neonatal (NOMID), síndrome nefrótico, neuritis, enfermedades neuropatológicas, asma no inducida por alérgenos, obesidad, alergia ocular, neuritis óptica, trasplante de órganos, osteoartritis, otitis media, enfermedad de Paget, dolor, pancreatitis, enfermedad de Parkinson, pénfigo, pericarditis, fiebre periódica, periodontitis, pertussis, endometriosis perineal o peritoneal, faringitis y adenitis (síndrome PFAPA), inflamación inducida por irritantes

30 vegetales, infección por neumocistis, neumonía, neumonitis, inflamación inducida por aceite de hiedra venenosa/urushiol, poliarteritis nodosa, policondritis, enfermedad renal poliquística, polimiositis, psoriasis, enfermedad por estrés psicosocial, enfermedad pulmonar, fibrosis pulmonar, hipertensión pulmonar, pioderma gangrenosa, artritis estéril piogénica, enfermedad renal, enfermedad retiniana, enfermedad reumática, artritis reumatoide, carditis reumática, sarcoidosis, seborrea, sepsis, dolor severo, células falciformes, anemia de células falciformes, enfermedades inducidas por sílice, síndrome de Sjogren, enfermedades cutáneas, apnea del sueño, lesión de la médula espinal, síndrome de Stevens-Johnson, accidente cerebrovascular, hemorragia subaracnoidea, quemaduras solares, esclerosis sistémica (esclerodermia), arteritis temporal, tenosinovitis, trombocitopenia, tiroiditis, trasplante de tejido, síndrome periódico asociado al receptor de TNF (TRAPS), toxoplasmosis, trasplante, lesión cerebral traumática, tuberculosis, diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, colitis ulcerosa, urticaria, uveítis, granulomatosis de Wegener y pérdida de peso.

35 40 45 50 55

De este modo, en otro aspecto de la descripción, ciertas realizaciones proporcionan métodos para tratar un trastorno mediado por el transportador de monocarboxilato MCT4 en un sujeto que lo necesite, que comprende la etapa de administrar a dicho paciente un compuesto como se describe aquí, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En ciertas realizaciones de la descripción, el sujeto es un ser humano.

- En ciertas realizaciones de la descripción, el trastorno mediado por el transportador de monocarboxilato MCT4 se escoge de un trastorno inflamatorio y un trastorno proliferativo.

En ciertas realizaciones de la descripción, el trastorno mediado por el transportador de monocarboxilato MCT4 es un trastorno proliferativo.

En ciertas realizaciones, el trastorno proliferativo es cáncer.

En ciertas realizaciones, el cáncer se escoge de adenocarcinoma, leucemia/linfoma de células T adultas, cáncer de vejiga, blastoma, cáncer de huesos, cáncer de mama, cáncer cerebral, carcinoma, sarcoma mieloide, cáncer de cérvix, cáncer colorrectal, cáncer de esófago, cáncer gastrointestinal, glioblastoma multiforme, glioma, cáncer de vesícula biliar, cáncer gástrico, cáncer de cabeza y cuello, linfoma de Hodgkin, linfoma de no Hodgkin, cáncer de intestino, cáncer de riñón, cáncer de laringe, leucemia, cáncer de pulmón, linfoma, cáncer de hígado, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de pulmón de células no pequeñas, mesotelioma, mieloma múltiple, cáncer ocular, tumor del nervio óptico, cáncer de boca, cáncer de ovario, tumor pituitario, linfoma del sistema nervioso central primario, cáncer de próstata, cáncer de páncreas, cáncer de faringe, carcinoma de células renales, cáncer de recto, sarcoma, cáncer de piel, tumor espinal, cáncer de intestino delgado, cáncer de estómago, linfoma de células T, cáncer de testículo, cáncer de tiroides, cáncer de garganta, cáncer urogenital, carcinoma urotelial, cáncer de útero, cáncer de vagina y tumor de Wilms.

En ciertas realizaciones de la descripción, el trastorno mediado por el transportador de monocarboxilato MCT4 es un trastorno inflamatorio.

En ciertas realizaciones de la descripción, el trastorno inflamatorio se escoge de enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, fibrosis pulmonar idiopática, distrofia muscular, artritis reumatoide y esclerosis sistémica (esclerodermia).

También se describe aquí un compuesto como se describe aquí, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en terapia humana.

También se describe aquí un compuesto como se describe aquí, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de un trastorno mediado por el transportador de monocarboxilato MCT4, por ejemplo, como se describe en cualquiera de las realizaciones y párrafos anteriores referentes a métodos de tratamiento.

También se describe aquí el uso de un compuesto como se describe aquí, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para tratar un trastorno mediado por el transportador de monocarboxilato MCT4, por ejemplo, como se describe en cualquiera de las realizaciones y párrafos anteriores referentes a métodos de tratamiento.

25 El síndrome metabólico (también conocido como síndrome metabólico X) se caracteriza por tener al menos tres de los siguientes síntomas: resistencia a la insulina; grasa abdominal - en hombres esta se define como una cintura de 101.6 cm (40 pulgadas) o mayor, en mujeres de 88.9 cm (35 pulgadas) o mayor; niveles altos de azúcar en sangre - al menos 110 miligramos por decilitro (mg/dl) después de ayunar; triglicéridos altos - al menos 150 mg/dl en el torrente sanguíneo; HDL bajo - menor de 40 mg/dl; estado protrombótico (p. ej., fibrinógeno alto o inhibidor del activador de 30 plasminógeno en la sangre); o presión sanguínea de 130/85 mmHg o mayor. Se ha encontrado una conexión entre el síndrome metabólico y otras afecciones tales como obesidad, presión sanguínea alta y niveles altos de colesterol LDL, todos los cuales son factores de riesgo para enfermedades cardiovasculares. Por ejemplo, se ha mostrado un aumento de la relación entre el síndrome metabólico y la aterosclerosis. Las personas con síndrome metabólico también son más propensas a desarrollar diabetes tipo 2, así como SOP (síndrome de ovario poliquístico) en mujeres y cáncer de próstata en hombres.

Como se ha descrito anteriormente, la resistencia a la insulina se puede manifestar de varias maneras, incluyendo diabetes tipo 2. La diabetes tipo 2 es la afección más obviamente relacionada con la resistencia a la insulina. La hiperinsulinemia compensatoria ayuda a mantener los niveles normales de glucosa, a menudo durante décadas, antes de que se desarrolle la diabetes manifiesta. Finalmente, las células beta del páncreas son incapaces de superar la resistencia a la insulina por medio de la hiperecreción. Los niveles de glucosa aumentan, y se puede realizar un diagnóstico de diabetes. Los pacientes con diabetes tipo 2 siguen siendo hiperinsulinémicos hasta que están en una etapa avanzada de la enfermedad. Como se ha descrito anteriormente, la resistencia a la insulina también puede correlacionarse con la hipertensión. La mitad de los pacientes con hipertensión esencial son resistentes a la insulina e hiperinsulinémicos, y hay evidencia de que la presión sanguínea está relacionada con el grado de resistencia a la insulina. La hiperlipidemia, también, está asociada con la resistencia a la insulina. El perfil lipídico de pacientes con diabetes tipo 2 incluye niveles séricos elevados de colesterol de lipoproteínas de muy baja densidad y triglicéridos y, a veces, un nivel reducido de colesterol de lipoproteínas de muy baja densidad. La resistencia a la insulina se ha encontrado en personas con bajos niveles de lipoproteína de alta densidad. Los niveles de insulina también se han relacionado con la síntesis de lipoproteínas de muy baja densidad y los niveles de triglicéridos en plasma.

50 Por consiguiente, también se describen métodos para tratar la resistencia a la insulina en un sujeto que comprenden seleccionar un sujeto que necesite tratamiento para la resistencia a la insulina; y administrar al sujeto una cantidad efectiva de un compuesto que inhibe el MCT4.

55 Las enfermedades específicas a tratar por los compuestos, composiciones y métodos descritos aquí son las mediadas al menos en parte por MCT4. Por consiguiente, aquí se describen métodos: para reducir la acumulación de glucógeno en un sujeto; para elevar HDL o HDLc, reducir LDL o LDLc, cambiar el tamaño de partícula de LDL de LDL pequeña densa a normal, reducir VLDL, reducir triglicéridos o inhibir la absorción de colesterol en un sujeto; para reducir la resistencia a la insulina, potenciar la utilización de glucosa o reducir la presión sanguínea en un sujeto; para reducir la grasa visceral en un sujeto; para reducir transaminasas séricas en un sujeto; o para tratar una enfermedad;

comprendiendo todos la administración de una cantidad terapéutica de un compuesto como se describe aquí, a un paciente que lo necesite. En realizaciones adicionales de la descripción, la enfermedad que se va a tratar puede ser una enfermedad metabólica. En una realización adicional de la descripción, la enfermedad metabólica puede seleccionarse del grupo que consiste en: obesidad, diabetes melitus, especialmente diabetes de tipo 2, hiperinsulinemia, intolerancia a la glucosa, síndrome metabólico X, dislipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia y esteatosis hepática. En otras realizaciones de la descripción, la enfermedad que se va a tratar se puede seleccionar del grupo que consiste en: enfermedades cardiovasculares que incluyen enfermedad vascular, aterosclerosis, cardiopatía coronaria, enfermedad cerebrovascular, insuficiencia cardíaca y enfermedad de los vasos periféricos. En realizaciones preferidas de la descripción, los métodos anteriores no dan como resultado la inducción o mantenimiento de un estado hipoglucémico.

Además de ser útiles para el tratamiento humano, ciertos compuestos y formulaciones descritos aquí también pueden ser útiles para el tratamiento veterinario de animales de compañía, animales exóticos y animales de granja, incluyendo mamíferos, roedores y similares. Los animales más preferidos incluyen caballos, perros y gatos.

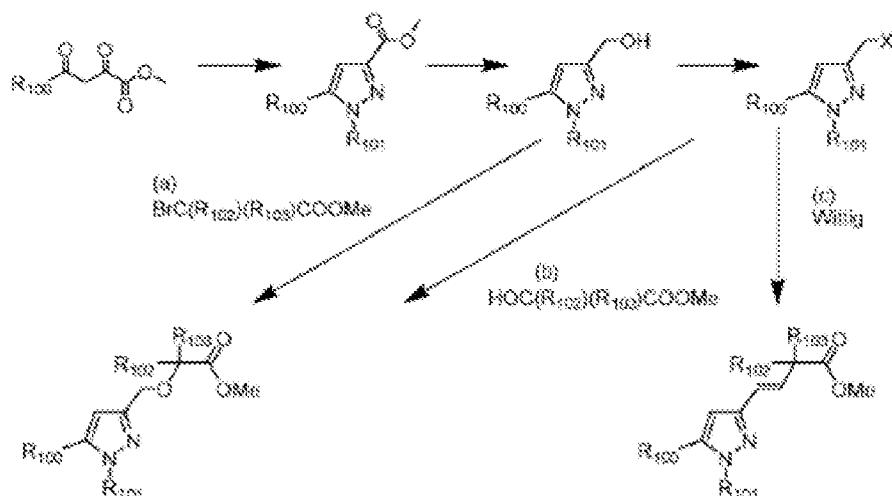
Lista de abreviaturas

Ac₂O = anhídrido acético; AcCl = cloruro de acetilo; AcOH = ácido acético; AIBN = azobisisobutironitrilo; ac. = acuoso; BAST = trifluoruro de bis(2-metoxietil)aminoazufre; BCECF = 2',7'-bis-(carboxietil)-5(6)-carboxifluoresceína; Bu = butilo; Bu₃SnH = hidruro de tributilestaño; CD₃OD = MeOH deuterado; CDCl₃ = cloroformo deuterado; CDI = 1,1'-carbonildiimidazol; DAST = trifluoruro de (diethylamino)azufre; dba = dibencildenacetona; DBU = 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno; DCM = diclorometano; DEAD = azodicarboxilato de dietilo; DIAD = azodicarboxilato de diisopropilo; DIBAL-H = hidruro de di-isobutilaluminio; DIEA = DIPEA = N,N-diisopropiletilamina; DMAP = 4-dimetilaminopiridina; DMF = N,N-dimetilformamida; DMSO-d₆ = dimetilsulfóxido deuterado; DMSO = dimetilsulfóxido; DPFA = difenilfosforilazida; dppf = 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno; EDC•HCl = EDCI•HCl = hidrocloruro de 1-etyl-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida; Et = etilo; Et₂O = éter dietílico; EtOAc = acetato de etilo; EtOH = etanol; h = hora; HATU = metanaminio hexafluorofosfato de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio; HMDS = hexametildisilazano; HOBT = 1-hidroxibenzotriazol; i-Pr = isopropilo = 2-propilo; i-PrOH = isopropanol; LAH = hidruro de litio y aluminio; LDA = diisopropilamida de litio; LiHMDS = bis(trimetilsilil)amida de litio; MeCN = acetonitrilo; Mel = yoduro de metilo; MeOH = MeOH; resina MP de carbonato = resina macroporosa de carbonato de trietilamonio y metilpoliestireno; MsCl = cloruro de mesilo; MTBE = éter butílico terciario de metilo; n-BuLi = n-butil-litio; NaHMDS = bis(trimetilsilil)amida de sodio; NaOEt = etóxido de sodio; NaOMe = metóxido de sodio; NaOtBu = t-butóxido de sodio; NBS = N-bromosuccinimida; NCS = N-clorosuccinimida; NIS = N-yodosuccinimida; NMP = N-metil-2-pirrolidona; Pd(PPh₃)₄ = tetraquis-(trifenilfosfina)paladio(0); Pd₂(dba)₃ = tris(dibencildenacetona)dipaladio(0); PdCl₂(PPh₃)₂ = dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II); PG = grupo protector; Ph = fenilo; prep-HPLC = cromatografía de líquidos de alto rendimiento preparativa; PMB = para-metoxibencílico; PMBCl = cloruro de para-metoxibencílico; PMBOH = alcohol para-metoxibencílico; PyBop = hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-ilo)tripirrolidinofosfonio; Pyr = piridina; RT = temperatura ambiente; RuPhos = 2-diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropoxibifenilo; sat. = saturado; ss = disolución saturada; tBu = t-Bu = terc-butilo = 1,1-dimetiletilo; TBAF = fluoruro de tetrabutilamonio; TBDPS = t-butildifenilsililo; t-BuOH = terc-butanol; T3P = anhídrido propilfosfónico; TEA = Et₃N = trietilamina; TFA = ácido trifluoroacético; TFAA = anhídrido trifluoroacético; THF = tetrahidrofurano; TIPS = triisopropilsililo; Tol = tolueno; TsCl = cloruro de tosilo; Trt = tritilo = (trifenil)metilo; Xantphos = 4,5-Bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno; XPhos = 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisopropilbifenilo.

