

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 028 184**

51 Int. Cl.:

C07D 231/12	(2006.01)	C07D 405/10	(2006.01)
C07D 231/14	(2006.01)	C07D 409/10	(2006.01)
C07D 231/18	(2006.01)	C07D 498/04	(2006.01)
C07D 239/26	(2006.01)	A61K 31/415	(2006.01)
C07D 401/04	(2006.01)	A61K 31/4192	(2006.01)
C07D 401/10	(2006.01)	A61K 31/505	(2006.01)
C07D 401/12	(2006.01)	A61P 35/00	(2006.01)
C07D 401/14	(2006.01)		
C07D 403/04	(2006.01)		
C07D 405/04	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **31.08.2018** **PCT/US2018/049175**

87 Fecha y número de publicación internacional: **05.03.2020** **WO20046382**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.08.2018** **E 18931818 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.05.2025** **EP 3844152**

54 Título: **Heterociclos sustituidos como agentes dirigidos a c-MYC**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
18.06.2025

73 Titular/es:

NORTHWESTERN UNIVERSITY (100.00%)
633 Clark Street
Evanston, IL 60208, US

72 Inventor/es:

SCHILTZ, GARY, E.;
MISHRA, RAMA, K.;
HAN, HUIYING;
ABDULKADIR, SARKI, A.;
IZQUIERDO-FERRER, JAVIER y
JAIN, ATUL, D.

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 3 028 184 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

Heterociclos sustituidos como agentes dirigidos a c-MYC

Declaración con respecto a la investigación o desarrollo patrocinados por el gobierno federal

- 5 Esta invención se realizó con el apoyo del gobierno de conformidad con la subvención número R01 CA123484 otorgada por los Institutos Nacionales de Salud. El gobierno tiene ciertos derechos sobre la invención.

Antecedentes

El campo de la invención se refiere a heterociclos sustituidos como agentes dirigidos a c-MYC. En particular, el campo de la invención se refiere a pirazoles, pirimidinas o triazoles sustituidos como agentes dirigidos a c-MYC para el tratamiento de enfermedades y trastornos de proliferación celular tales como el cáncer.

- 10 El oncogén c-MYC está desregulado y desempeña una función causal en la mayoría de los cánceres humanos, y la inhibición de c-MYC afecta profundamente el crecimiento tumoral o la supervivencia en múltiples modelos. MYC es el oncogén más común implicado en los cánceres humanos y está sobreexpresado en hasta la mitad de todos los cánceres. Por lo tanto, el desarrollo de inhibidores de c-MYC es una de las estrategias potenciales contra el cáncer más atractivas. Desafortunadamente, debido a la dificultad de dirigirse a los factores de transcripción con moléculas pequeñas, el c-MYC se considera actualmente "no medicable". En el presente documento, divulgamos un nuevo enfoque para dirigirse a c-MYC y hemos desarrollado una serie de nuevos inhibidores de moléculas pequeñas. Estos compuestos se dirigen selectivamente a la proliferación celular impulsada por c-MYC e interfieren con la unión de c-MYC al ADN.

El documento US 2017/253581 A1 describe heterociclos sustituidos.

- 20 El documento US 2008/090880 A1 describe 3-(2-hidroxifenil) pirazoles.

El documento US 2012/316182 A1 describe compuestos que modulan los canales de calcio operados por almacenamiento (SOC).

El documento WO 2007/136703 A1 describe compuestos que modulan la actividad del receptor de serotonina 5-HT_{2A}.

- 25 El documento EP 0280654 A1 describe un proceso para cambiar la estabilidad fotoquímica de los tintes en materiales fibrosos de poliéster.

El documento FR 1396684 A describe los compuestos de hidroxiaril-pirimidina.

El documento US 2013/005666 A1 describe un sistema de indicador Neh2-luc.

El documento WO 2007/081966 A2 describe los compuestos que se pueden utilizar para unirse a la tubulina.

- 30 Park et al. ("A novel class of Hsp90 inhibitors isolated by structure-based virtual screening", Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, vol. 17, no. 22, 2007, pages 6345-6349) describe los compuestos 3-fenil-2-estiril-3H-quinazolina-4-ona.

El documento WO 2006/018082 A1 describe compuestos de 1,5-difenilpirazol.

El documento JP 2005225787 A describe los inhibidores HSP90 derivados del pirazol.

- 35 E documento CN 107739337 A describe un método de preparación para un agente quelante de iones de cadmio, aluminio y plomo.

Sapegin Alexander V et al. ("New tetracyclic 1,4-oxazepines constructed via practically simple tandem condensation strategy from readily available synthons", Tetrahedron, vol. 70, no. 5, 2013, pages 1077-1083) describe compuestos de 1,4-oxazepinas.

- 40 Vishnu Nayak et al. ("Monoamine oxidase inhibitory activity of 3,5-biaryl-4,5-dihydro-1H-pyrazole-1-carboxylate derivatives", European Journal of Medicinal Chemistry, vol. 69, 2013, pages 762-767) describe los compuestos de 3,5-biaryl-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carboxilato.

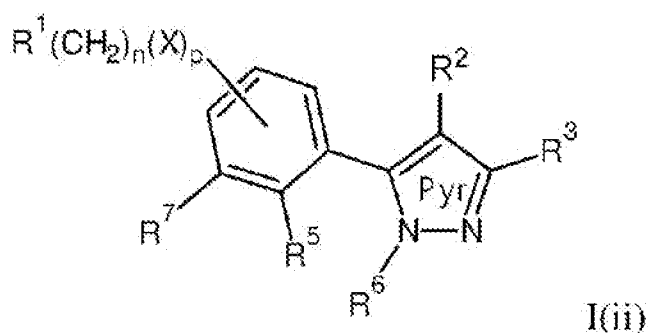
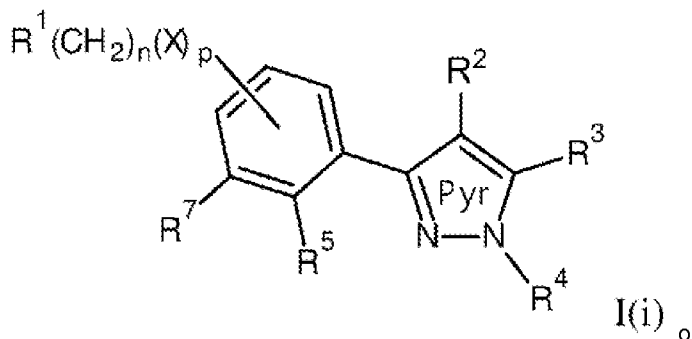
Resumen

La invención se define por las reivindicaciones.

- 45 Se divulgan heterociclos sustituidos que se pueden utilizar como agentes dirigidos a c-MYC. Los heterociclos sustituidos pueden incluir pirazoles sustituidos, pirimidinas sustituidas y triazoles sustituidos. Los heterociclos

divulgados se pueden utilizar en composiciones farmacéuticas y métodos para tratar trastornos proliferativos celulares tales como el cáncer.

En un primer aspecto, la invención proporciona un compuesto que tiene una fórmula I(i) o I(ii):



5

en la que R¹ es hidrógeno o R¹ es un grupo arilo, un grupo bencilo, un grupo heteroarilo, un grupo cicloalquilo o un grupo cicloheteroalquilo, opcionalmente R¹ se sustituye en una o más posiciones con uno o más de alquilo, alcoxi, haloalquilo, haloalcoxi, arilo, hidroxilo, halo, ciano, amido, hidrazonilo, carbonilo, carboxilo y alcóxicarbonilo;

10 n es 0, 1, o 2;

p es 0 o 1;

X es O o NH, o R¹(CH₂)_n(X)_p- es N-piperazinilo opcionalmente N-sustituido con alquilo;

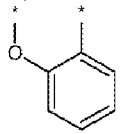
R² es hidrógeno o halo;

15 R³ es alquilo, alcoxi, haloalquilo, haloalcoxi, arilo, bencilo, hidroxilo, halo, amido, hidrazonilo, carboxilo y alcóxicarbonilo;

R⁴ es hidrógeno, amino, alquilo o R⁴ es arilo o bencilo; R⁴ opcionalmente se sustituye en una o más posiciones con uno o más de alquilo, alcoxi, haloalquilo, haloalcoxi, arilo, hidroxilo, halo, ciano, amido, hidrazonilo, carbonilo, carboxilo, alcóxicarbonilo, ariloxi y alquilariloxi;

R⁵ es alquilo, alcoxi, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxilo o halo;

20 R⁶ es hidrógeno, amino, alquilo o R⁶ es arilo o bencilo; R⁶ opcionalmente se sustituye en una o más posiciones con uno o más de alquilo, alcoxi, haloalquilo, haloalcoxi, arilo, hidroxilo, halo, ciano, amido, hidrazonilo, carbonilo, carboxilo, alcóxicarbonilo, ariloxi y alquilariloxi, o R⁶ y R⁵ juntos forman una estructura de anillo que

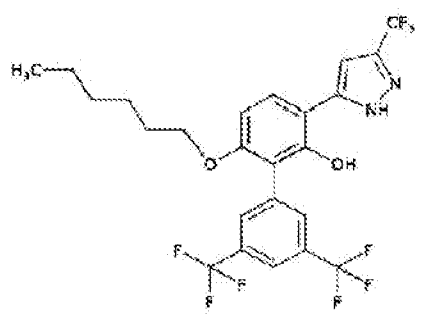
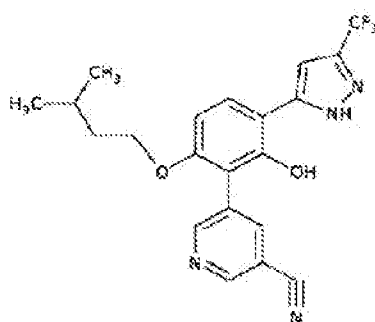
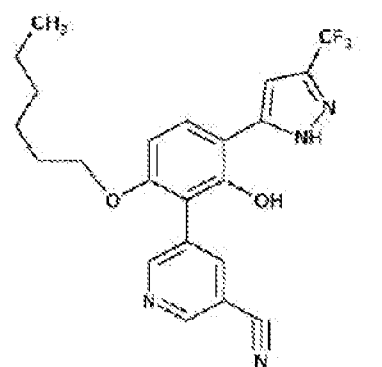
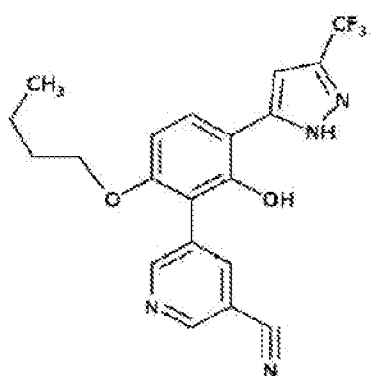
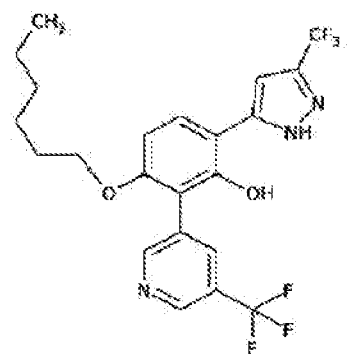
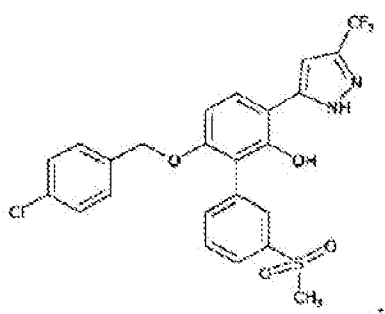
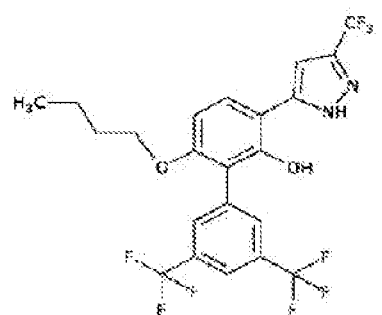
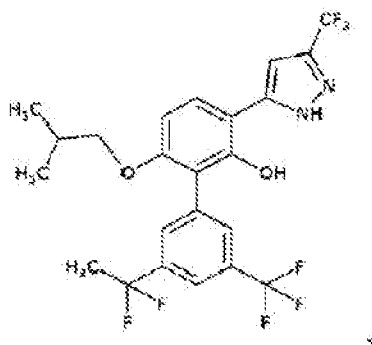


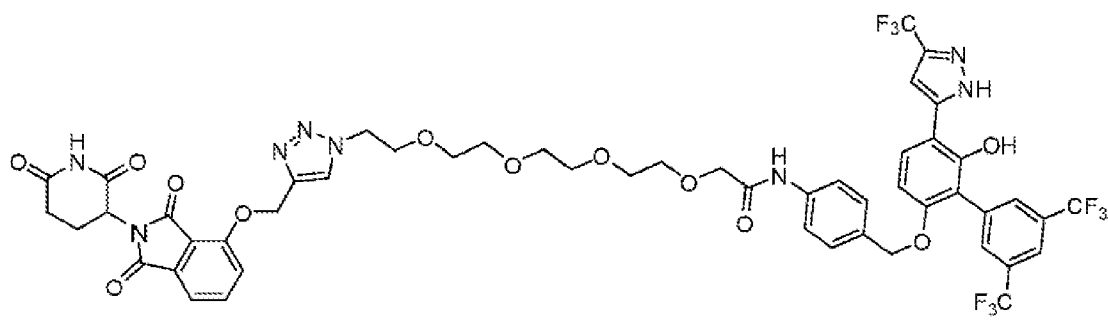
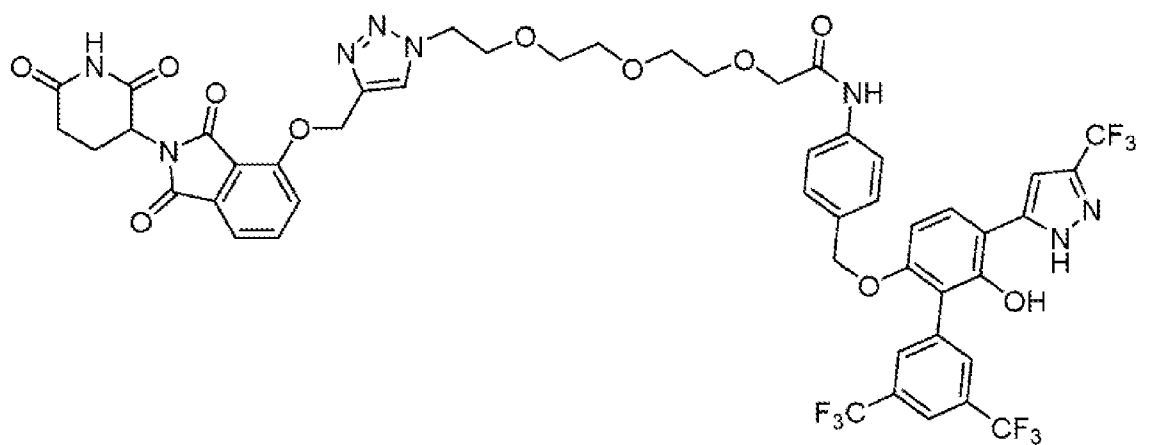
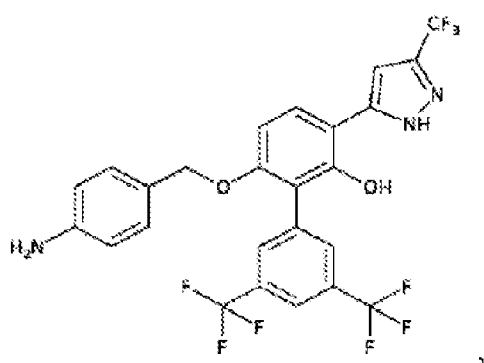
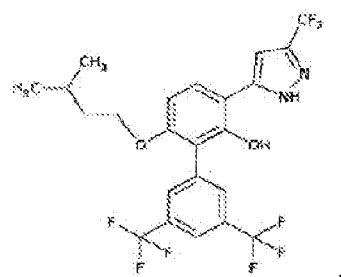
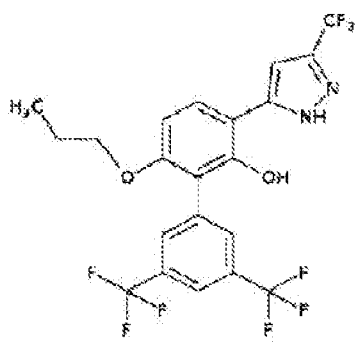
tiene una fórmula