Métodos sintéticos generales para preparar compuestos

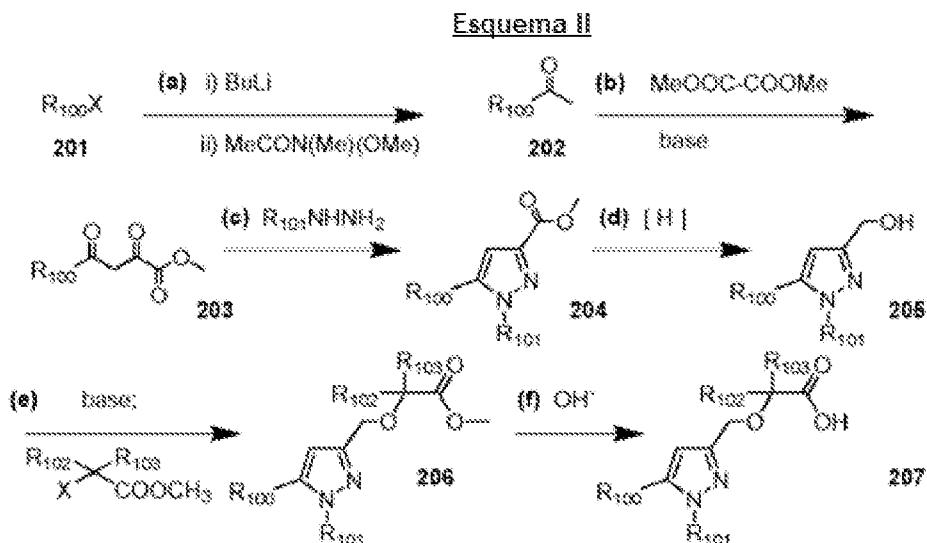
Los siguientes esquemas pueden usarse para poner en práctica la presente invención.

Esquema 1



Un esquema sintético general, pero no se pretende que sea limitante, para los ejemplos en esta descripción se representa en el Esquema I. Un éster 2,4-dicetobutanoico apropiadamente sustituido se hace reaccionar con una hidrazina sustituida para formar el núcleo de pirazol. La reducción del éster da un compuesto hidroximetilo. La cadena lateral puede completarse por alquilación directa con un 2-haloéster, como se muestra en la ruta (a). Alternativamente, la funcionalidad hidroximetilo se convierte en un grupo halometilo, que puede experimentar desplazamiento con un 2-hidroxíéster, como se muestra en la ruta (b), o transformarse vía química de Wittig, como se muestra en la ruta (c) para dar un alqueno.

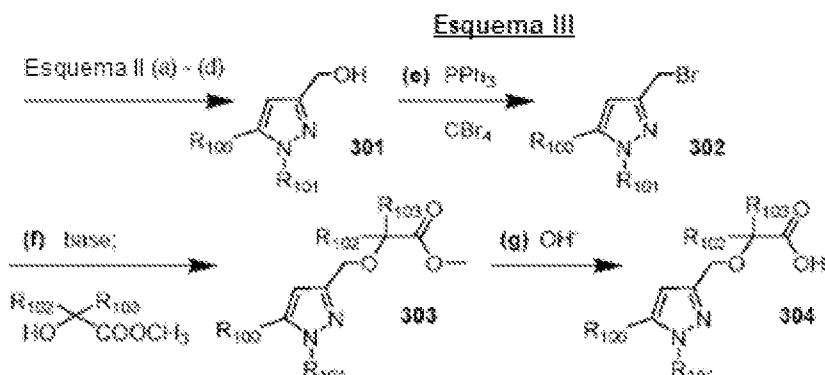
5



10 El Esquema II, representado anteriormente, puede usarse para preparar ciertos ejemplos descritos aquí. En la etapa (a), organohaluro **201** se convierte en un organolitio, seguido de condensación con la acetamida sustituida para dar el compuesto funcionalizado con acetilo **202**. Este compuesto se hace reaccionar en la etapa (b) en condiciones de Claisen con un éster oxalato para dar 2,4-dicetoéster **203**, que se hace reaccionar después con una hidrazina sustituida en la etapa (c) para construir el núcleo pirazol de **204**. La funcionalidad éster se reduce en la etapa (d), y en la etapa (e) el alcohol resultante **205** se alquila con un éster haloacetato apropiado, proporcionando éter **206**. Finalmente, el éster se hidroliza en la etapa (f) en condiciones básicas para dar ácido carboxílico **207**. En el esquema representado, un experto en la técnica entenderá que R₁₀₀-R₁₀₃ es cualquier grupo apropiado. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, R₁₀₀ y R₁₀₁ pueden escogerse independientemente de arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo y heteroarilo, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido. Asimismo, en ciertas realizaciones, R₁₀₂ y R₁₀₃ pueden escogerse independientemente de hidrógeno, alquilo y halógeno. R₁₀₀-R₁₀₃ pueden corresponder también a los grupos definidos en la fórmula II, o cualquier otra fórmula descrita aquí. Finalmente, este esquema puede unirse en cualquier punto empleando un intermedio adecuado mostrado aquí que está disponible de fuentes comerciales o de métodos sintéticos alternativos.

15

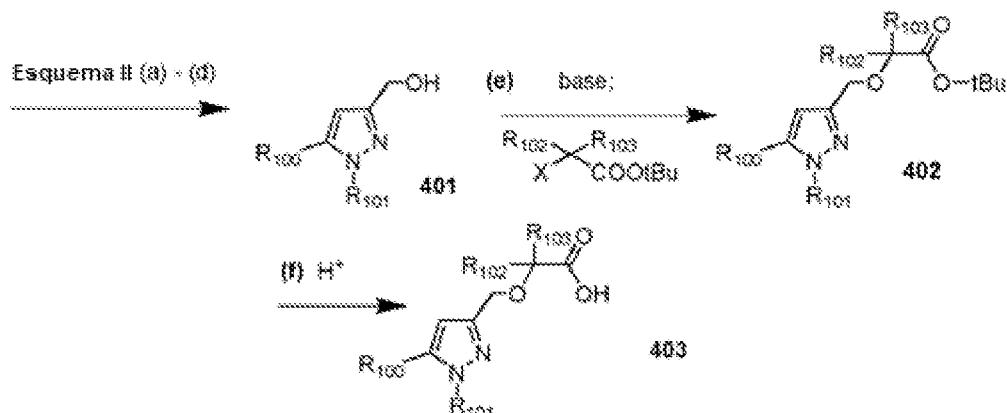
20



25

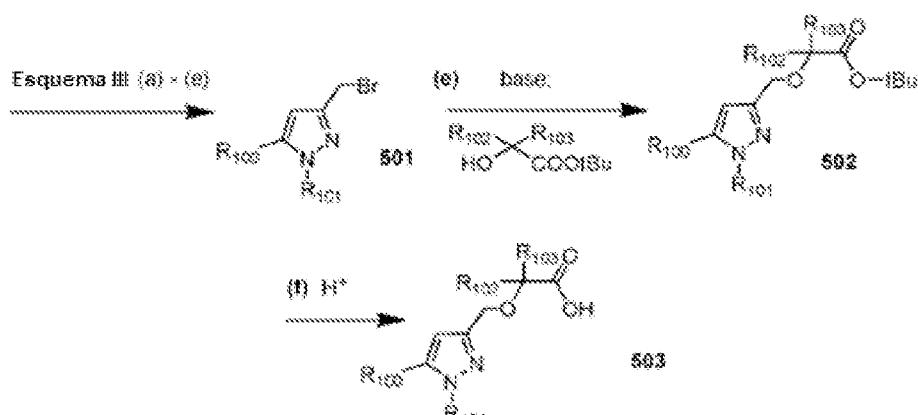
El Esquema III, representado anteriormente, se puede usar para preparar ciertos compuestos ejemplares descritos aquí. Las etapas (a) - (d) del Esquema I se usan para obtener pirazolmetanol **301**, que se convierte después en compuesto de bromometilo **302** en la etapa (e), usando una de las diferentes técnicas disponibles para esta transformación. Haluro de alquilo **302** se hace reaccionar después en condiciones de éter de Williamson con un hidroxíéster en la etapa (f), para dar **303**. La síntesis se completa después en la etapa (g) mediante hidrólisis de éster para dar **304**.

Esquema IV



El Esquema IV, representado anteriormente, se puede utilizar para ciertos compuestos ejemplares descritos aquí. Las etapas (a) - (d) del Esquema I se usan para obtener pirazolmetanol **401**, que se alquila para dar el éster de tBu **402**. La escisión del éster se realiza en condiciones ácidas. para dar ácido **403**.

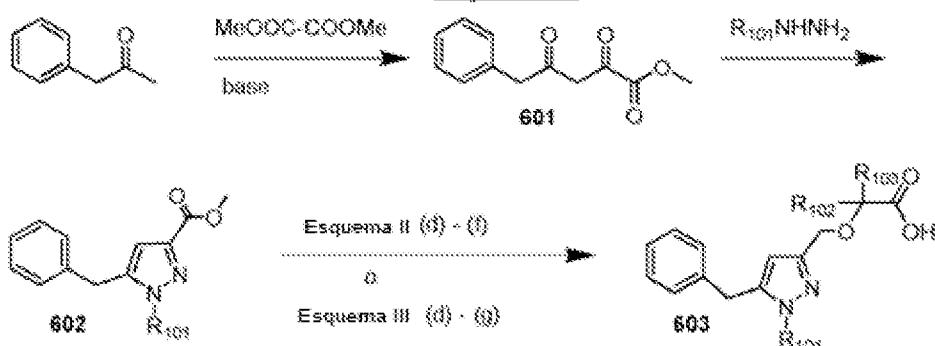
Esquema V



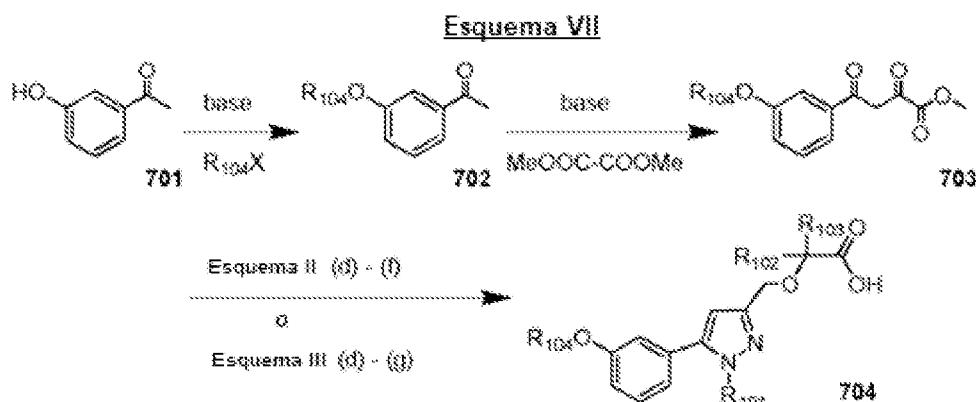
5

El Esquema V, representado anteriormente, se puede utilizar para ciertos compuestos ejemplares descritos aquí. Las etapas (a)-(e) del Esquema III se usan para obtener (bromometil)pirazol **501**. La reacción con un hidroxíéster en condiciones básicas da el éster de tBu **502**. La escisión del éster se realiza en condiciones ácidas, para dar ácido **503**.

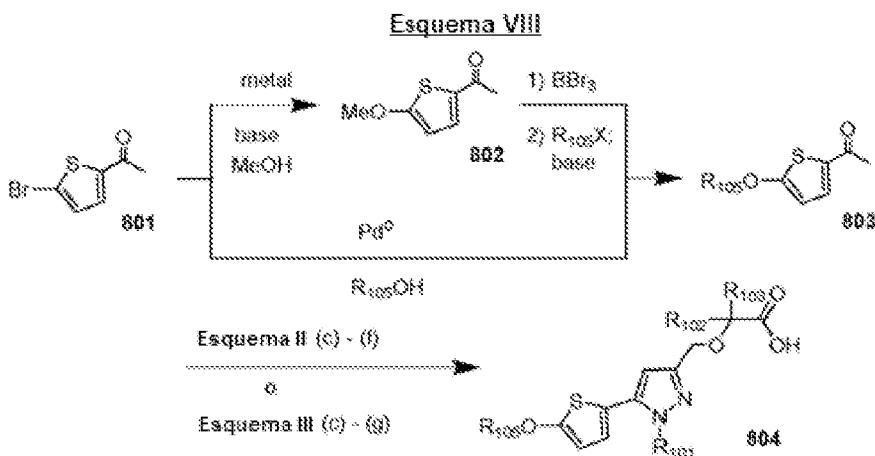
Esquema VI



10 El Esquema VI, representado anteriormente, puede usarse para preparar ciertos compuestos ejemplares descritos aquí. La fenilacetona se condensa con éster oxalato para dar el éster 5-fenilpentanoato **601**. La condensación con hidrazina sustituida forma el núcleo de pirazol de **602**. La reducción del éster, la alquilación del alcohol y la hidrólisis del éster se realizan como antes. La síntesis de ácido **603** se completa usando las etapas (d) - (f) del Esquema II, o las etapas (d) - (g) del Esquema III.

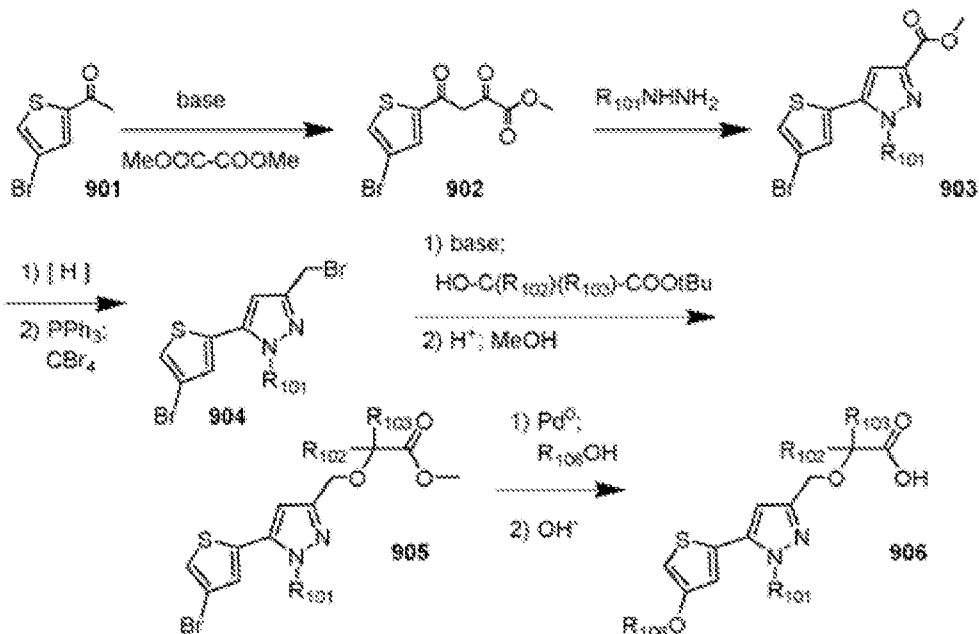


El Esquema VII, representado anteriormente, se puede usar para preparar ciertos compuestos ejemplares descritos aquí. El compuesto de hidroxiarilo acetilado **701** reacciona bajo condiciones de éter de Williamson con un haluro de alquilo o compuesto similar, dando compuesto de alcoxiarilo **702**. La condensación con éster oxalato da un 2,4-dicetoéster **703**, como en el Esquema II. La síntesis se completa usando las etapas (d)-(f) del Esquema II, o las etapas (d)-(g) del Esquema III.