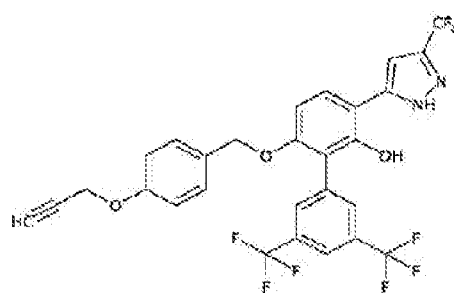
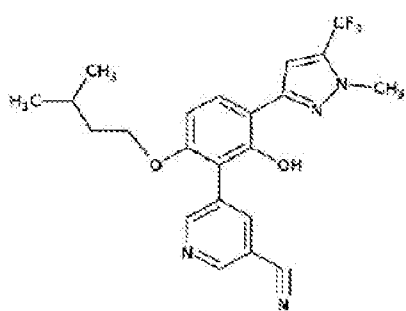
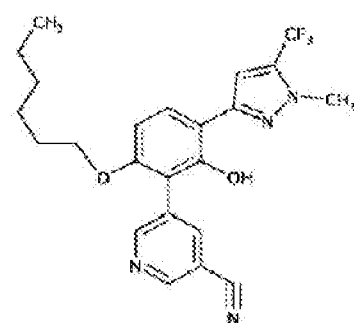
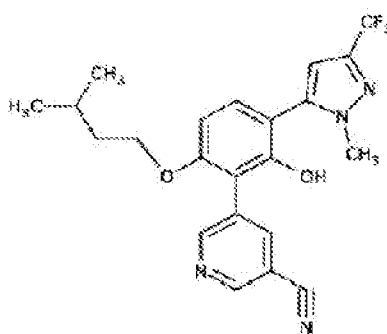
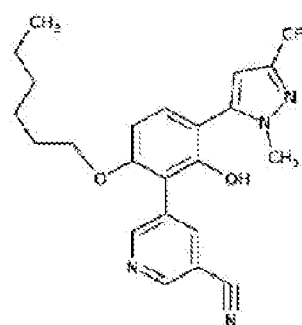
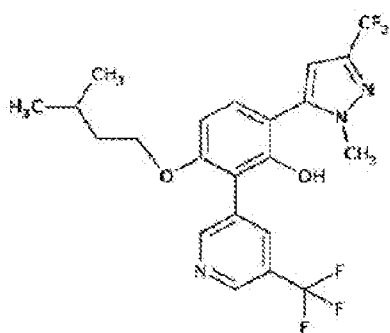
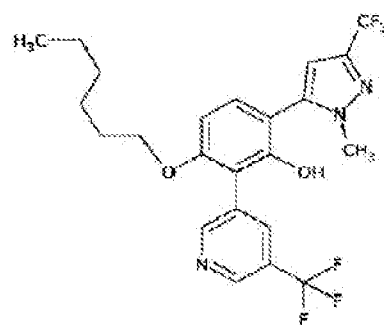
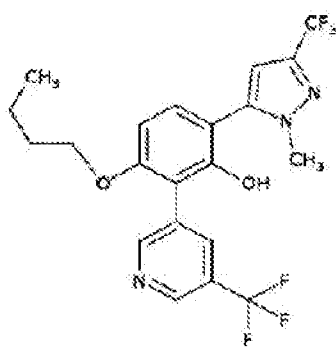
25 R⁷ es halo, o R⁷ es un grupo alquilo, un grupo arilo, un grupo bencilo, un grupo heteroarilo, un grupo cicloalquilo o un grupo cicloheteroalquilo, opcionalmente R⁷ se sustituye en una o más posiciones con uno o más de alquilo, alcoxi, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxilo, halo, ciano, amido, hidrazonilo, carbonilo, carboxilo y alcóxicarbonilo;

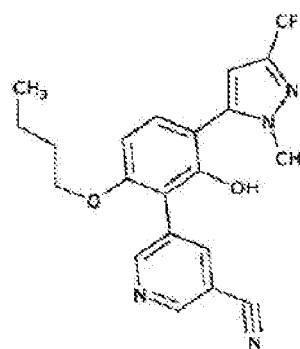
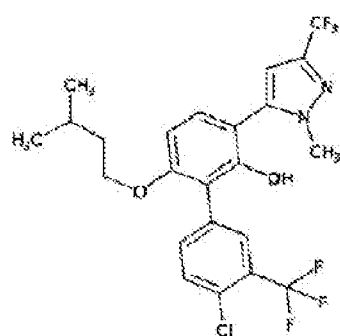
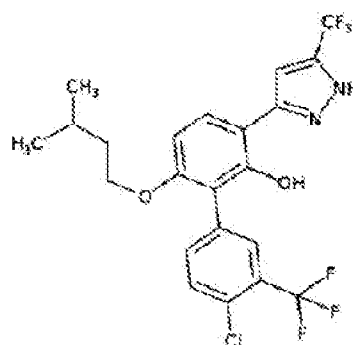
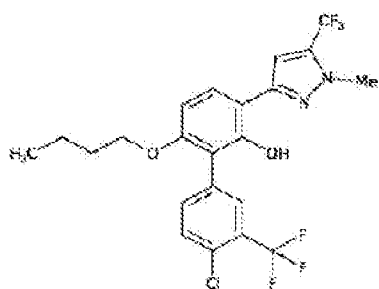
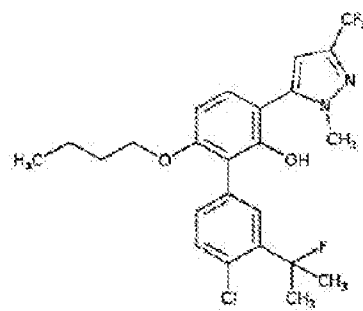
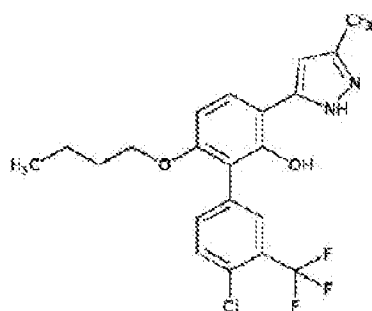
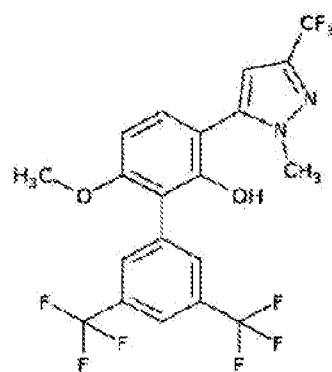
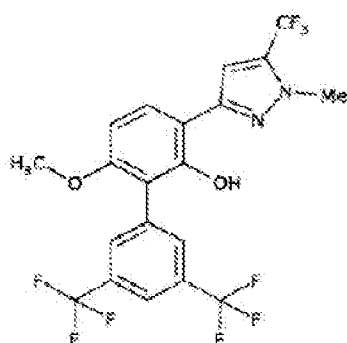
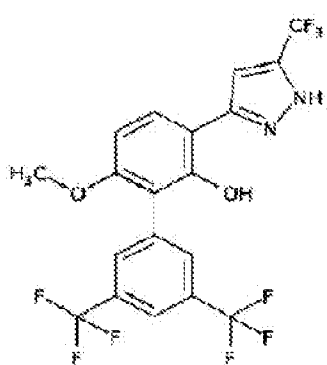
con la condición de que si R¹(CH₂)_n(X)_p- es hidrógeno, hidroxilo o alquilo y R⁵ es hidroxilo, entonces al menos uno de R² y R³ no es hidrógeno;

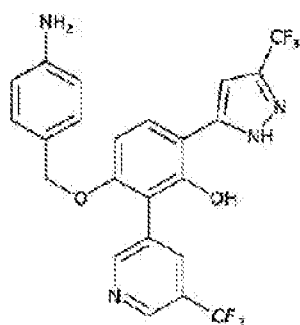
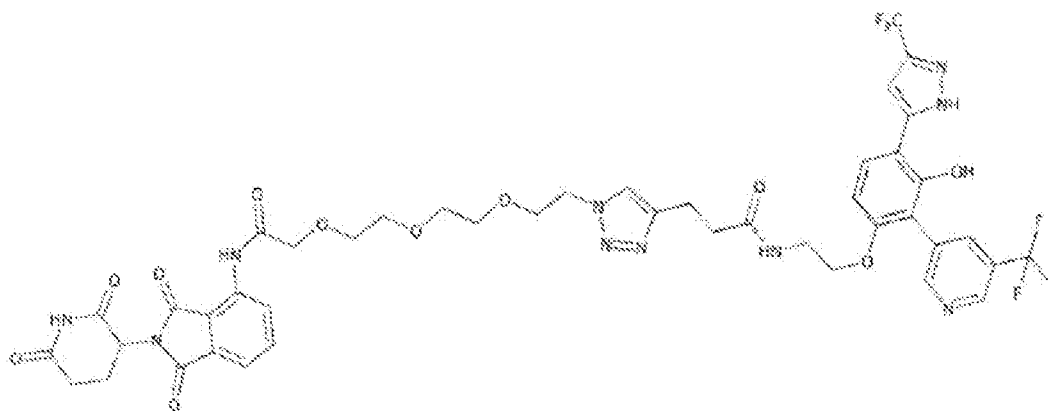
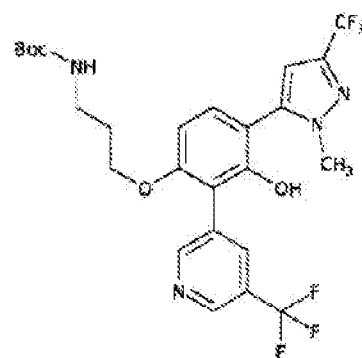
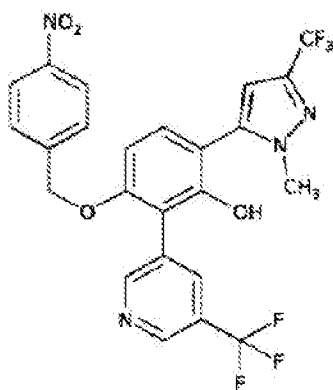
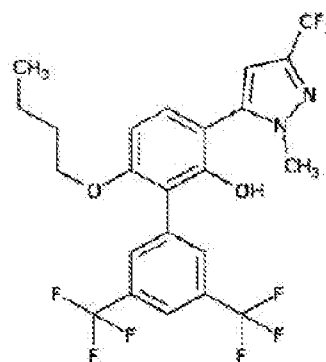
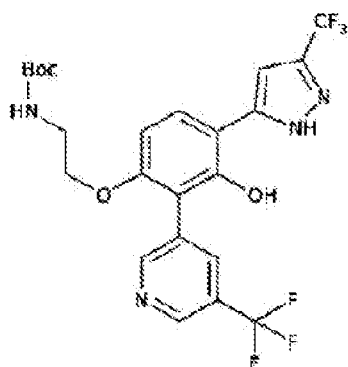
o un compuesto seleccionado del grupo que consiste en









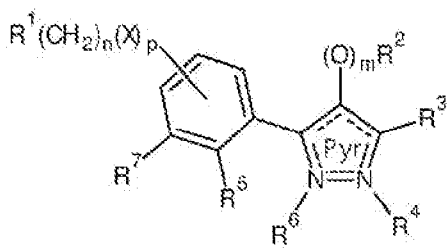


y

- 5 En un segundo aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto del primer aspecto, y un portador, excipiente o diluyente farmacéutico adecuado.

En un tercer aspecto, la invención proporciona una composición del segundo aspecto para uso en un método para tratar el cáncer.

También se divulgan en el presente documento heterociclos sustituidos que pueden incluir pirazoles sustituidos que tienen una fórmula I:



en la que

- 5 R^1 es hidrógeno, o R^1 es un grupo arilo (por ejemplo, fenilo), un grupo bencilo, un grupo heteroarilo (por ejemplo, N-piridinilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, pirazol-1-ilo, pirazol-3-ilo, pirazol-4-ilo, 1,3-benzodioxol-5-ilo, 1,3-benzodioxol-6-ilo, furan-2-ilo, furan-3-ilo), un grupo cicloalquilo (por ejemplo, ciclohexilo), un grupo cicloheteroalquilo (por ejemplo, piperidinilo, morfolinilo), opcionalmente R^1 se sustituye en una o más posiciones con uno o más de alquilo (por ejemplo, alquilo C_1-C_6), alcoxi (por ejemplo, alcoxi C_1-C_6), haloalquilo (por ejemplo, trifluorometilo), haloalcoxi (por ejemplo, trifluorometoxi), arilo (por ejemplo, fenilo), hidroxilo, halo, ciano, amido, hidrazonilo, carbonilo, carboxilo y alcocarbonilo;
- 10

n es 0, 1, o 2;

p es 0 o 1;

X es O o NH, o $R^1(CH_2)_n(X)_p$ es N-piperazinilo opcionalmente N-sustituido con alquilo;

- 15 m es 0 o 1;

R^2 es hidrógeno o halo, o R^2 es un grupo alquilo, un grupo arilo (por ejemplo, fenilo), un grupo bencilo, un grupo heteroarilo (por ejemplo, N-piridinilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, pirazol-1-ilo, pirazol-3-ilo, pirazol-4-ilo, 1,3-benzodioxol-5-ilo, 1,3-benzodioxol-6-ilo, furan-2-ilo, furan-3-ilo), un grupo cicloalquilo (por ejemplo, ciclohexilo), un grupo cicloheteroalquilo (por ejemplo, piperidinilo, morfolinilo), opcionalmente R^2 se sustituye en una o más posiciones con uno o más de alquilo (por ejemplo, alquilo C_1-C_6), alcoxi (por ejemplo, alcoxi C_1-C_6), haloalquilo (por ejemplo, trifluorometilo), haloalcoxi (por ejemplo, trifluorometoxi), hidroxilo, halo, ciano, amido, hidrazonilo, carbonilo, carboxilo y alcocarbonilo;

20

R^3 es hidrógeno, alquilo (por ejemplo, alquilo C_1-C_6), alcoxi (por ejemplo, alcoxi C_1-C_6), haloalquilo (por ejemplo, trifluorometilo), haloalcoxi (por ejemplo, trifluorometoxi), arilo (por ejemplo, fenilo), bencilo, hidroxilo, halo, amido, hidrazonilo, carbonilo, carboxilo o alcocarbonilo;

25

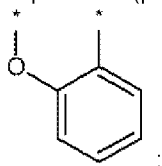
R^4 es hidrógeno, amino, alquilo o R^4 es arilo (por ejemplo, fenilo), o bencilo; R^4 opcionalmente se sustituye en una o más posiciones con uno o más de alquilo (por ejemplo, alquilo C_1-C_6), alcoxi (por ejemplo, alcoxi C_1-C_6), haloalquilo (por ejemplo, trifluorometilo), haloalcoxi (por ejemplo, trifluorometoxi), arilo (por ejemplo, fenilo), hidroxilo, halo, ciano, amido, hidrazonilo, carbonilo, carboxilo, alcocarbonilo, ariloxi (por ejemplo, fenoxi), y alquilariloxi (por ejemplo, benciloxi);