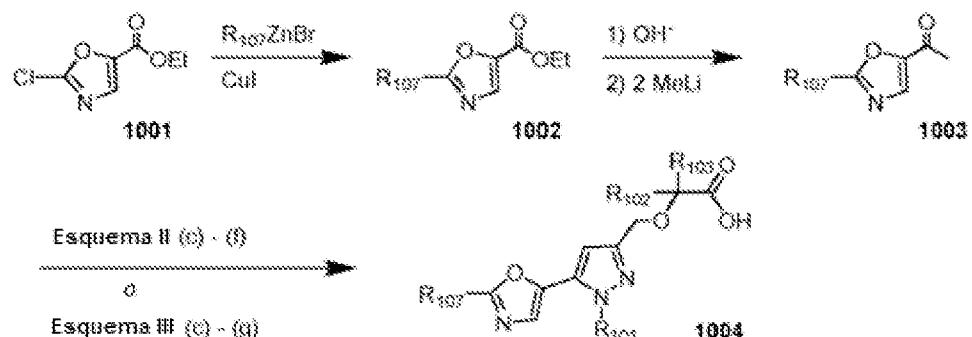
El Esquema VIII, representado anteriormente, puede usarse para sintetizar ciertos compuestos ejemplares descritos aquí. El compuesto bromoarilo **801** se convierte en compuesto metoxiarilo **802** en presencia de un catalizador metálico adecuado en presencia de una base. El éter metílico se disocia con un ácido de Lewis. El compuesto hidroxilo resultante se hace reaccionar en condiciones de éter de Williamson para dar el compuesto alcoxiarilo **803**. Alternativamente, el compuesto bromoarilo se hace reaccionar directamente con un alcohol de interés para proporcionar el éter deseado **803** directamente. En el esquema representado, un experto en la técnica entenderá que R₁₀₀-R₁₀₆ son cualquier grupo apropiado. La síntesis de **804** se completa usando las etapas (c)-(f) del Esquema II, o las etapas (c)-(g) del Esquema III.

Esquema IX



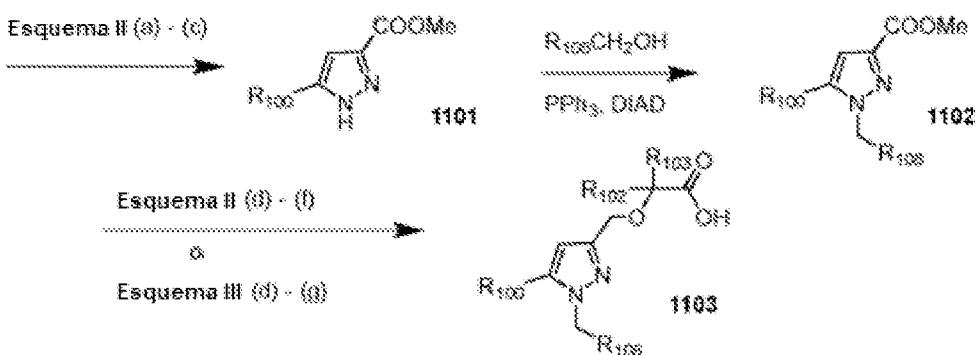
El Esquema IX, representado anteriormente, se puede usar para sintetizar ciertos compuestos ejemplares descritos aquí. El compuesto bromoarilo **901** se transforma en el (bromometil)pirazol **904**. El compuesto se hace reaccionar en condiciones de éter de Williamson con un éster glicólico adecuado para dar éter **905**. La transesterificación al éster metílico **905** va seguida por desplazamiento del bromuro de arilo usando un catalizador de Pd^0 apropiado. La síntesis se completa por hidrólisis básica del éster metílico, proporcionando ácido **906**.

Esquema X



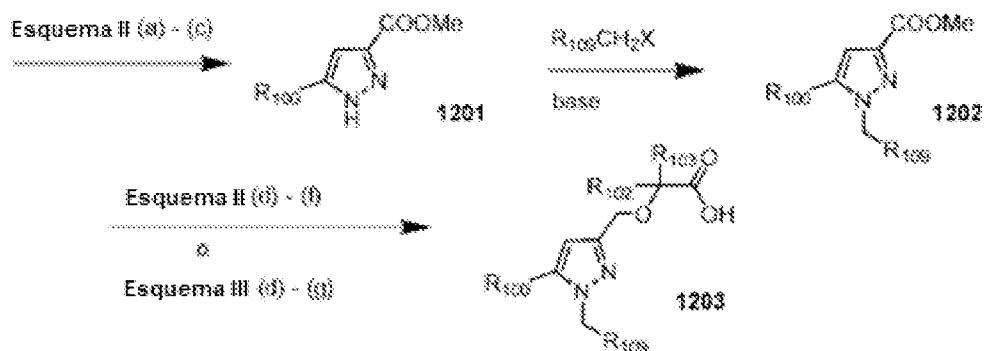
El Esquema X, representado anteriormente, se puede usar para sintetizar ciertos compuestos ejemplares descritos aquí. El éster cloroarilcarboxílico **1001** se copula con un reactivo organocinc en presencia de yoduro de cobre (I) para dar **1002**. La funcionalidad éster se convierte en metilcetona **1003**. La condensación con oxalato de dietilo da el compuesto de β -dicetona. La síntesis de **1004** se completa usando las etapas (c)-(f) del Esquema II, o las etapas (c)-(g) del Esquema III.

Esquema XI



El Esquema XI, representado anteriormente, se puede usar para sintetizar ciertos compuestos ejemplares descritos aquí. El éster de pirazol **1101** se obtiene mediante las etapas (a) - (c) del Esquema II. El compuesto se copula en condiciones de Mitsunobu con un alcohol apropiado para dar el producto alquilado **1102**. La síntesis de ácido **1103** se completa usando las etapas (d)-(f) del Esquema II, o las etapas (d)-(g) del Esquema III.

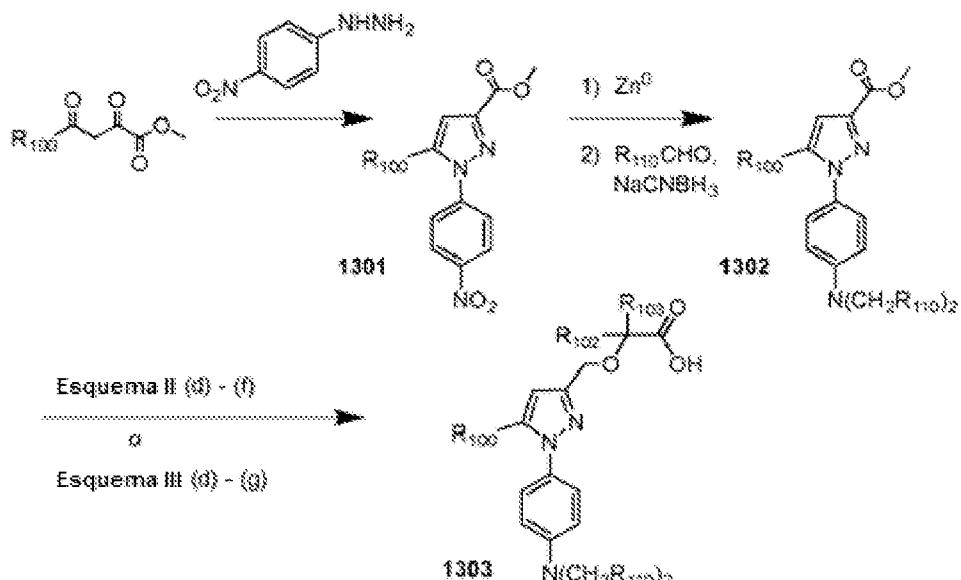
Esquema XII



5

El Esquema XII, representado anteriormente, se puede usar para sintetizar ciertos compuestos ejemplares descritos aquí. El éster de pirazol **1201** se obtiene mediante las etapas (a) - (c) del Esquema II. El compuesto se copula con un haluro de alquilo en presencia de una base para dar **1202**. La síntesis del ácido **1203** se completa usando las etapas (d)-(f) del Esquema II, o las etapas (d)-(g) del Esquema III.

Esquema XIII

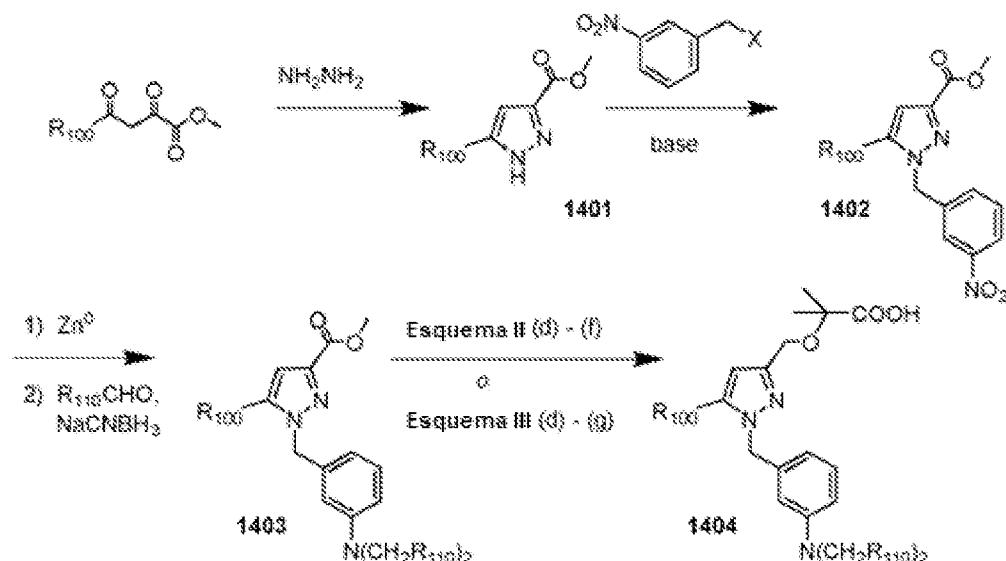


10

15

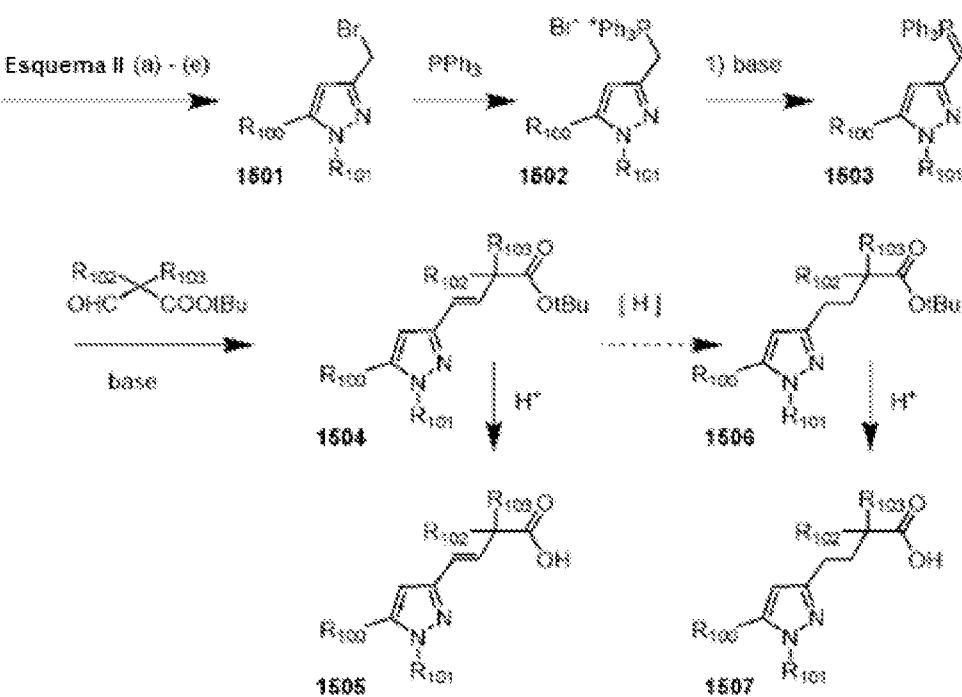
El Esquema XIII, representado anteriormente, puede usarse para preparar ciertos compuestos ejemplares descritos aquí. Un 2,4-dicetoéster se condensa con un compuesto nitroaromático, tal como 4-nitroanilina, para dar un resto pirazol **1301**. La reducción del grupo nitro es seguida de aminación reductora para dar un compuesto (dialquil)amino **1302**. La síntesis del ácido **1303** se completa usando las etapas (d)-(f) del Esquema II, o las etapas (d)-(g) del Esquema III.

Esquema XIV

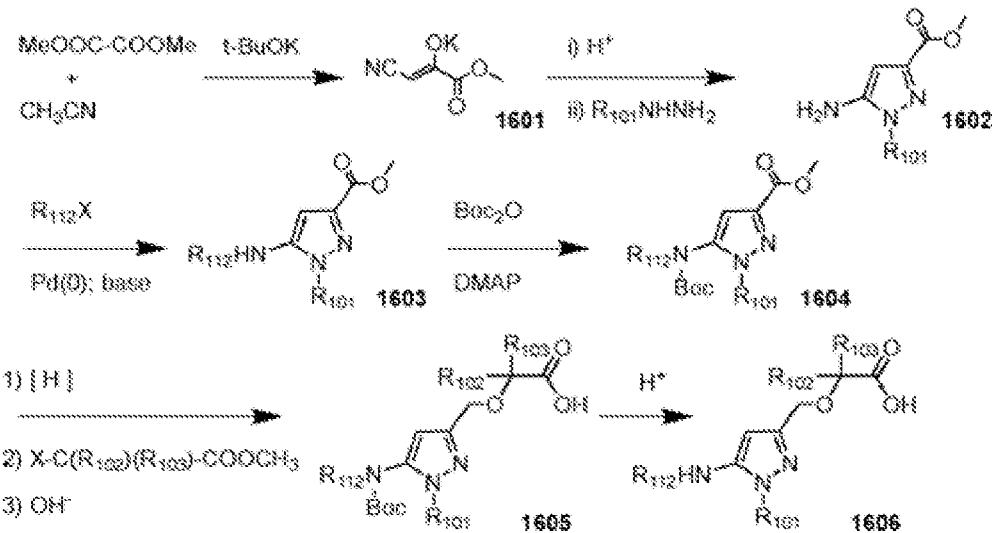


El Esquema XIV, representado anteriormente, puede usarse para sintetizar ciertos compuestos ejemplares descritos aquí. Un 2,4-dicetoéster se condensa con hidrazina para formar pirazol **1401**, que se alquila después con bromuro de bencilo sustituido para dar **1402**. La reducción a la amina es seguida de alquilación reductora para dar la amina sustituida **1403**. La síntesis del ácido **1404** se completa usando las etapas (d)-(f) del Esquema II, o las etapas (d)-(g) del Esquema III.

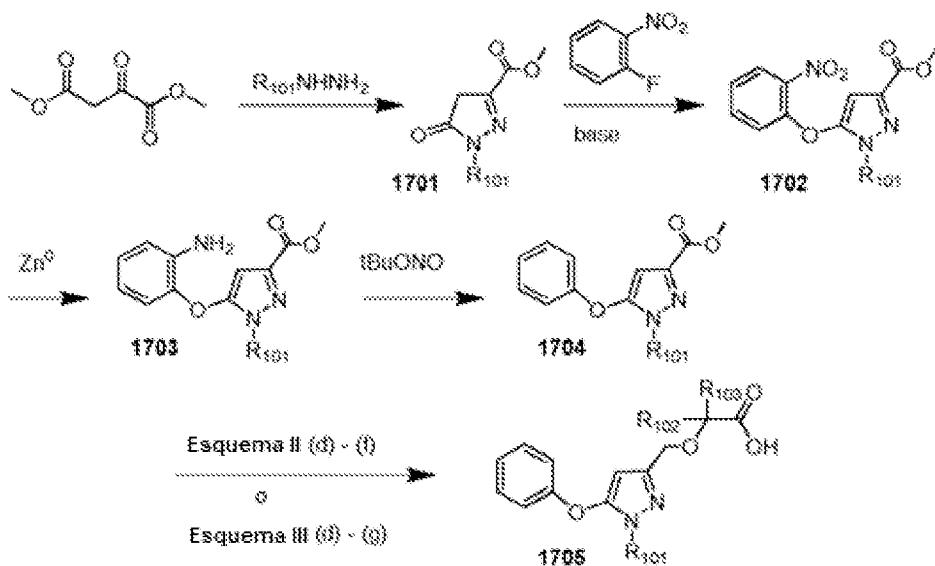
Esquema XV



El Esquema XV, representado anteriormente, se puede usar para sintetizar ciertos compuestos ejemplares descritos aquí. El (bromometil)pirazol **1501**, obtenido vía las etapas (a)-(e) del Esquema II, se convierte en sal de fosfonio **1502**. El tratamiento con formas básicas de iluro de fosforano **1503**; reacción de Wittig con un aldehído apropiado da el alqueno **1504**. El alqueno puede hidrogenarse opcionalmente para dar alcano **1506**. La síntesis se completa mediante hidrólisis de éster para dar alqueno **1505** o alcano **1507**, respectivamente.

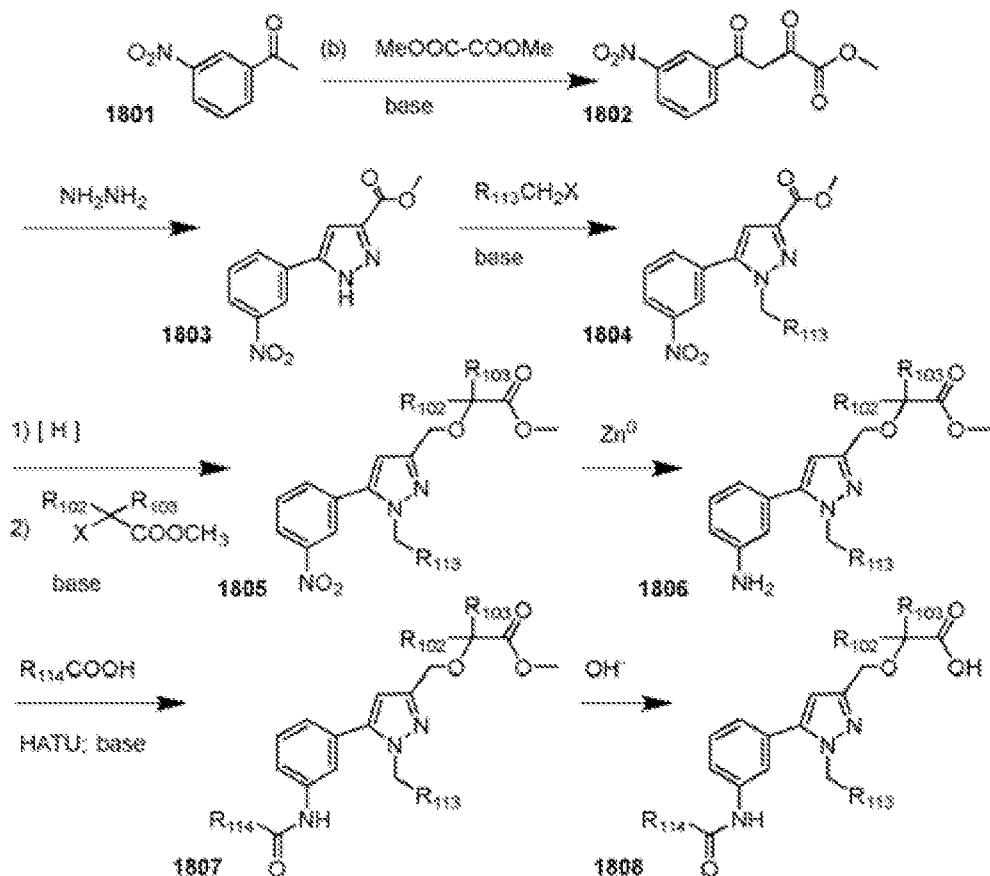
Esquema XVI

El Esquema XVI, representado anteriormente, puede usarse para preparar ciertos compuestos ejemplares descritos aquí. El acetonitrilo se condensa con un éster oxalato para dar un producto cetoéster, que puede aislarse como su sal **1601**. La neutralización de la sal va seguida de condensación con una hidrazina sustituida para dar un compuesto de 5-aminopirazol **1602**. La funcionalidad amino se sustituye entonces por reacción con un organohaluro en una reacción mediada por paladio (0), proporcionando **1603**, y después se protege como su carbamato de Boc **1604**. La reducción del éster, la alquilación del alcohol y la hidrólisis del éster se realizan como antes para dar ácido **1605**. El grupo protector Boc se retira en condiciones ácidas, proporcionando **1606**.

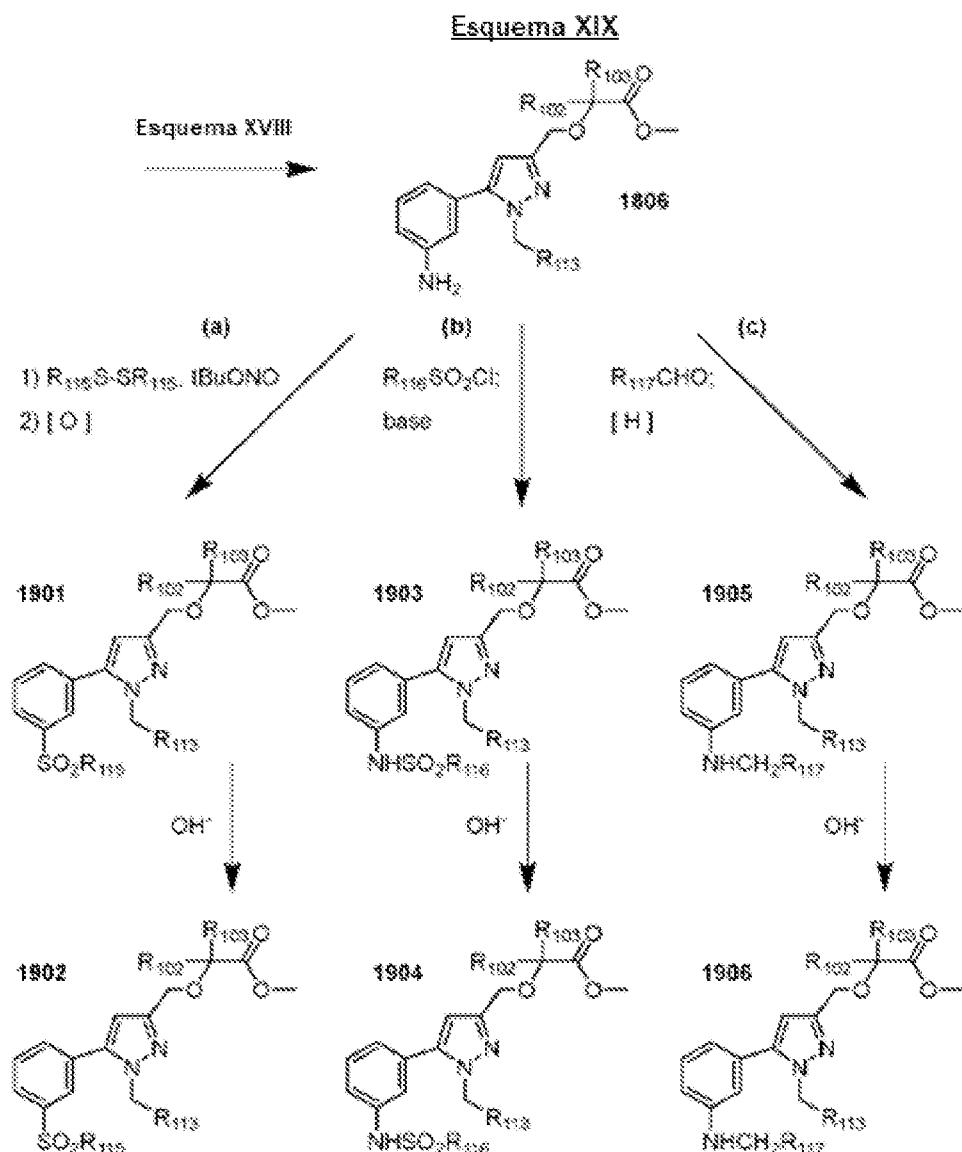
Esquema XVII

10 El Esquema XVII, representado anteriormente, puede usarse para preparar ciertos compuestos ejemplares descritos aquí. El éster 2-cetosuccinato se condensa con una hidrazina sustituida para dar el compuesto 5-hidroxipirazol **1701**, mostrado aquí como su tautómero ceto. El grupo hidroxi se alquila con un arenó electrófilo, tal como 2-fluoronitrobenceno, dando éter **1702**. La funcionalidad nitró se retira por reducción por etapas con cinc(0) a amina **1703**, seguido de desaminación con nitrito de alquilo, dando **1704**. La síntesis de ácido **1705** se completa usando las etapas (d)-(f) del Esquema II, o las etapas (d)-(g) del Esquema III.

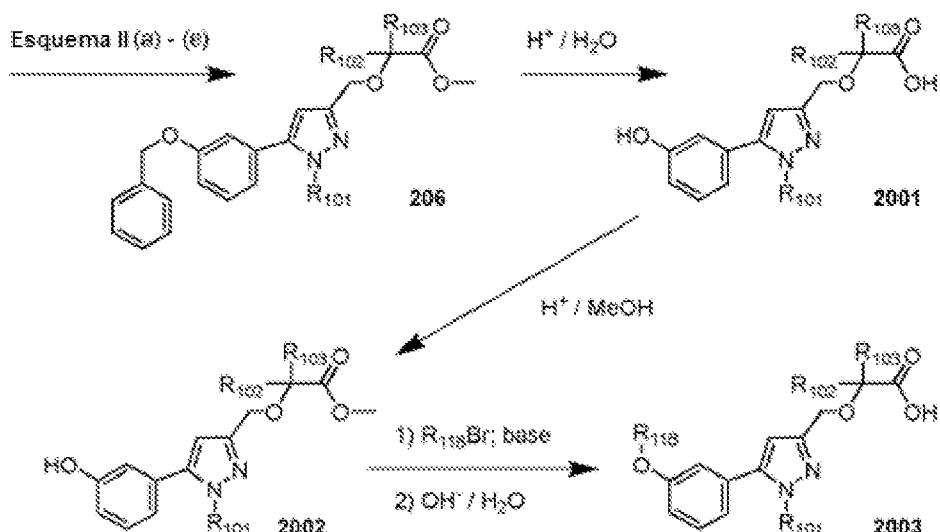
Esquema XVIII



El Esquema XVIII, representado anteriormente, puede usarse para preparar ciertos compuestos ejemplares descritos aquí. La nitroacetofenona **1801** se hace reaccionar en condiciones de Claisen con un éster oxalato para dar 2,4-dicetoéster **1802**, que se hace reaccionar después con una hidrazina sustituida en la etapa (c) para construir el núcleo pirazol de **1803**, que se alquila para proporcionar **1804**. La funcionalidad éster se reduce al alcohol (no mostrado) y se alquila para dar éster **1805**. En este punto, el grupo nitro se reduce con zinc para dar la amina **1806**, y se acila usando reactivos de copulación estándar para dar amida **1807**. La síntesis se completa con hidrólisis básica del éster, proporcionando ácido carboxílico **1808**.

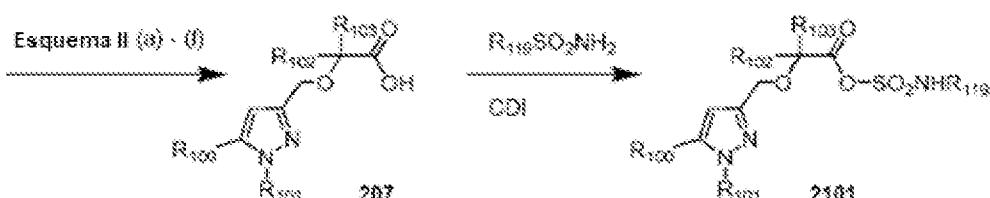


El Esquema XIX, representado anteriormente, puede usarse para preparar ciertos compuestos ejemplares descritos aquí. En la ruta (a), amina **1806**, preparada usando el método del Esquema XVIII, se trata con un organonitrito en presencia de un disulfuro para proporcionar un tioéster, que se oxida a sulfona **1901**. En la ruta (b), la amina **1806** se hace reaccionar con un cloruro de sulfonilo para dar sulfonamida **1903**. En la ruta (c), la amina **1806** se trata con un aldehído en condiciones de aminación reductora para dar la amina **1905**. En las rutas (a), (b) y (c), la síntesis se completa con hidrólisis básica del éster, proporcionando ácido carboxílico **1902**, **1904**, y **1906**, respectivamente.

Esquema XX

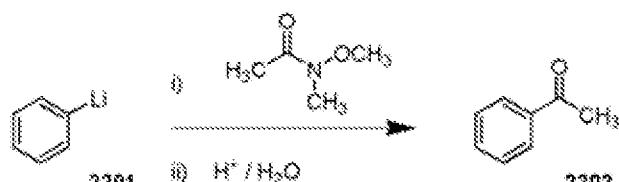
El Esquema XX, representado anteriormente, puede usarse para preparar ciertos compuestos ejemplares descritos aquí. El éter bencílico **206** se prepara usando las etapas (a)-(e) del Esquema II. El tratamiento con ácido escinde tanto el grupo éter como el éster metílico para dar ácido **2001**. Si se desea, la síntesis puede continuar por esterificación de Fischer hasta **2002**, alquilación del fenol en condiciones básicas, e hidrólisis del éster metílico para dar ácido **2003**.

5

Esquema XXI

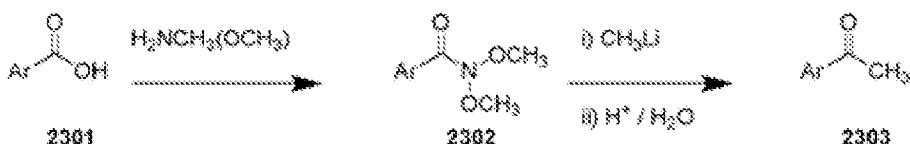
El Esquema XXI, representado anteriormente, puede usarse para preparar ciertos compuestos ejemplares descritos aquí. El ácido carboxílico **207** se prepara usando las etapas (a) - (f) del Esquema II. El tratamiento del ácido con una alquilsulfonamida da éster **2101**.

10

Esquema XXII

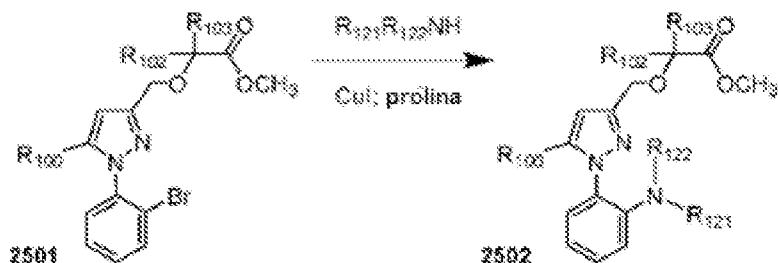
El Esquema XXII, representado anteriormente, puede usarse para preparar ciertos compuestos ejemplares descritos aquí. El aril-litio **2201** preparado por litiación, intercambio halógeno-metal, u otros métodos que están disponibles en la técnica, se hace reaccionar con N-metil-N-metoxiacetamida, que proporciona compuesto acetilo **2202**, que puede transformarse en el producto deseado por medio de cualquiera de los esquemas anteriores.