30

R^5 es alquilo (por ejemplo, alquilo C_1-C_6), alcoxi (por ejemplo, alcoxi C_1-C_6), haloalquilo (por ejemplo, trifluorometilo), haloalcoxi (por ejemplo, trifluorometoxi), hidroxilo o halo;

R^6 es hidrógeno, amino, alquilo o R^6 es arilo (por ejemplo, fenilo) o bencilo; R^6 opcionalmente se sustituye en una o más posiciones con uno o más de alquilo (por ejemplo, alquilo C_1-C_6), alcoxi (por ejemplo, alcoxi C_1-C_6), haloalquilo (por ejemplo, trifluorometilo), haloalcoxi (por ejemplo, trifluorometoxi), arilo (por ejemplo, fenilo), hidroxilo, halo, ciano, amido, hidrazonilo, carbonilo, carboxilo, alcocarbonilo, ariloxi (por ejemplo, fenoxi), y alquilariloxi (por ejemplo, benciloxi), o R^6 y R^5 juntos forman una estructura de anillo que tiene una fórmula

35



R^7 es hidrógeno o halo, o R^7 es un grupo alquilo, un grupo arilo (por ejemplo, fenilo), un grupo bencilo, un grupo heteroarilo (por ejemplo, N-piridinilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, pirazol-1-ilo, pirazol-3-ilo, pirazol-4-ilo, 1,3-benzodioxol-5-ilo, 1,3-benzodioxol-6-ilo, furan-2-ilo, furan-3-ilo), un grupo cicloalquilo (por ejemplo, ciclohexilo), un grupo cicloheteroalquilo (por ejemplo, piperidinilo, morfolinilo), opcionalmente R^7 se sustituye

40

en una o más posiciones con uno o más de alquilo (por ejemplo, alquilo C₁-C₆), alcoxi (por ejemplo, alcoxi C₁-C₆), haloalquilo (por ejemplo, trifluorometilo), haloalcoxi (por ejemplo, trifluorometoxi), hidroxilo, halo, ciano, amido, hidrazonilo, carbonilo, carboxilo y alcocarbonilo;

opcionalmente con la condición de que al menos uno de R⁴ y R⁶ sea hidrógeno;

- 5 opcionalmente con la condición de que si R⁵ es hidrógeno, entonces p es 1 y m es 1; y

y opcionalmente con la condición de que si R¹(CH₂)_n(X)_p es hidrógeno, hidroxilo o alquilo y R⁵ es hidroxilo, entonces m es 1, o al menos uno de R² y R³ no es hidrógeno.

En la fórmula I divulgada, Pyr es un anillo de pirazol que tiene dos dobles enlaces no adyacentes.

- 10 Los compuestos divulgados pueden exhibir una o más actividades biológicas. Los compuestos divulgados pueden inhibir la unión del complejo MYC/Max al ADN (por ejemplo, en un ensayo de desplazamiento de gel de ADN). Es posible que los compuestos divulgados no produzcan daños significativos en el ADN (por ejemplo, en un ensayo de tinción de rH2AX a una concentración mayor de aproximadamente 0.001 μM, 0.005 μM, 0.01 μM, 0.1 μM, 1.0 μM, 10 μM, 100 μM, o mayor). Los compuestos divulgados pueden inhibir el crecimiento de las células que expresan c-MYC (preferiblemente a una concentración menor de aproximadamente 100 μM, 15 50 μM, 10 μM, 1 μM, 0.1 μM, 0.05 μM, 0.01 μM, 0.005 μM, 0.001 μM, o menor). Los compuestos divulgados pueden no inhibir el crecimiento de células que no expresan c-MYC (preferiblemente a una concentración mayor de aproximadamente 0.001 μM, 0.005 μM, 0.01 μM, 0.5 μM, 0.1 μM, 1.0 μM, 10 μM, y 100 μM o mayor).

- 20 También se divulgan las composiciones farmacéuticas que componen los compuestos divulgados y un portador, excipiente o diluyente farmacéutico adecuado. Las composiciones farmacéuticas divulgadas pueden comprender una cantidad efectiva del compuesto para inhibir el crecimiento de células cancerosas cuando se administran a un sujeto que lo necesita.

- 25 También se divulgan los métodos para tratar las enfermedades y trastornos de proliferación celular tal como el cáncer. Los métodos pueden incluir administrar los compuestos divulgados o composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos divulgados a un sujeto que los necesita, por ejemplo, a un sujeto que tiene cáncer. Los compuestos o composiciones farmacéuticas divulgados que comprenden los compuestos divulgados se pueden administrar con agentes terapéuticos adicionales, opcionalmente en combinación, para tratar enfermedades y trastornos proliferativos celulares. Las enfermedades y trastornos proliferativos celulares tratados por los métodos divulgados pueden incluir, pero no se limitan a, cánceres seleccionados del grupo que consiste en mieloma múltiple, leucemia, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de colon, cáncer del sistema nervioso central, melanoma, cáncer de ovario, cáncer renal, cáncer de próstata y cáncer de mama.

Breve descripción de las figuras

Figura 1. Esquema de cribado en sílice para identificar inhibidores de c-MYC.

Figura 2. Actividad inhibidora relativa de la luciferasa en MYC E-box de 32 compuestos.

- 35 Figura 3. Inhibición del crecimiento mediante el compuesto de acierto seleccionado en fibroblastos MYC WT y KO.

Figura 4. Viabilidad celular después del tratamiento con Min9 (NUCC-0176234 (referencia)).

Figura 5. Ensayo de desplazamiento de movilidad electroforética (EMSA) en presencia de compuestos de prueba de 200 μM.

Figura 6. (B) Valores relativos del ADN unido a los compuestos de prueba a 200 μM.

- 40 Figura 7. (C) Unión relativa de ADN de MYC/Max frente a la concentración del compuesto.

Figura 8. Ensayo rH2AX para daño en el ADN.

Figura 9. Metabolismo in vitro de NUCC-176242 (referencia) frente a NUCC-176248 (referencia).

Figura 10. Estudio farmacocinético de NUCC-176242 (referencia) en ratones después de dosificación IV a 5 mg/kg.

- 45 Figura 11. El inhibidor de Myc 361 inhibe específicamente la proliferación de la estirpe celular PC3 dependiente de Myc, pero no de la estirpe celular independiente de Myc PC12.

Figura 12. El inhibidor de Myc 361 inhibe la actividad de transcripción de c-Myc como un evento temprano antes de afectar la viabilidad celular.

Figura 13. El inhibidor de Myc 361 inhibe la actividad de transcripción de c-Myc como un evento temprano antes de afectar la viabilidad celular.

Figura 14. El inhibidor de MYC Min9-S1 altera el programa transcripcional de MYC.

5 Figura 15. El inhibidor de Myc 361 reduce el volumen tumoral en un modelo de aloinjerto de cáncer de próstata en ratón.

Figura 16. La combinación del inhibidor Myc 361 con la inmunoterapia bloquea significativamente la progresión tumoral.

Figura 17. El inhibidor de Myc 975 y 031 muestra un efecto antitumoral sinérgico significativo con Ara-C en un modelo de xenoinjerto de ratones con AML.

10 Figura 18. Perfil NCI60 del compuesto 201195 a una sola concentración de 10 uM.

Figura 19. Perfil NCI60 del compuesto 200975 a una sola concentración de 10 uM.

Figura 20. Perfil NCI60 del compuesto 196361 a una sola concentración de 10 uM

Figura 21. Perfil NCI60 del compuesto 196361 en un rango de 5 dosis.

Descripción detallada

15 La presente invención se describe en el presente documento utilizando varias definiciones, como se establece a continuación y a lo largo de la solicitud .

A menos que el contexto especifique o indique lo contrario, los términos “un”, “una” y “el” significan “uno o más”. Por ejemplo, “un compuesto” se debe interpretar como “uno o más compuestos”.