15

Esquema XXIII

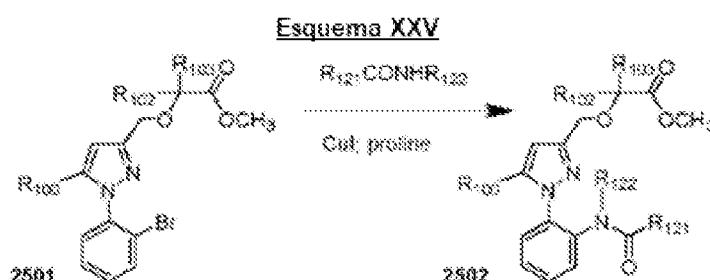
20

El Esquema XXIII, representado anteriormente, puede usarse para preparar ciertos compuestos ejemplares descritos aquí. El ácido carboxílico **2301** se convierte en la alcoxiamida correspondiente **2302** usando procedimientos de formación de amida convencionales. La alcoxiamida se hace reaccionar después con un reactivo de organolitio apropiado, que proporciona el compuesto de cetona **2303**, que puede transformarse en el producto deseado por medio de cualquiera de los esquemas anteriores.

Esquema XXIV

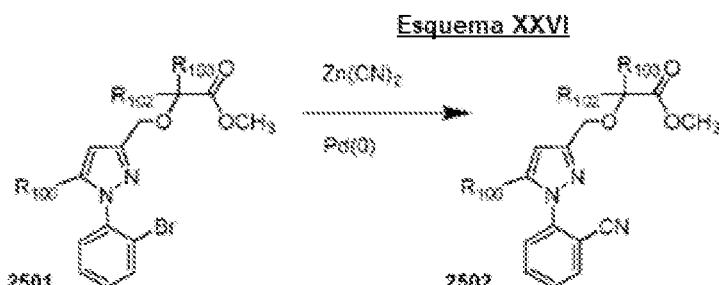
El Esquema XXIV, representado anteriormente, se puede usar para preparar ciertos compuestos ejemplares descritos aquí. El haluro de arilo **2401**, preparado usando cualquiera de los métodos descritos aquí, se convierte en la arilamina correspondiente **2402**. Esta transformación puede realizarse con un catalizador a base de cobre, u otras técnicas conocidas en la técnica. La síntesis puede completarse entonces usando los métodos descritos aquí.

5



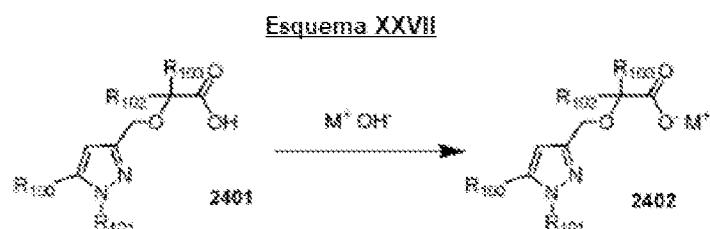
El Esquema XXV, representado anteriormente, se puede usar para preparar ciertos compuestos ejemplares descritos aquí. El haluro de arilo **2501**, preparado usando cualquiera de los métodos descritos aquí, se convierte en la arilamina correspondiente **2502**. Esta transformación puede realizarse con un catalizador a base de cobre, u otras técnicas conocidas en la técnica. La síntesis puede completarse entonces usando los métodos descritos aquí.

10



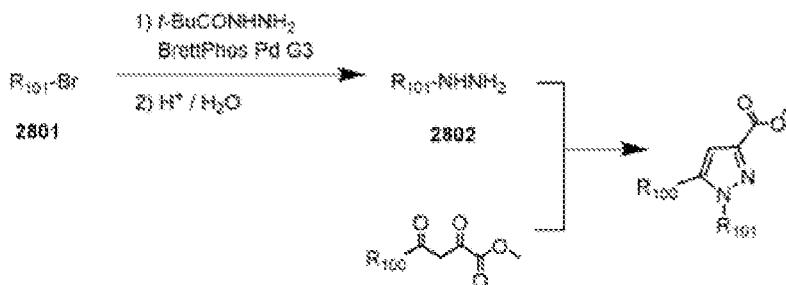
El Esquema XXVI, representado anteriormente, se puede usar para preparar ciertos compuestos ejemplares descritos aquí. El haluro de arilo **2601**, preparado usando cualquiera de los métodos descritos aquí, se convierte en el arilnitrilo correspondiente **2602**. Esta transformación se puede lograr con un catalizador basado en Pd, u otras técnicas conocidas en la técnica. La síntesis puede completarse entonces usando los métodos descritos aquí.

15



El Esquema XXVII, representado anteriormente, se puede usar para preparar ciertos compuestos ejemplares descritos aquí. El ácido carboxílico **2701**, preparado usando cualquiera de los métodos descritos aquí, se convierte en la sal carboxilato correspondiente **2702**. Esta transformación puede realizarse con un hidróxido metálico u óxido metálico. El metal se puede elegir de los metales alcalinos, metales alcalinotérreos u otros metales.

20

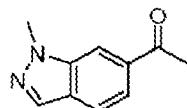
Esquema XXVIII

El Esquema XXVIII, representado anteriormente, se puede usar para preparar ciertos compuestos ejemplares descritos aquí. Un haluro de arilo o heteroarilo **2801** se convierte en la hidrazina correspondiente **2802**. La síntesis del núcleo de pirazol se realiza mediante condensación con un compuesto carbonilo apropiado, como se describe aquí.

- 5 La funcionalidad amina en el resto arilo o heteroarilo de **2801** puede protegerse mediante la unión de un grupo protector adecuado, tal como el grupo protector SEM. El grupo protector puede retirarse en un punto conveniente de la síntesis usando métodos conocidos en la técnica.

Intermedios

Se sintetizaron los siguientes intermedios para su uso en la preparación de los compuestos de esta descripción.

10 **Intermedio de referencia A-2: 1-(1-metil-1*H*-indazol-6-il)etan-1-ona****1-(1-metil-1*H*-indazol-6-il)etan-1-ona**

- 15 A una disolución de 6-bromo-1-metil-1*H*-indazol (2.5 g, 11.85 mmol, 1.00 equiv.) en THF (50 ml) en una atmósfera de N₂ a -78°C se añadió n-BuLi (10 ml, 2.00 equiv.) gota a gota con agitación. La disolución se agitó durante 60 min a esta temperatura, y después se añadió *N*-metoxi-*N*-metilacetamida (3 g, 29.09 mmol, 2.50 equiv.) y la disolución se agitó durante 60 min más a esta temperatura. La disolución resultante se agitó durante 1 h a t_a, se enfrió a 0°C, se inactivó mediante la adición de HCl (1 M) y se extrajo con 2 x 100 ml de EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 50 ml de salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron al vacío y se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice usando EtOAc/éter de petróleo (1:10) para proporcionar 1.5 g (73%) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo. LC-MS: (ES, *m/z*): 174. ¹H RMN: (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.36 (q, *J* = 1.1 Hz, 1H), 8.16 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 7.86 (dd, *J* = 8.5, 0.8 Hz, 1H), 7.69 (dd, *J* = 8.5, 1.4 Hz, 1H), 4.16 (s, 3H), 2.70 (s, 3H).
- 20

El siguiente acetilareno se obtuvo de rutas similares.

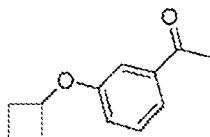
Tabla 1: Síntesis de acetilareno a partir de bromuros de arilo.

Bromuro de arilo	Producto	Espectral
6-bromo-1-etil-1 <i>H</i> -indazol	1-(1-Etil-1 <i>H</i> -indazol-6-il)-etan-1-ona A-4	LC-MS: (ES, <i>m/z</i>): 189.

25 c

El siguiente intermedio acetilareno se preparó mediante el Esquema XXII.

Intermedio A-9: 1-(3-ciclobutoxifenil)etan-1-ona



A una mezcla de 1-(3-hidroxifenil)etan-1-ona (4.5 g, 33.05 mmol, 1.00 equiv.) y Cs_2CO_3 (10.78 g, 33.09 mmol, 1.00 equiv.) en DMA (50 ml) se añadió gota a gota bromociclobutano (9.0 g, 66.67 mmol, 2.00 equiv.) con agitación a ta. La mezcla resultante se agitó durante 16 h a 130°C, después se enfrió y se diluyó con 200 ml de EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 2 x 200 ml de H_2O y 2 x 200 ml de salmuera, después se secaron sobre Na_2SO_4 , se concentraron al vacío y se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice usando EtOAc/éter de petróleo (1:10) para proporcionar 5.0 g (80%) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro. ^1H RMN: (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.53 (ddd, $J = 7.6, 1.7, 1.1$ Hz, 1H), 7.41 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.32 (dd, $J = 2.6, 1.6$ Hz, 1H), 7.10 (ddd, $J = 8.1, 2.7, 1.0$ Hz, 1H), 4.83-4.67 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.47-2.31 (m, 2H), 2.14-1.94 (m, 2H), 1.88-1.72 (m, 1H), 1.72-1.56 (m, 1H).

10 El siguiente compuesto alquilado se obtuvo de la síntesis de Williamson de 3-hidroxiacetofenona.

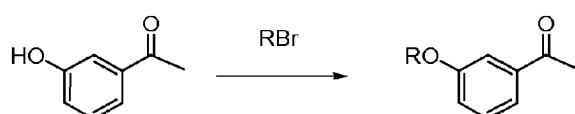


Tabla 2: Síntesis de Williamson de alcoxiacetofenona.

Haluro de alquilo	Base/disolvente	Temperatura	Producto	Espectral
Bromociclopropano	Cs_2CO_3 /DMA	150°C	1-(3-ciclopropoxifenil)etan-1-ona	A-12

Intermedio A-19: 1-(3,5-dimetoxifenil)etan-1-ona

15 En un matraz se combinaron 1-(3,5-dihidroxifenil)etan-1-ona (2 g, 13.15 mmol, 1.00 equiv.) yodometano (6.5 g, 45.79 mmol, 4.00 equiv.), K_2CO_3 (3.6 g, 25.86 mmol, 2.00 equiv.) y acetona (40 ml). La mezcla resultante se agitó durante 16 h a 56°C, después se enfrió a ta, se diluyó con 100 ml de agua y se extrajo con 2 x 50 ml de EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 20 ml de salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se concentraron al vacío y se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice usando EtOAc/éter de petróleo (1:10), para proporcionar 2 g (84%) del producto del título en forma de un aceite incoloro. LC-MS: (ES, m/z): 181. ^1H RMN: (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.07 (d, $J = 2.3$ Hz, 2H), 6.77 (t, $J = 2.3$ Hz, 1H), 3.89-3.71 (m, 6H), 2.56 (s, 3H).

20 25 Los siguientes ésteres 4-aryl-2,4-dioxobutanoato sustituidos se obtuvieron de la condensación de Claisen de una 1-ariletanona con un éster oxálico.

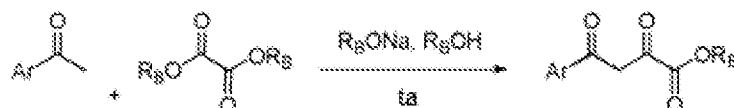


Tabla 3: síntesis de Claisen de ésteres 4-aryl-2,4-dioxobutanoato.

$\text{R}_3\text{OH}/\text{tiempo/temperatura}$	Ariletanona	Producto éster 4-aryl-2,4-dioxobutanoato	Espectral
MeOH/16 h/ta	A-4	4-(1-Etil-1 <i>H</i> -indazol-6-il)-2,4-dioxobutanoato de metilo	B-14 LC-MS: (ES, m/z): 275.

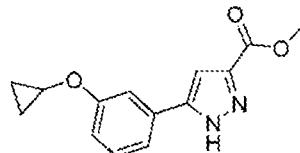
ReOH/tiempo/temperatura	Ariletanona	Producto éster 4-aryl-2,4-dioxobutanoato		Espectral
EtOH/16 h/ta	A-9	4-(3-Ciclobutoxifenil)-2,4-dioxobutanoato de etilo	B-20	LC-MS: (ES, <i>m/z</i>): 291.
MeOH/16 h/ta	A-19	4-(3,5-dimetoxifenil)-2,4-dioxobutanoato de metilo	B-29	LC-MS: (ES, <i>m/z</i>): 267.

Los siguientes cetoésteres sustituidos también se usaron en la síntesis de pirazoles.

Intermedio **B-41**: 2,4-dioxo-4-(1-propil-1H-indazol-6-il)butanoato de metilo

Intermedio **B-42**: 4-(3-ciclobutoxifenil)-2,4-dioxobutanoato de metilo

5 **Intermedio D-2: 5-(3-ciclopropoxifenil)-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo**



Una disolución de Int. **B-22** (2 g, 7.63 mmol, 1.00 equiv.) e hidrato de hidrazina (540 mg, 10.00 mmol, 1.30 equiv.) en AcOH (20 ml) se agitó durante 2 h a 100°C, después se enfrió. El pH se ajustó a 7 con NaHCO₃ saturado y la disolución resultante se extrajo con 3 x 100 ml de EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron al vacío y se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice usando EtOAc/hexano (1/1) para dar 1.5 g (76%) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro. LC-MS: (ES, *m/z*): 259. ¹H RMN (300 MHz, MeOD) δ 7.35 (m, 3H), 7.13 (d, *J* = 21.3 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.84 (dp, *J* = 6.4, 3.0, 3.0, 2.9, 2.9 Hz, 1H), 0.82 (m, 2H), 0.72 (m, 2H).

15 El siguiente éster 3-pirazolcarboxílico sustituido se obtuvo por condensación de 4-(aryl)-2,4-dioxobutanoato de metilo con hidrazina:

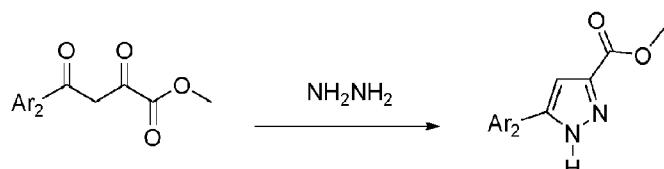


Tabla 4: síntesis de pirazol con hidrazina.

Dicetona	Producto		Espectral
B-20	5-(3-Ciclobutoxifenil)-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo	D-16	LC-MS: (ES, <i>m/z</i>): 286.

20 Los siguientes ésteres 3-pirazolcarboxílicos sustituidos se obtuvieron por condensación de 4-(aryl)-2,4-dioxobutanoato de metilo con varias hidrazinas sustituidas:

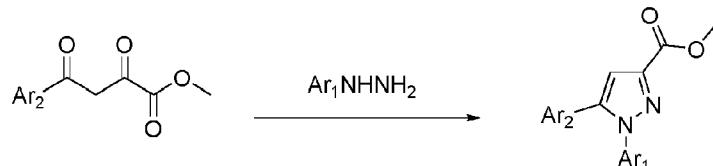
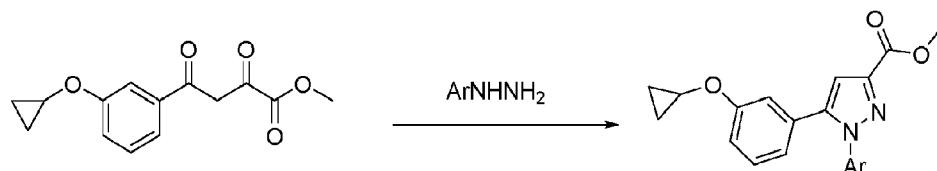


Tabla 5: síntesis de pirazol con hidrazinas sustituidas.

Ar ₁ NHNH ₂	Dicetona	Producto		Espectral
(2-Bromofenil)-hidrazina	B-14	1-(2-Bromofenil)-5-(1-etil-1H-indazol-6-il)-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo	D-30	LC-MS: (ES, <i>m/z</i>): 425.1.
(2-Bromofenil)-hidrazina	B-29	1-(2-Bromofenil)-5-(3,5-dimetoxifenil)-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo	D-33	LC-MS: (ES, <i>m/z</i>): 417.
(2-Bromofenil)-hidrazina	B-41	1-(2-Bromofenil)-5-(1-propil-1H-indazol-6-il)-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo	D-34	LC-MS: (ES, <i>m/z</i>): 439.1.
(2-Bromofenil)-hidrazina	B-42	1-(2-Bromofenil)-5-(3-ciclobutoxifenil)-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo	D-35	LC-MS: (ES, <i>m/z</i>): 441.2.

El siguiente éster 3-pirazolcarboxílico sustituido se obtuvo por condensación del Int. **B-22** con una hidrazina sustituida:



5

Tabla 6: síntesis de pirazol con 4-(3-ciclopropoxifenil)-2,4-dioxobutanoato de metilo (Int. B-22).

ArNHNH ₂ , disolvente	Producto		Espectral
(2-Bromofenil)-hidrazina, MeOH	1-(2-Bromofenil)-5-(3-ciclopropoxifenil)-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo	D-80	LC-MS: (ES, <i>m/z</i>): 413.

El siguiente agente alquilante se hizo reaccionar con pirazoles como se describe a continuación:

Intermedio **E-6**. 1-Bromo-2-(bromometil)-benceno

Los siguientes pirazoles sustituidos se obtuvieron de la alquilación con un haluro de alquilo:

10

Tabla 7: alquilación de pirazol.

Pirazol	Haluro de alquilo	Producto		Espectral
D-2	E-6	1-[(2-bromofenil)metil]-5-(3-ciclopropoxifenil)-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo	D-103	LC-MS: (ES, <i>m/z</i>): 429.2
D-16	E-6	1-[(2-bromofenil)metil]-5-(3-ciclobutoxifenil)-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo	D-119	LC-MS: (ES, <i>m/z</i>): 454

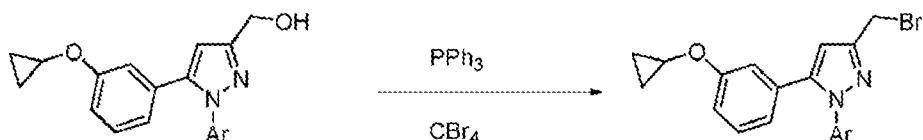
Los siguientes 3-(hidroximetil)pirazoles sustituidos se obtuvieron por reducción con LiBH₄ de los ésteres metílicos correspondientes:

Tabla 8: reducción con LiBH₄ de ésteres carboxílicos de pirazol.

Éster	Producto		Espectral
D-30	[1-(2-Bromofenil)-5-(1-etil-1H-indazol-6-il)-1H-pirazol-3-il]metanol	F-10	LC-MS: (ES, <i>m/z</i>): 398.9
D-33	[1-(2-Bromofenil)-5-(3,5-dimetoxifenil)-1H-pirazol-3-il]metanol	F-13	LC-MS: (ES, <i>m/z</i>): 389
D-34	[1-(2-bromofenil)-5-(1-propil-1H-indazol-6-il)-1H-pirazol-3-il]metanol	F-14	LC-MS: (ES, <i>m/z</i>): 413.0
D-35	[1-(2-bromofenil)-5-(3-ciclobutoxifenil)-1H-pirazol-3-il]metanol	F-15	LC-MS: (ES, <i>m/z</i>): 399.2
D-80	[1-(2-Bromofenil)-5-(3-ciclopropoxifenil)-1H-pirazol-3-il]metanol	F-49	LC-MS: (ES, <i>m/z</i>): 387
D-103	[1-[(2-Bromofenil)metyl]-5-(3-ciclopropoxifenil)-1H-pirazol-3-il]metanol	F-75	LC-MS: (ES, <i>m/z</i>): 399
D-119	[1-[(2-Bromofenil)metyl]-5-(3-ciclobutoxifenil)-1H-pirazol-3-il]metanol	F-86	LC-MS: (ES, <i>m/z</i>): 412

Los siguientes 3-(bromometil)pirazoles sustituidos se obtuvieron por reacción del correspondiente (hidroximetil)pirazol con PPh₃/CBr₄:

5

Tabla 9: bromación con CBr₄ de (hidroximetil)pirazoles.

Alcohol	Compuesto de bromo		Espectral
F-10	6-[3-(bromometil)-1-(2-bromofenil)-1H-pirazol-5-il]-1-etil-1H-indazol	G-4	LC-MS: (ES, <i>m/z</i>): 459
F-14	6-[3-(bromometil)-1-(2-bromofenil)-1H-pirazol-5-il]-1-propil-1H-indazol	G-5	LC-MS: (ES, <i>m/z</i>): 475.2
F-49	3-(Bromometil)-1-(2-bromofenil)-5-(3-ciclopropoxifenil)-1H-pirazol	G-12	LC-MS: (ES, <i>m/z</i>): 447 ¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d6) δ 7.76 (dd, <i>J</i> = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.50 (dd, <i>J</i> = 29.7, 15.0, 7.5, 1.9 Hz, 3H), 7.23 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.97-6.85 (m, 2H), 6.85-6.75 (m, 2H), 4.78 (s, 1H), 4.68 (s, 1H), 3.55 (tt, <i>J</i> = 6.0, 3.0 Hz, 1H), 0.69-0.58 (m, 2H), 0.49 (q, <i>J</i> = 2.7, 2.2 Hz, 2H).

Los siguientes ésteres carboxílicos de pirazol sustituidos se obtuvieron de la síntesis de éter de Williamson del (hidroximetil)pirazol correspondiente con BrC(CH₃)₂COOMe:

10

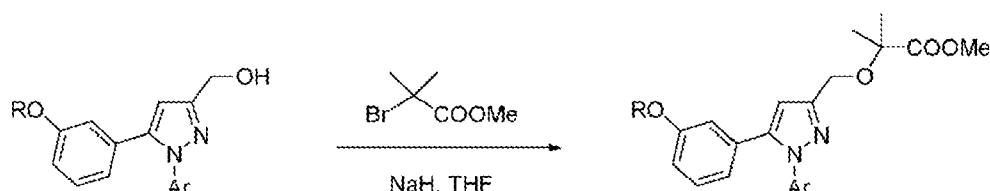


Tabla 10: síntesis de éter a partir de (hidroximetil)pirazoles.

Alcohol	Producto		Espectral
F-75	2-([1-[(2-bromofenil)metil]metoxi)-5-(3-ciclopropoxifenil)-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoato de metilo	H-20	LC-MS: (ES, <i>m/z</i>): 499.3. ¹ RMN H: (300 MHz, DMSO) δ 7.62 (dd, <i>J</i> = 7.9, 1.3 Hz, 1H), 7.35 (tdd, <i>J</i> = 7.5, 7.5, 2.6, 1.0 Hz, 2H), 7.23 (td, <i>J</i> = 7.6, 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.01 (m, 3H), 6.69 (dd, <i>J</i> = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 5.34 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 3.68 (s, 4H), 1.42 (s, 6H), 0.59 (tt, <i>J</i> = 5.8, 5.8, 2.4, 2.4 Hz, 4H).
Alcohol	Producto		Espectral
F-13	2-([1-(2-bromofenil)-5-(3,5-dimetoxifenil)-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoato de metilo	H-24	LC-MS: (ES, <i>m/z</i>): 489
F-14	2-([1-(2-bromofenil)-5-(1-propil-1H-indazol-6-il)-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoato de metilo	H-25	LC-MS: (ES, <i>m/z</i>): 535.1
F-15	2-([1-(2-bromofenil)-5-(3-ciclobutoxifenil)-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoato de metilo	H-26	LC-MS: (ES, <i>m/z</i>): 499.3.
F-86	2-([1-[(2-bromofenil)metil]metoxi)-5-(3-ciclobutoxifenil)-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoato de metilo	H-68	LC-MS: (ES, <i>m/z</i>): 512.

Los siguientes ésteres carboxílicos de pirazol sustituidos se obtuvieron de la síntesis de éter de Williamson del (bromometil)pirazol correspondiente con HO-C(CH₃)₂COOMe:

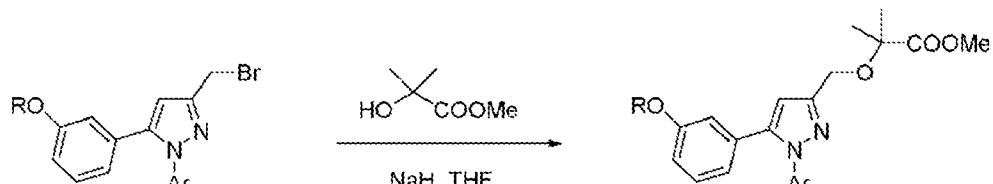


Tabla 11: síntesis de éter a partir de (bromometil)pirazoles.

Compuesto bromo	de	Producto		Espectral
G-5		(2 <i>R</i>)-2-([1-(2-bromofenil)-5-(1-propil-1H-indazol-6-il)-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilbutanoato de etilo (Esta reacción se realizó con (2 <i>R</i>)-2-hidroxi-2-metilbutanoato de metilo)	H-97	LC-MS: (ES, <i>m/z</i>): 541.1
G-12		(2 <i>R</i>)-2-([1-(2-bromofenil)-5-(3-ciclopropoxifenil)-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilbutanoato de metilo	H-102	LC-MS: (ES, <i>m/z</i>): 499.3

El siguiente éster carboxílico de pirazol sustituido se obtuvo de la síntesis de éter de Williamson del (bromometil)pirazol correspondiente con HO-C(CH₃) (Et)COOMe:

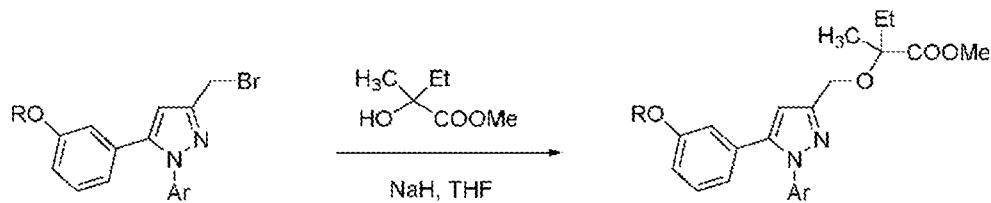
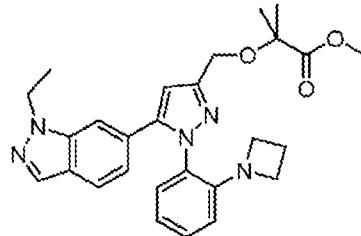


Tabla 12: síntesis de éter a partir de (bromometil)pirazoles.

Compuesto de bromo	Producto		Espectral
G-4	(2 <i>R</i>)-2-[(1-(2-bromofenil)-5-(1-etyl-1 <i>H</i> -indazol-6-il)-1 <i>H</i> -pirazol-3-il]metoxi)-2-metilbutanoato de etilo	H-125	LC-MS: (ES, <i>m/z</i>): 525

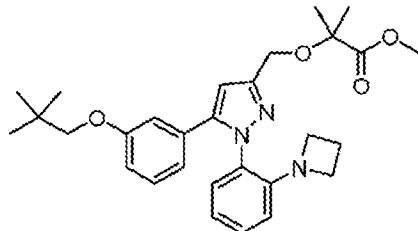
5

Intermedio de referencia H-133: 2-[(1-[2-(azetidin-1-il)fenil]-5-(1-etyl-1*H*-indazol-6-il)-1*H*-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoato de metilo



- 10 En un tubo sellado de 20 ml se combinaron 2-[(1-(2-bromofenil)-5-(1-etyl-1*H*-indazol-6-il)-1*H*-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoato de metilo (200 mg, 0.40 mmol, 1.00 equiv.) L-prolina (46 mg, 0.40 mmol, 1.00 equiv.), Cul (38 mg, 0.20 mmol, 0.50 equiv.), K₂CO₃ (166 mg, 1.20 mmol, 3.00 equiv.), azetidina (69 mg, 1.21 mmol, 3.00 equiv.) y DMSO (10 ml). La disolución resultante se agitó durante la noche a 70°C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. La disolución resultante se extrajo con 3 x 20 ml de EtOAc y las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por TLC preparativa con EtOAc/éter de petróleo (1/3). Esto dio como resultado 50 mg (26%) del compuesto del título en forma de un aceite amarillo claro. LC-MS: (ES, *m/z*): 474. ¹H RMN: (300 MHz, CDCl₃) δ 7.90 (s, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.24 (m, 2H), 7.07 (dd, *J* = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.69 (td, *J* = 7.6, 7.5, 1.3 Hz, 1H), 6.45 (dd, *J* = 8.2, 1.3 Hz, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.25 (q, *J* = 7.3, 7.3, 7.3 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.58 (dc, *J* = 24.9, 7.4, 7.3, 7.3 Hz, 4H), 2.10 (p, *J* = 7.3, 7.3, 7.3 Hz, 2H), 1.56 (s, 6H), 1.34 (q, *J* = 8.2, 8.2, 7.2 Hz, 3H).
- 15
- 20

Intermedio de referencia H-134: 2-[(1-[2-(azetidin-1-il)fenil]-5-[3-(2,2-dimetil-propoxi)fenil]-1*H*-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoato de metilo



- 25 En un tubo sellado de 30 ml se combinaron Int. H-4 (200 mg, 0.39 mmol, 1.00 equiv.), L-prolina (44 mg, 0.38 mmol, 1.00 equiv.), Cul (40 mg, 0.21 mmol, 0.50 equiv.), K₂CO₃ (160 mg, 1.16 mmol, 3.00 equiv.), azetidina (66 mg, 1.16 mmol, 3.00 equiv.) y DMSO (10 ml). La disolución resultante se agitó durante la noche a 70°C, se enfrió y se extrajo con 3 x 15 ml de EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron al vacío y se purificaron por TLC preparativa usando EtOAc/éter de petróleo (1/3) para proporcionar 70 mg (37%) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo claro. LC-MS: (ES, *m/z*): z 492.30. ¹RMN de H: (300 MHz, DMSO) δ
- 30

7.28 (ddd, $J = 8.5, 7.4, 1.6$ Hz, 1H), 7.20 (t, $J = 7.9, 7.9$ Hz, 1H), 6.98 (ddd, $J = 9.9, 7.2, 1.5$ Hz, 2H), 6.84 (m, 2H), 6.69 (m, 2H), 6.51 (dd, $J = 8.3, 1.3$ Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.50 (m, 2H), 3.42 (m, 2H), 2.07 (m, 2H), 1.45 (s, 6H), 0.94 (s, 9H).

5 Los siguientes compuestos de arilo sustituido con amino se obtuvieron mediante el uso de procedimientos similares de copulación mediada por cobre (I).

Tabla 13: síntesis de arilamina a partir de (bromoaril)pirazoles.