20 Como se utiliza en el presente documento, “alrededor de”, “aproximadamente”, “sustancialmente” y “significativamente” serán entendidos por expertos con conocimientos básicos en la técnica y variarán hasta cierto punto según el contexto en el que se utilicen. Si hay usos de estos términos que no están claros para expertos con conocimientos básicos en la técnica dado el contexto en el que se utilizan, “alrededor de” y “aproximadamente” significarán más o menos $\leq 10\%$ del término en particular y “sustancialmente” y “significativamente” significarán más o menos $> 10\%$ del término en particular.

25 Como se utiliza en el presente documento, los términos “incluir” y “que incluye” tienen el mismo significado que los términos “comprender” y “que comprende” en el sentido de que estos últimos términos son términos transitorios “abiertos” que no limitan solo las reivindicaciones a los elementos citados que suceden a estos términos transitorios. El término “que consiste en”, si bien está abarcado por el término “que comprende”, se debe interpretar como un término transitorio “cerrado” que limita solo las reivindicaciones a los elementos
30 citados que suceden a este término transitorio. El término “que consiste esencialmente en”, si bien está abarcado por el término “que comprende”, se debe interpretar como un término transitorio “parcialmente cerrado” que permite la sucesión de elementos adicionales a este término transitorio, pero sólo si esos elementos adicionales no afectan sustancialmente a las características básicas y novedosas de la reivindicación.

35 Como se utiliza en el presente documento, un “sujeto” puede ser intercambiable con “paciente” o “individuo” y significa un animal, que puede ser un animal humano o no humano, que necesita tratamiento.

Un “sujeto que necesita tratamiento” puede incluir a un sujeto que tiene una enfermedad, trastorno o afección que responde a la terapia con un heterociclo sustituido, tal como los pirazoles sustituidos, pirimidinas sustituidas y triazoles sustituidos actualmente divulgados. Por ejemplo, un “sujeto que necesita tratamiento” puede incluir
40 a un sujeto que tiene una enfermedad, trastorno o afección proliferativa celular tal como el cáncer (por ejemplo, cánceres tales como el mieloma múltiple, leucemia, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de colon, cáncer del sistema nervioso central, melanoma, cáncer de ovario, cáncer renal, cáncer de próstata y cáncer de mama). Un “sujeto que necesita tratamiento” puede incluir un sujeto que tiene una enfermedad, trastorno o afección proliferativa celular tal como el cáncer, que se asocia con la actividad de c-MYC y/o que se puede
45 tratar al administrar una cantidad efectiva de un agente que modula la actividad de c-MYC.

Como se utiliza en el presente documento, la frase “cantidad efectiva” significará la dosificación del fármaco que proporciona la respuesta farmacológica específica para la cual se administra el fármaco en un número significativo de sujetos que necesitan dicho tratamiento. Una cantidad efectiva de un fármaco que se administra a un sujeto en particular en un caso particular no siempre será efectiva en el tratamiento de las
50 afecciones/enfermedades descritas en el presente documento, aunque dicha dosificación se considere una cantidad terapéuticamente efectiva por aquellos expertos en la técnica.

Como se utiliza en el presente documento, el término “modular” significa disminuir o inhibir la actividad y/o incrementar o aumentar la actividad. Por ejemplo, modular la actividad de c-MYC puede significar incrementar o aumentar la actividad de c-MYC y/o disminuir o inhibir la actividad de c-MYC. Los compuestos divulgados en el presente documento se pueden administrar para modular la actividad de c-MYC.

5 Entidades químicas

En el presente documento se divulgan las nuevas entidades químicas y los usos de las entidades químicas. Las entidades químicas se pueden describir utilizando la terminología conocida en la técnica y que se discute a continuación.

10 Como se utiliza en el presente documento, se puede utilizar un asterisco “*” o un signo más “+” para designar el punto de adhesión de cualquier grupo radical o grupo sustituyente.

El término “alquilo”, como se contempla en el presente documento, incluye un radical alquilo de cadena lineal o ramificado en todas sus formas isoméricas, tal como un grupo lineal o ramificado de 1-12, 1-10 o 1-6 átomos de carbono, denominados en el presente documento como alquilo C1-C12, alquilo C1-C10 y alquilo C1-C6, respectivamente.

15 El término “alquileo” se refiere a un diradical de un grupo alquilo (por ejemplo, $-(CH_2)_n-$ donde n es un número entero tal como un número entero entre 1 y 20). Un grupo alquileo de ejemplo es el CH_2CH_2- .

El término “haloalquilo” se refiere a un grupo alquilo que se sustituye con al menos un halógeno. Por ejemplo, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, $-CF_2CF_3$ y similares.

20 El término “alqueno”, como se utiliza en el presente documento, se refiere a un hidrocarburo insaturado, lineal o ramificado, que tiene al menos un doble enlace carbono-carbono, tal como un grupo lineal o ramificado de 2-12, 2-10 o 2-6 átomos de carbono, denominados en el presente documento alqueno C2-C12, alqueno C2-C10 y alqueno C2-C6, respectivamente.

25 El término “alquino”, como se utiliza en el presente documento, se refiere a un hidrocarburo insaturado, lineal o ramificado, que tiene al menos un triple enlace carbono-carbono, tal como un grupo lineal o ramificado de 2-12, 2-10 o 2-6 átomos de carbono, denominados en el presente documento como alquino C2-C12, alquino C2-C10 y alquino C2-C6, respectivamente.

30 El término “cicloalquilo” se refiere a un grupo de hidrocarburos cíclicos, bicíclicos o cíclicos puenteados saturados monovalentes (por ejemplo, adamantilo) de 3-12, 3-8, 4-8 o 4-6 carbonos, denominado en el presente documento, por ejemplo, como “cicloalquilo C4-8”, derivado de un cicloalcano. En ciertas realizaciones, el grupo cicloalquilo no se sustituye, es decir, es no sustituido.

El término “cicloheteroalquilo” se refiere a un grupo de hidrocarburos cíclicos, bicíclicos o puenteados saturados monovalentes de 3-12, 3-8, 4-8 o 4-6 carbonos en los que al menos un carbono del cicloalcano se reemplaza por un heteroátomo tal como, por ejemplo, N, O y/o S.

35 El término “cicloalquileo” se refiere a un grupo cicloalquilo que no está saturado en uno o más enlaces de anillo.

40 El término “carbociclilo parcialmente insaturado” se refiere a un hidrocarburo cíclico monovalente que contiene al menos un doble enlace entre átomos en el anillo donde al menos un anillo del carbociclilo no es aromático. El carbociclilo parcialmente insaturado se puede caracterizar de acuerdo con el número de átomos de carbono que lo componen. Por ejemplo, el carbociclilo parcialmente insaturado puede contener 5-14, 5-12, 5-8 o 5-6 átomos de carbono en el anillo y, de acuerdo con lo anterior, denominarse como un carbociclilo parcialmente insaturado con 5-14, 5-12, 5-8 o 5-6 miembros, respectivamente. El carbociclilo parcialmente insaturado puede estar en la forma de un carbociclo monocíclico, carbociclo bicíclico, carbociclo tricíclico, carbociclo puenteado, carbociclo espirocíclico u otro sistema de anillo carbocíclico. Grupos carbociclilo parcialmente insaturados de ejemplo incluyen grupos cicloalqueno y grupos carbociclilo bicíclicos que son parcialmente insaturados. A menos que se especifique lo contrario, los grupos carbociclilo parcialmente insaturados se sustituyen opcionalmente en una o más posiciones del anillo con, por ejemplo, alcenoilo, alcoxi, alquilo, haloalquilo, alqueno, alquino, amido, amidino, amino, arilo, arilalquilo, azido, carbamato, carbonato, carboxi, ciano, cicloalquilo, éster, éter, formilo, halógeno, haloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, hidroxilo, imino, cetona, nitro, fosfato, fosfonato, fosfinato, sulfato, sulfuro, sulfonamido, sulfonilo o tiocarbonilo. En ciertas realizaciones, el carbociclilo parcialmente insaturado no se sustituye, es decir, no es sustituido.