Haluro de arilo	Amina	Producto		Espectral
H-24	Azetidina	2-([1-[2-(azetidin-1-il)fenil]-5-(3,5-dimetoxifenil)-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoato de metilo	H-138	LC-MS: (ES, m/z): 466
H-25	Azetidina	2-([1-[2-(azetidin-1-il)fenil]-5-(1-propil-1H-indazol-6-il)-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoato de metilo	H-139	LC-MS: (ES, m/z): 488.1.
H-25	Pirrolidina	2-Metil-2-([5-(1-propil-1H-indazol-6-il)-1-[2-(pirrolidin-1-il)fenil]-1H-pirazol-3-il]metoxi)propanoato de metilo	H-140	LC-MS: (ES, m/z): 502.2.
H-26	Azetidina	2-([1-[2-(azetidin-1-il)fenil]-5-(3-ciclobutoxifenil)-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoato de metilo	H-141	LC-MS: (ES, m/z): 476.5.
H-20	Pirrolidina	2-([5-(3-ciclopropoxifenil)-1-[2-(pirrolidin-1-il)fenil]metil]-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoato de metilo	H-150	LC-MS: (ES, m/z): 490.15
H-68	Pirrolidina	2-([5-(3-ciclobutoxifenil)-1-[2-(pirrolidin-1-il)fenil]metil]-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoato de metilo	H-151	LC-MS: (ES, m/z): 504
H-97	Azetidina	(2R)-2-([1-[2-(azetidin-1-il)fenil]-5-(1-propil-1H-indazol-6-il)-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilbutanoato de etilo	H-152	LC-MS: (ES, m/z): 516.5
H-102	Azetidina	(2R)-2-([1-[2-(azetidin-1-il)fenil]-5-(3-ciclopropoxifenil)-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilbutanoato de metilo	H-153	LC-MS: (ES, m/z): 476.2
H-125	Pirrolidina	(2R)-2-([5-(1-etil-1H-indazol-6-il)-1-[2-(pirrolidin-1-il)fenil]-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilbutanoato de etilo	H-154	LC-MS: (ES, m/z): 516
H-125	Azetidina	(2R)-2-([1-[2-(azetidin-1-il)fenil]-5-(1-etil-1H-indazol-6-il)-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilbutanoato de etilo	H-155	LC-MS: (ES, m/z): 502

Procedimientos cromatográficos

Toda la cromatografía se realizó en un instrumento 2#-AnalyseHPLC-SHIMADZU (HPLC-10), con detección a 254/220 nm. Las columnas usadas para la purificación incluyen:

"Xselect": columna XSelect CSH Prep C18 OBD, 19x250mm, 5 μ m.

"XBridge": columna XBridge Prep C18 OBD, 19x150 mm, 5 μ m.

Ejemplos

La invención se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos.

Los siguientes ácidos carboxílicos de pirazol sustituidos se obtuvieron por hidrólisis con LiOH de los correspondientes ésteres metílicos:

5

Tabla 14: ejemplos 202, 238, 246, 250-251, 260 y 266-269.

Ej.	Éster	Estructura	Nombre de la IUPAC Purificación Datos analíticos
202	H-150		<p>Ácido 2-([5-(3-Ciclopropoxifenil)-1-[[2-(pirrolidin-1-il)fenil]metil]-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoico</p> <p>Xbridge: 28% de ACN hasta 58% en 7 minutos</p> <p>LC-MS: (ES, <i>m/z</i>): 476.15. ¹H RMN: (400 MHz, DMSO) δ 7.31 (t, <i>J</i> = 7.9, 7.9 Hz, 1H), 7.15 (m, 1H), 7.00 (m, 2H), 6.94 (m, 2H), 6.85 (t, <i>J</i> = 7.6, 7.6 Hz, 1H), 6.60 (dd, <i>J</i> = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 3.64 (m, 1H), 3.03 (m, 4H), 1.84 (m, 4H), 1.39 (s, 6H), 0.60 (dq, <i>J</i> = 5.3, 3.2, 2.4, 2.4 Hz, 2H), 0.55 (dq, <i>J</i> = 7.8, 3.6, 3.6, 3.4 Hz, 2H).</p>
238	H-151		<p>Ácido 2-([5-(3-Ciclobutoxifenil)-1-[[2-(pirrolidin-1-il)fenil]metil]-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoico</p> <p>XSelect: 60% de ACN hasta 95% en 7 minutos</p> <p>LC-MS: (ES, <i>m/z</i>): z 490.1. ¹H RMN: (300 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 12.67 (s, 1H), 7.29 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.19 (ddd, <i>J</i> = 8.7, 7.2, 1.6 Hz, 1H), 7.06 (dd, <i>J</i> = 8.2, 1.2 Hz, 1H), 6.97-6.80 (m, 3H), 6.64-6.54 (m, 2H), 6.45 (s, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.44 (s, 2H), 4.41 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 3.19-2.87 (m, 4H), 2.26-2.07 (m, 2H), 1.99-1.88 (m, 2H), 1.88-1.80 (m, 4H), 1.71 (c, <i>J</i> = 10.1 Hz, 1H), 1.62-1.46 (m, 1H), 1.41 (s, 6H), 1.20 (s, 1H).</p>
246	H-139		<p>Ácido 2-([1-[2-(azetidin-1-il)fenil]-5-(1-propil-1H-indazol-6-il)-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoico</p> <p>XSelect: 40% de ACN hasta 70% en 7 min</p> <p>LC-MS: (ES, <i>m/z</i>): 474.10. ¹H RMN (300 MHz, MeOD) δ 7.96 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 7.71 (dd, <i>J</i> = 8.5, 0.8 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.31 (m, 2H), 7.13 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 6.80 (d, <i>J</i> = 13.8 Hz, 2H), 6.56 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.17 (t, <i>J</i> = 7.0, 7.0 Hz, 2H), 3.57 (m, 4H), 2.14 (c, <i>J</i> = 7.2, 7.2, 7.2 Hz, 2H), 1.69 (c, <i>J</i> = 7.2, 7.2, 7.2 Hz, 2H), 1.54 (s, 6H), 0.79 (t, <i>J</i> = 7.4, 7.4 Hz, 3H).</p>

Ej.	Éster	Estructura	Nombre de la IUPAC Purificación Datos analíticos
250	H-140		<p>Ácido 2-metil-2-([5-(1-propil-1H-indazol-6-il)-1-[2-(pirrolidin-1-ylfenil]-1H-pirazol-3-il]metoxi]propanoico</p> <p>XBridge: ACN al 10% hasta el 50% en 7 min</p> <p>LC-MS: (ES, m/z): 488.2. ¹RMN de H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.98 (s, 1H), 7.64 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.08 (t, J = 7.5, 7.5 Hz, 2H), 6.72 (m, 3H), 4.50 (s, 2H), 4.14 (t, J = 7.1, 7.1 Hz, 2H), 2.77 (c, J = 6.4, 6.4, 5.2 Hz, 4H), 1.63 (tt, J = 15.4, 15.4, 7.1, 7.1 Hz, 6H), 1.40 (s, 6H), 0.72 (t, J = 7.4, 7.4 Hz, 3H).</p>
251	H-138		<p>Ácido 2-((1-(2-(azetidin-1-il)fenil)-5-(3,5-dimetoxifenil)-1H-pirazol-3-il)metoxi)-2-metilpropanoico</p> <p>Xbridge: ACN al 25% hasta 37% en 7 min</p> <p>LC-MS: (ES, m/z): 452. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.26 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.67 (c, J = 7.0, 6.0 Hz, 2H), 6.58-6.43 (m, 3H), 6.38 (t, J = 2.2 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.59 (s, 6H), 3.45 (dq, J = 31.0, 7.3 Hz, 4H), 2.17-1.89 (m, 2H), 1.36 (s, 6H).</p>
260	H-141		<p>Ácido 2-([1-[2-(azetidin-1-il)fenil]-5-(3-ciclobutoxifenil)-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoico.</p> <p>XSelect: 55% de ACN hasta 70% en 7 min</p> <p>LC-MS: (ES, m/z): 462.1. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.27 (td, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.19 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.97 (td, J = 6.2, 3.2 Hz, 2H), 6.75-6.64 (m, 3H), 6.61 (s, 1H), 6.50 (dd, J = 8.3, 1.3 Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.29 (p, J = 7.1 Hz, 1H), 3.44 (dt, J = 14.4, 7.3 Hz, 4H), 2.31-2.13 (m, 2H), 2.03 (p, J = 7.3 Hz, 2H), 1.95-1.82 (m, 2H), 1.78-1.64 (m, 1H), 1.62-1.46 (m, 1H), 1.39 (s, 6H).</p>
266	H-153		<p>Ácido (2R)-2-([1-[2-azetidin-1-il]fenil]-5-(3-ciclopropoxifenil)-1H-pirazol-3-il)metoxi)-2-metilbutanoico.</p> <p>SunFire: 72% de ACN hasta 82% en 7 min</p> <p>LC-MS: (ES, m/z): 462.3. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.29-7.21 (m, 2H), 7.10-6.95 (m, 3H), 6.94-6.84 (m, 1H), 6.75-6.63 (m, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.48 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.56-3.50 (m, 5H), 2.02 (c, J = 7.3 Hz, 2H), 1.74 (p, J = 7.1 Hz, 2H), 1.37 (s, 3H), 0.85 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 0.64 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 0.51 (c, J = 4.4, 3.3 Hz, 2H).</p>

Ej.	Éster	Estructura	Nombre de la IUPAC Purificación Datos analíticos
267	H-152		Ácido (2R)-2-((1-[2-(azetidin-1-yl)fenil]-5-(1-propil-1H-indazol-6-yl)-1H-pirazol-3-yl)metoxi)-2-metilbutanoico. XSelect: 57% de ACN hasta 61% en 7 min LC-MS: (ES, m/z): 488.3. ¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d6) δ 7.98 (s, 1H), 7.66 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.26 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.09-7.00 (m, 1H), 6.70 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 6.48 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.15 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 3.53-3.44 (m, 4H), 2.04 (c, J = 7.4, 6.7 Hz, 2H), 1.74 (dq, J = 14.6, 7.3 Hz, 2H), 1.61 (h, J = 7.3 Hz, 2H), 1.38 (s, 3H), 0.86 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 0.72 (t, J = 7.4 Hz, 3H).
268	H-154		Ácido (2R)-2-((5-(1-ethyl-1H-indazol-6-yl)-1-[2-(pirrolidin-1-yl)fenil]-1H-pirazol-3-yl)metoxi)-2-metilbutanoico. XSelect: ACN al 50% hasta el 72% en 7 min LC-MS: (ES, m/z): 488. ¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d6) δ 12.71 (s, 1H), 7.96 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.46-7.40 (m, 1H), 7.24 (ddd, J = 8.5, 7.1, 1.6 Hz, 1H), 7.07 (td, J = 6.7, 6.3, 3.3 Hz, 2H), 6.87-6.59 (m, 3H), 4.48 (s, 2H), 4.23 (c, J = 7.2 Hz, 2H), 2.76 (d, J = 7.5 Hz, 4H), 1.74 (dh, J = 14.0, 7.2 Hz, 4H), 1.62-1.50 (m, 2H), 1.38 (s, 3H), 1.20 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.86 (t, J = 7.4 Hz, 3H).
269	H-155		Ácido (2R)-2-((1-[2-(azetidin-1-yl)fenil]-5-(1-ethyl-1H-indazol-6-yl)-1H-pirazol-3-yl)metoxi)-2-metilbutanoico. XBridge: 44% de ACN hasta 54% en 7 minutos LC-MS: (ES, m/z): 474. ¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d6) δ 7.96 (s, 1H), 7.63 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.24 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 2.0, 7.8 Hz, 2H), 6.88-6.58 (m, 2H), 6.46 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.25 (c, J = 7.2 Hz, 2H), 3.45 (dd, J = 22.1, 7.2 Hz, 4H), 2.18-1.88 (m, 2H), 1.71 (dd, J = 15.0, 7.4 Hz, 2H), 1.33 (s, 3H), 1.20 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.84 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

La actividad de los compuestos en los **Ejemplos 202, 238, 246, 250-251, 260 y 266-269** como inhibidores de MCT4 se ilustra en los siguientes ensayos.

Ensayos de actividad biológica

- 5 Los siguientes son ensayos que pueden usarse para evaluar la eficacia biológica de los compuestos de Fórmula (II) de una manera similar a la notificada previamente para MCT1 y MCT4 y son conocidos por los expertos en la técnica. Véase, p. ej., Murray, C. M. et al., "Monocarboxylate transporter MCT1 is a target for immunosuppression", *Nature chemical biology* 1, 371-376 (2005) y Ovens, M. J., et al., "AR-C155858 is a potent inhibitor of monocarboxylate transporters MCT1 and MCT2 that binds to an intracellular site involving transmembrane helices 7-10", *The Biochemical Journal* 425, 523-530, (2010).
- 10

Preparación de células cargadas con BCECF

- 5 Se trituran células ($\sim 7 \times 10^6$) (tritina-EDTA al 0.05%), se peletizan (300 g, 5 min), y se resuspenden en 1 ml de disolución de Tyrode, pH 7.4 (NaCl 119 mM, KCl 5 mM, HEPES 25 mM, pH 7.4, CaCl₂ 2 mM, MgCl₂ 2 mM, 6 g/l de glucosa). Se añaden 10 μ l de una disolución madre de DMSO 30 mM de éster BCECF-AM (Life Technologies) y las células se incuban a 37°C durante 5 minutos. Las células se peletizan (300 g, 5 min), se lavan una vez con 1 ml de disolución de Tyrode, pH 7.4, se vuelven a peletizar (300 g, 5 min) y se resuspenden en 1 ml de disolución de Tyrode, pH 7.4.

Ensayo 1: transporte de lactato en células de cáncer de mama MDA-MB-453 que expresan MCT4.

- 10 El MCT4 puede expresarse de forma estable en células de cáncer de mama MDA-MB-453 que no expresan MCT1 o MCT4 nativos. La actividad de MCT4 puede evaluarse monitorizando el cambio de pH intracelular que acompaña al simporte lactato/protón, usando el colorante fluorescente sensible al pH 2',7'-bis-(carboxietil)-5(6)-carboxifluoresceína (BCECF), de una manera similar a la notificada previamente para MCT1 y MCT4. Lo siguiente es un procedimiento ejemplar para ensayar la actividad de MCT4 de los compuestos de Fórmula (II).

Ensayo 2: transporte de lactato mediado por MCT4 en células de adenocarcinoma de pulmón NCI-H358.

- 15 Las células de adenocarcinoma de pulmón NCI-H358 pueden usarse para medir la actividad de MCT4 en células con niveles nativos altos de MCT4 y niveles bajos de MCT1 y son conocidas por los expertos en la técnica. La preparación de células cargadas con BCECF y la actividad de transporte de lactato puede determinarse tal como se describe para el ensayo 1.

Ensayo 3: transporte de lactato mediado por MCT4 en células de cáncer de mama MDA-MB-231.

- 20 Se pueden usar células de cáncer de mama MDA-MB-231 para medir la actividad de MCT4 en células con altos niveles nativos de MCT4 y bajos niveles de MCT1 y son conocidas por los expertos en la técnica. La actividad de MCT4 puede evaluarse monitorizando el cambio de pH intracelular que acompaña al simporte lactato/protón, usando el colorante fluorescente sensible al pH 2',7'-bis-(carboxietil)-5(6)-carboxifluoresceína (BCECF), de una manera similar a la notificada previamente para MCT1 y MCT4. Lo siguiente es un procedimiento ejemplar para ensayar la actividad de MCT4 de los compuestos de Fórmula (II).

Ensayo 4: transporte de lactato mediado por MCT1 en células de cáncer de mama BT20.

- 30 La actividad de MCT1 puede medirse usando células de cáncer de mama BT-20 que expresan niveles nativos elevados de MCT1, pero no expresan MCT4 y son conocidas por los expertos en la técnica. La preparación de células cargadas con BCECF es como se describe para el Ensayo 1. El ensayo de transporte de lactato es como se describe para el Ensayo 1, excepto que se añade L-lactato 10 mM (en lugar de 50 mM). Los resultados de los ensayos anteriores se dan a continuación en la Tabla 15. Como puede verse, todos los compuestos descritos aquí son selectivos para MCT4 sobre MCT1.

Tabla 15: actividad de MCT.

Ej.	IC ₅₀ de MCT4 (nM).		IC ₅₀ de MCT1 (nM).
	MDA-MB-231	BT20	
202	6.2		23000
238	3.7		21000
246	3.10		32000
250	1.30		41000
251	5.60		98000
260	0.83		26000
266	0.36		64000
267	0.57		11000

Ej.	IC ₅₀ de MCT4 (nM).		IC ₅₀ de MCT1 (nM).
	MDA-MB-231		BT20
268	0.30		36000
269	1.00		58000

Ensayos de estabilidad metabólica

Los siguientes son ensayos que pueden usarse para evaluar la estabilidad metabólica de los compuestos de Fórmula (II) en microsomas humanos, de rata o de ratón. Los ensayos siguen un procedimiento común mencionado a continuación.

5. 1. Disolución madre: 200 μ l de tampón de fosfato 200 mM, 106 μ l de agua ultrapura, 40 μ l de MgCl₂ 50 mM y 10 μ l de microsomas hepáticos 20 mg/ml (humanos, de rata o ratón).
10. 2. Se realizaron dos experimentos separados de la siguiente manera, a) Con NADPH: se añadieron 10 μ l de microsomas hepáticos 20 mg/ml y 40 μ l de NADPH 10 mM a las incubaciones. Las concentraciones finales de microsomas y NADPH fueron 0.5 mg/ml y 1 mM, respectivamente. b) Sin NADPH: 10 μ l de microsomas hepáticos 20 mg/ml y se añadieron a las incubaciones 40 μ l de H₂O ultrapura. La concentración final de microsomas fue de 0.5 mg/ml.
15. 3. La reacción se inició con la adición de 4 μ l de compuesto de control 200 μ M o disoluciones de compuesto de ensayo. Se usó verapamilo como control positivo en este estudio. La concentración final del compuesto de ensayo o compuesto de control fue 2 μ M.
20. 4. Se tomaron alícuotas de 50 μ l de la disolución de reacción a 0, 15, 30, 45 y 60 minutos. La reacción se detuvo mediante la adición de 4 volúmenes de acetonitrilo frío con IS (alprazolam 100 nM, labetalol 200 nM y ketoprofeno 2 μ M). Las muestras se centrifugaron a 3220g durante 40 minutos. Una alícuota de 90 μ l del sobrenadante se mezcló con 90 μ l de H₂O ultrapura y luego se usó para el análisis de LC-MS/MS.
25. 5. Análisis de datos. Todos los cálculos se llevaron a cabo usando Microsoft Excel. Las áreas de los picos se determinaron a partir de cromatogramas de iones extraídos. El valor de la pendiente, k, se determinó mediante regresión lineal del logaritmo natural del porcentaje restante del fármaco base frente a la curva de tiempo de incubación. La semivida *in vitro* ($t_{1/2}$ *in vitro*) se determinó a partir del valor de la pendiente: $t_{1/2}$ *in vitro* = -(0.693)/k.

Los resultados se dan a continuación en la Tabla 16.

25

Tabla 16: Estabilidad metabólica.

Ej.	Microsomas humanos $t_{1/2}$, min	Microsomas humanos %, 60 min	Microsomas de ratón $t_{1/2}$, min	Microsomas de ratón %, 60 min	Microsomas de rata $t_{1/2}$, min	Microsomas de rata %, 60 minutos
202	37	32	38	32	11	2
246	95	65	168	81	109	69
251	181	77	93	63	181	83

Ensayos farmacocinéticos en ratón y rata

Los siguientes son ensayos que pueden usarse para evaluar las propiedades farmacocinéticas de la Fórmula (II) en ratón o rata. Los ensayos siguen un procedimiento común mencionado a continuación.

30. 1. Formulaciones: para IV, DMSO/PEG400/HP- β -CD al 30% (10:20:70). Para PO (sonda oral), DMSO/PEG400 (10:90). Formulaciones recién preparadas el día de la dosificación o antes de la dosificación. Almacenamiento a temperatura ambiente.

2. Especie de ensayo: para ratón: cepa CDI macho, de aproximadamente 6-8 semanas de edad, de aproximadamente 20-30 g. Para rata: cepa Sprague-Dawley macho, de aproximadamente 6-8 semanas de edad, aproximadamente 200-300 g.

3. Nivel de dosis: para IV, 3 mg/kg. Para PO, 10 mg/kg.

5 4. Número de animales: 3 por ensayo.

5. Puntos de tiempo PK: para IV (plasma): 5 min, 15 min, 1, 2, 4, 6, 8, 24 h después de la dosis. Para PO (plasma): 15 min, 30 min, 1, 2, 4, 6, 8, 24 h después de la dosis.

6. Recogida y procesamiento de muestras de sangre. Se recogió sangre (~ 0.2 ml por punto de tiempo) de la vena yugular. La sangre de cada muestra se transfirió a tubos de plástico de microcentrifuga que contenían anticoagulante de EDTA-K₂. Las muestras de sangre se centrifugaron a 2000g durante 5 minutos a 4°C para obtener plasma.

10 7. Análisis de muestras: las muestras de plasma se analizaron usando el método de LC/MS/MS, y parámetros farmacocinéticos (semivida: t_{1/2}; biodisponibilidad oral: F; volumen de distribución: V_{ss}).

Los resultados se dan a continuación en la Tabla 17, en la que "ND" significa que no hay datos.

Tabla 17: propiedades farmacocinéticas en roedores.

Ej.	t _{1/2} de ratón (h)	F de ratón (%)	V _{ss} de ratón (l/kg)	t _{1/2} de rata (h)	F de rata (%)	V _{ss} de rata (L/kg)
246	ND	ND	ND	4.7	52	1.7
251	ND	ND	ND	3.0	98	0.38
260	5.2	86	0.22	3.7	85	0.20
266	3.8	100	0.36	2.7	100	0.23
267	3.3	64	3.9	2.6	54	7.7
268	2.7	77	0.77	2.2	57	0.76
269	3.3	100	1.3	ND	ND	ND

15

Modelo de artritis inducida por adyuvante en rata

Se usan los siguientes ensayos para evaluar las propiedades antiinflamatorias de la fórmula (II) en rata. Los ensayos siguen un procedimiento común mencionado a continuación.

1. Formulación: metilcelulosa al 0.5% en solución salina. Formulación recién preparada el día de la dosificación.

20 2. Especie de ensayo: rata SD, de aproximadamente 6-8 semanas de edad, aproximadamente 200 g.

3: Procedimiento de inducción de artritis: se administró adyuvante de Freund completo (CFA; 50 µl/rata, *M. Tuberculosis* a 4 mg/ml) vía inyección subplantar en la pata izquierda.

4: Dosificación: PO (sonda oral), 3 días después de la inyección de CFA.

25 5: Peso corporal. Los pesos corporales de todos los animales se registraron durante el transcurso del estudio, el día 1 y el día 3.

6: Ensayo de diferencia de carga de peso (DWB). La distribución del peso corporal de ratas entre las patas inyectadas con CFA y contralaterales se midió mediante un instrumento de cambio del equilibrio de peso. Los animales se ensayaron para registrar la carga de peso ejercida por las patas traseras por medio de una placa de fuerza insertada en el suelo. La carga de peso media (en g) entre la pata inyectada con CFA y la pata contralateral se determinó durante 10 segundos. Las mediciones se tomaron tres veces, incluyendo la línea base antes de la dosis, 1 hora y 4 horas después de la dosificación el día 3.

7: Ensayo de alodinia mecánica (MA). La alodinia mecánica de la pata trasera izquierda se medirá durante el transcurso del estudio determinando umbrales de retirada para el filamento de Von Frey. El filamento se aplicó perpendicularmente a la superficie plantar de la pata con fuerza creciente. El umbral para la retirada de la pata se calculó tomando el promedio de 2-3 estímulos repetidos (en g) que indujeron una retirada refleja de la pata. Las 5 mediciones se tomaron tres veces, incluyendo la línea base antes de la dosis, 1 hora y 4 horas después de la dosificación el día 3.

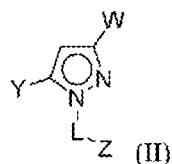
8: La dosis mínima eficaz se determinó por comparación de los compuestos de Fórmula (II) con dexametasona de control positivo.

Tabla 18: eficacia en el modelo de artritis de rata inducida por adyuvante

Ej.	Diferencia de carga de peso, dosis mínima eficaz (mg/kg)	Alodinia mecánica (Von Frey), dosis mínima eficaz (mg/kg)
260	1	1
266	3	3
267	3	3
268	1	1

REIVINDICACIONES

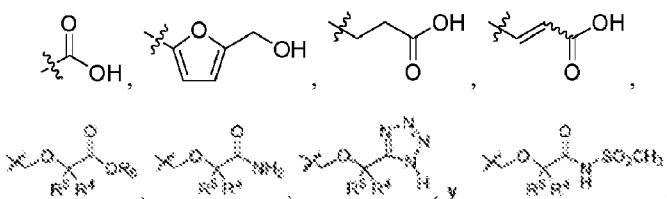
1. Un compuesto de Fórmula estructural II:



o una sal del mismo, en la que:

- 5 L se escoge de un enlace y metileno;

W se escoge de



Y se escoge de:



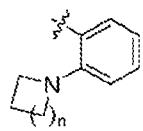
10

R20 se escoge de alcoxi de C1-C4 y cicloalcoxi de C1-C4;

R2d se escoge de nulo y alcoxi de C1-C4;

R2e es alquilo de C1-C4;

Z es



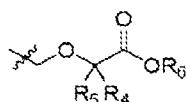
15

n es 1 o 2 (formando un azetidin-1-ilo o pirrolidin-1-ilo);

R4 y R5 se escogen independientemente de alquilo de C1-C3; y

R6 se escoge de H y alquilo de C1-C4.

2. El compuesto como se menciona en la reivindicación 1, o una sal del mismo, en el que W es



20

3. El compuesto como se menciona en la reivindicación 2, o una sal del mismo, en el que L es un enlace.

4. El compuesto como se menciona en la reivindicación 1, o una sal del mismo, en el que:

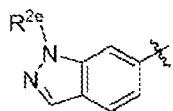
R20 se escoge de metoxi, metilpropoxi, ciclopropoxi y ciclobutoxi; y

R2d se escoge de nulo y metoxi.

25

5. El compuesto como se menciona en la reivindicación 1, o una sal del mismo, en el que:

Y es

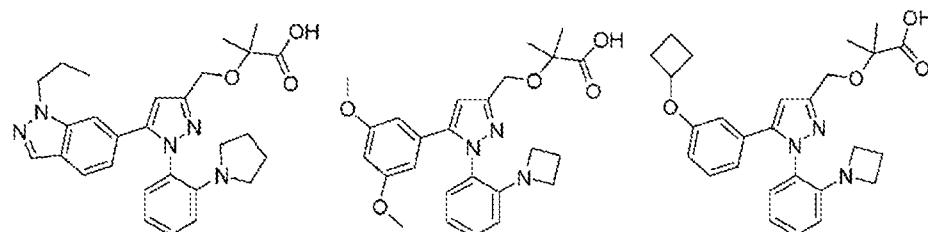
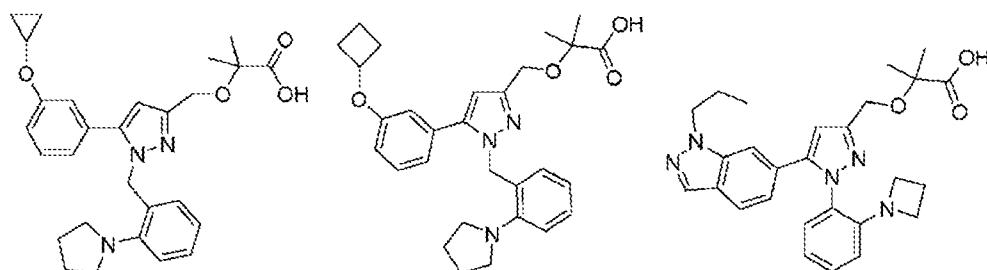


y

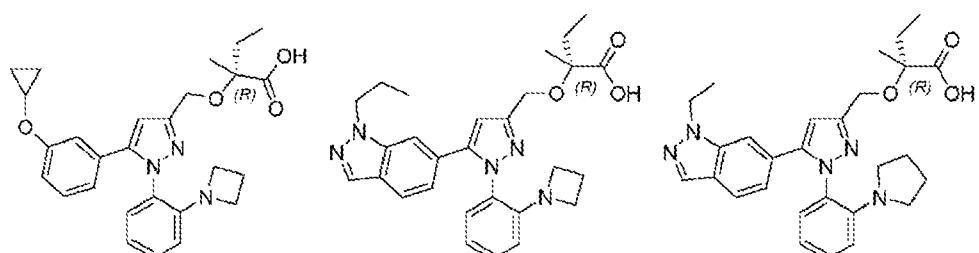
R^{2e} es alquilo de C₁-C₄.

5 6. El compuesto como se menciona en la reivindicación 1, o una sal del mismo, en el que R^{2e} se escoge de etilo y propilo.

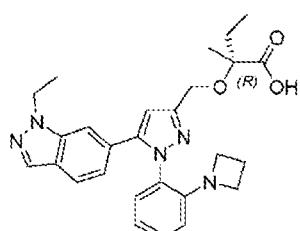
7. El compuesto como se menciona en la reivindicación 1, en el que el compuesto tiene una fórmula estructural escogida de:



10



y



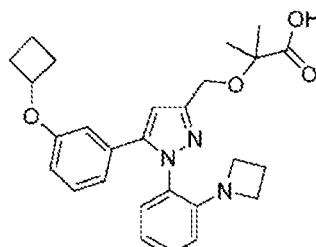
o una sal del mismo.

15 8. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se menciona en una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, o una sal del mismo, y un vehículo, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable.

9. Un compuesto como se menciona en una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, o una sal del mismo, para su uso en el tratamiento de un trastorno mediado por el transportador de monocarboxilato MCT4 en un sujeto que lo necesite.

10. El compuesto para su uso como se menciona en la reivindicación 9, en el que el trastorno es cáncer, se escoge de adenocarcinoma, leucemia/linfoma de células T adultas, cáncer de vejiga, blastoma, cáncer de huesos, cáncer de mama, cáncer cerebral, carcinoma, sarcoma mieloide, cáncer de cérvix, cáncer colorrectal, cáncer de esófago, cáncer gastrointestinal, glioblastoma multiforme, glioma, cáncer de vesícula biliar, cáncer gástrico, cáncer de 5 cabeza y cuello, linfoma de Hodgkin, linfoma de no Hodgkin, cáncer intestinal, cáncer de riñón, cáncer de laringe, leucemia, cáncer pulmonar, linfoma, cáncer de hígado, cáncer pulmonar de células pequeñas, cáncer pulmonar de células no pequeñas, mesotelioma, mieloma múltiple, cáncer ocular, tumor del nervio óptico, cáncer de boca, cáncer de ovario, tumor de pituitaria, linfoma del sistema nervioso central primario, cáncer de próstata, cáncer de páncreas, cáncer de faringe, carcinoma de células renales, cáncer de recto, sarcoma, cáncer de piel, tumor espinal, cáncer de intestino delgado, cáncer de estómago, linfoma de células T, cáncer de testículo, cáncer de tiroides, cáncer de garganta, cáncer urogenital, carcinoma urotelial, cáncer uterino, cáncer de vagina y tumor de Wilms o el trastorno inflamatorio se escoge de enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, fibrosis pulmonar idiopática, distrofia muscular, artritis reumatoide y esclerosis sistémica (esclerodermia).

11. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto tiene la fórmula estructural:



- 15 o una sal del mismo.
12. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se describe en la reivindicación 11, o una sal del mismo, y un vehículo, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 20 13. Un compuesto como se menciona en la reivindicación 11, o una sal del mismo, para su uso en el tratamiento de un trastorno mediado por el transportador de monocarboxilato MCT4 en un sujeto que lo necesite.