55 El término “arilo” se reconoce en la técnica y se refiere a un grupo aromático carbocíclico. Los grupos arilo representativos incluyen fenilo, naftilo, antraceno y similares. El término “arilo” incluye sistemas de anillos policíclicos que tienen dos o más anillos carbocíclicos en los que dos o más carbonos son comunes a dos anillos contiguos (los anillos son “anillos fusionados”) en los que al menos uno de los anillos es aromático y, por ejemplo, el(los) otro(s) anillo(s) pueden ser cicloalquilo, cicloalqueno, cicloalquino y/o arilo. En ciertas

otras realizaciones, el anillo aromático no se sustituye, es decir, es no sustituido. En ciertas realizaciones, el grupo arilo es una estructura de anillo de 6-10 miembros.

- Los términos "heterociclilo" y "grupo heterocíclico" se reconocen en la técnica y se refieren a estructuras de anillo saturadas, parcialmente insaturadas o aromáticas de 3 a 10 miembros, alternativamente anillos de 3 a 7 miembros, cuyas estructuras de anillo incluyen de uno a cuatro heteroátomos, tales como nitrógeno, oxígeno y azufre. El número de átomos en el anillo en el grupo heterociclilo se puede especificar utilizando la nomenclatura 5 Cx-Cx, donde x es un número entero que especifica el número de átomos en el anillo. Por ejemplo, un grupo heterociclilo C3-C7 se refiere a una estructura de anillo de 3 a 7 miembros saturada o parcialmente insaturada que contiene de uno a cuatro heteroátomos, tales como nitrógeno, oxígeno y azufre.
- La designación "C3-C7" indica que el anillo heterocíclico contiene un total de 3 a 7 átomos en el anillo, que incluyen los heteroátomos que ocupan una posición de átomo en el anillo.

Los términos "alcoxi" o "alcoxilo" se reconocen en la técnica y se refieren a un grupo alquilo, como se definió anteriormente, que tiene un radical de oxígeno adherido al mismo. Los grupos alcoxi representativos incluyen metoxi, etoxi, tert-butoxi y similares.

- Un "éter" son dos hidrocarburos ligados covalentemente por un oxígeno. De acuerdo con lo anterior, el sustituyente de un alquilo hace que ese alquilo sea un éter o se asemeje a un alcoxilo, tal como se puede representar por uno de -O-alquilo, -O-alquenilo, -O-alquinilo, y similares.

El término "carbonilo", como se utiliza en el presente documento, se refiere al radical -C(O)-.

El término "oxo" se refiere a un átomo de oxígeno divalente -O-.

- El término "carboxamido", como se utiliza en el presente documento, se refiere al radical -C(O)NRR', donde el R y R' pueden ser los mismos o diferentes. R y R', por ejemplo, pueden ser independientemente alquilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, formilo, haloalquilo, heteroarilo o heterociclilo.

El término "carboxi", como se utiliza en el presente documento, se refiere al radical -COOH o sus sales correspondientes, por ejemplo, -COONa, etc.

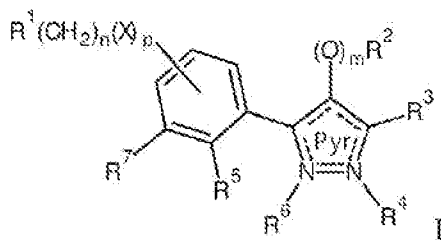
- El término "amida" o "amido" o "amidilo", como se utiliza en el presente documento, se refiere a un radical de la forma -R¹C(O)N(R²)-, -R¹C(O)N(R²)R³-, -C(O)NR²R³, o -C(O)NH₂, en la que R¹, R² y R³, por ejemplo, son cada uno independientemente alcoxi, alquilo, alquenilo, alquinilo, amida, amino, arilo, arilalquilo, carbamato, cicloalquilo, éster, éter, formilo, halógeno, haloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, hidrógeno, hidroxilo, cetona o nitro.

- Los compuestos de la divulgación pueden contener uno o más centros quirales y/o dobles enlaces y, por lo tanto, existir como estereoisómeros, tales como isómeros geométricos, enantiómeros o diastereómeros. El término "estereoisómeros", cuando se utiliza en el presente documento, consiste en todos los isómeros geométricos, enantiómeros o diastereómeros. Estos compuestos se pueden designar con los símbolos "R" o "S", o "+" o "-", dependiendo de la configuración de los sustituyentes alrededor del átomo de carbono estereogénico y/o de la rotación óptica observada. La presente invención abarca varios isómeros estereo de estos compuestos y mezclas de los mismos. Los estereoisómeros incluyen enantiómeros y diastereómeros. Las mezclas de enantiómeros o diastereómeros se pueden designar como (±)" en la nomenclatura, pero el experto reconocerá que una estructura puede denotar un centro quiral implícitamente. Se entiende que las representaciones gráficas de estructuras químicas, por ejemplo, estructuras químicas genéricas, abarcan todas las formas estereoisoméricas de los compuestos especificados, a menos que se indique lo contrario. También se contemplan en el presente documento las composiciones que comprenden, consisten esencialmente en, o consisten en un compuesto enantiopuro, cuya composición puede comprender, consistir esencialmente o consistir en al menos aproximadamente el 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % de un solo enantiómero de un compuesto dado (por ejemplo, al menos aproximadamente el 99 % de un enantiómero R de un compuesto dado).

Heterociclos sustituidos y usos de los mismos para inhibir la actividad biológica de C-MYC

Se divulgan en el presente documento heterociclos sustituidos. Se ha mostrado que los heterociclos divulgados inhiben la actividad biológica de c-MYC. Los heterociclos sustituidos divulgados pueden incluir pirazoles sustituidos, pirimidinas sustituidas y triazoles sustituidos.

- Se divulgan en el presente documento heterociclos sustituidos que pueden incluir pirazoles sustituidos que tienen una fórmula I:



en la que

R¹ es hidrógeno, o R¹ es un grupo arilo (por ejemplo, fenilo), un grupo bencilo, un grupo heteroarilo (por ejemplo, N-piridinilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, pirazol-1-ilo, pirazol-3-ilo, pirazol-4-ilo, 1,3-benzodioxol-5-ilo, 1,3-benzodioxol-6-ilo, furan-2-ilo, furan-3-ilo), un grupo cicloalquilo (por ejemplo, ciclohexilo), un grupo cicloheteroalquilo (por ejemplo, piperidinilo, morfolinilo), opcionalmente R¹ se sustituye en una o más posiciones con uno o más de alquilo (por ejemplo, alquilo C₁-C₆), alcoxi (por ejemplo, alcoxi C₁-C₆), haloalquilo (por ejemplo, trifluorometilo), haloalcoxi (por ejemplo, trifluorometoxi), arilo (por ejemplo, fenilo), hidroxilo, halo, ciano, amido, hidrazonilo, carbonilo, carboxilo y alcoxicarbonilo;

n es 0, 1 o 2;

p es 0 o 1;

X es O o NH, o R¹(CH₂)_n(X)_p- es N-piperazinilo opcionalmente N-sustituido con alquilo;

m es 0 o 1;

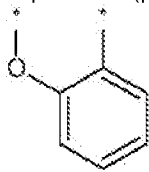
R² es hidrógeno o halo, o R² es un grupo alquilo, un grupo arilo (por ejemplo, fenilo), un grupo bencilo, un grupo heteroarilo (por ejemplo, N-piridinilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, pirazol-1-ilo, pirazol-3-ilo, pirazol-4-ilo, 1,3-benzodioxol-5-ilo, 1,3-benzodioxol-6-ilo, furan-2-ilo, furan-3-ilo), un grupo cicloalquilo (por ejemplo, ciclohexilo), un grupo cicloheteroalquilo (por ejemplo, piperidinilo, morfolinilo), R² opcionalmente se sustituye en una o más posiciones con uno o más de alquilo (por ejemplo, alquilo C₁-C₆), alcoxi (por ejemplo, alcoxi C₁-C₆), haloalquilo (por ejemplo, trifluorometilo), haloalcoxi (por ejemplo, trifluorometoxi), hidroxilo, halo, ciano, amido, hidrazonilo, carbonilo, carboxilo y alcoxicarbonilo;

R³ es hidrógeno, alquilo (por ejemplo, alquilo C₁-C₆), alcoxi (por ejemplo, alcoxi C₁-C₆), haloalquilo (por ejemplo, trifluorometilo), haloalcoxi (por ejemplo, trifluorometoxi), arilo (por ejemplo, fenilo), bencilo, hidroxilo, halo, amido, hidrazonilo, carbonilo, carboxilo o alcoxicarbonilo;

R⁴ es hidrógeno, amino, alquilo o R⁴ es arilo (por ejemplo, fenilo) o bencilo; R⁴ opcionalmente se sustituye en una o más posiciones con uno o más de alquilo (por ejemplo, alquilo C₁-C₆), alcoxi (por ejemplo, alcoxi C₁-C₆), haloalquilo (por ejemplo, trifluorometilo), haloalcoxi (por ejemplo, trifluorometoxi), arilo (por ejemplo, fenilo), hidroxilo, halo, ciano, amido, hidrazonilo, carbonilo, carboxilo, alcoxicarbonilo, ariloxi (por ejemplo, fenoxi), y alquilariloxi (por ejemplo, benciloxi);

R⁵ es alquilo (por ejemplo, alquilo C₁-C₆), alcoxi (por ejemplo, alcoxi C₁-C₆), haloalquilo (por ejemplo, trifluorometilo), haloalcoxi (por ejemplo, trifluorometoxi), hidroxilo o halo;

R⁶ es hidrógeno, amino, alquilo o R⁶ es arilo (por ejemplo, fenilo), o bencilo; R⁶ opcionalmente se sustituye en una o más posiciones con uno o más de alquilo (por ejemplo, alquilo C₁-C₆), alcoxi (por ejemplo, alcoxi C₁-C₆), haloalquilo (por ejemplo, trifluorometilo), haloalcoxi (por ejemplo, trifluorometoxi), arilo (por ejemplo, fenilo), hidroxilo, halo, ciano, amido, hidrazonilo, carbonilo, carboxilo, alcoxicarbonilo, ariloxi (por ejemplo, fenoxi), y alquilariloxi (por ejemplo, benciloxi), o R⁶ y R⁵ juntos forman una estructura de anillo que tiene una fórmula



R⁷ es hidrógeno o halo, o R⁷ es un grupo alquilo, un grupo arilo (por ejemplo, fenilo), un grupo bencilo, un grupo heteroarilo (por ejemplo, N-piridinilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, pirazol-1-ilo, pirazol-3-ilo, pirazol-4-ilo, 1,3-benzodioxol-5-ilo, 1,3-benzodioxol-6-ilo, furan-2-ilo, furan-3-ilo), un grupo cicloalquilo (por ejemplo, ciclohexilo), un grupo cicloheteroalquilo (por ejemplo, piperidinilo, morfolinilo), R⁷ opcionalmente se sustituye en una o más posiciones con uno o más de alquilo (por ejemplo, alquilo C₁-C₆), alcoxi (por ejemplo, alcoxi C₁-C₆), haloalquilo (por ejemplo, trifluorometilo), haloalcoxi (por ejemplo, trifluorometoxi), hidroxilo, halo, ciano, amido, hidrazonilo, carbonilo, carboxilo y alcoxicarbonilo;

opcionalmente con la condición de que al menos uno de R⁴ y R⁶ sea hidrógeno;

opcionalmente con la condición de que si R⁵ es hidrógeno, entonces p es 1 y m es 1; y

opcionalmente con la condición de que si R¹(CH₂)_n(X)_p es hidrógeno, hidroxilo o alquilo y R⁵ es hidroxilo, entonces m es 1, o al menos uno de R² y R³ no es hidrógeno.

- 5 En algunos de estos pirazoles sustituidos divulgados, al menos uno de R² y R⁷ es un grupo arilo (por ejemplo, fenilo), un grupo bencilo, un grupo heteroarilo (por ejemplo, N-piridinilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, pirazol-1-ilo, pirazol-3-ilo, pirazol-4-ilo, 1,3-benzodioxol-5-ilo, 1,3-benzodioxol-6-ilo, furan-2-ilo, furan-3-ilo), un grupo cicloalquilo (por ejemplo, ciclohexilo), un grupo cicloheteroalquilo (por ejemplo, piperidinilo, morfolinilo), y R² y R⁷ opcionalmente se sustituyen en una o más posiciones con uno o más de alquilo (por ejemplo, alquilo C₁-C₆), alcoxi (por ejemplo, alcoxi C₁-C₆), haloalquilo (por ejemplo, trifluorometilo), haloalcoxi (por ejemplo, trifluorometoxi), hidroxilo, halo, ciano, amido, hidrazonilo, carbonilo, carboxilo y alcocicarbonilo. En algunos de los compuestos divulgados, m es 0 y R² es hidrógeno, o R⁷ es hidrógeno.

- 15 En algunos de estos pirazoles sustituidos divulgados, R² es un grupo arilo (por ejemplo, fenilo), un grupo bencilo, un grupo heteroarilo (por ejemplo, N-piridinilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, pirazol-1-ilo, pirazol-3-ilo, pirazol-4-ilo, 1,3-benzodioxol-5-ilo, 1,3-benzodioxol-6-ilo, furan-2-ilo, furan-3-ilo), un grupo cicloalquilo (por ejemplo, ciclohexilo), un grupo cicloheteroalquilo (por ejemplo, piperidinilo, morfolinilo), y R² opcionalmente se sustituye en una o más posiciones con uno o más de alquilo (por ejemplo, alquilo C₁-C₆), alcoxi (por ejemplo, alcoxi C₁-C₆), haloalquilo (por ejemplo, trifluorometilo), haloalcoxi (por ejemplo, trifluorometoxi), hidroxilo, halo, ciano, amido, hidrazonilo, carbonilo, carboxilo y alcocicarbonilo; y R⁷ es hidrógeno.

- 25 En algunos de estos pirazoles sustituidos divulgados, m es 0 y R² es hidrógeno; y R⁷ es un grupo arilo (por ejemplo, fenilo), un grupo bencilo, un grupo heteroarilo (por ejemplo, N-piridinilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, pirazol-1-ilo, pirazol-3-ilo, pirazol-4-ilo, 1,3-benzodioxol-5-ilo, 1,3-benzodioxol-6-ilo, furan-2-ilo, furan-3-ilo), un grupo cicloalquilo (por ejemplo, ciclohexilo), un grupo cicloheteroalquilo (por ejemplo, piperidinilo, morfolinilo), y R⁷ opcionalmente se sustituye en una o más posiciones con uno o más de alquilo (por ejemplo, alquilo C₁-C₆), alcoxi (por ejemplo, alcoxi C₁-C₆), haloalquilo (por ejemplo, trifluorometilo), haloalcoxi (por ejemplo, trifluorometoxi), hidroxilo, halo, ciano, amido, hidrazonilo, carbonilo, carboxilo y alcocicarbonilo.

En la fórmula I divulgada, Pyr es un anillo de pirazol que tiene dos dobles enlaces no adyacentes.

- 30 Las fórmulas de los compuestos divulgados en el presente documento se deben interpretar en el sentido de que abarcan todos los posibles estereoisómeros, enantiómeros o epímeros de los compuestos, a menos que las fórmulas indiquen un estereoisómero, enantiómero o epímero específico. Las fórmulas de los compuestos divulgados en el presente documento se deben interpretar en el sentido de que abarcan sales, ésteres, amidas o solvatos de los mismos de los compuestos.

- 35 Uso de los compuestos divulgados para inhibir la actividad de C-MYC

- Los compuestos divulgados pueden exhibir una o más actividades biológicas. Los compuestos divulgados pueden inhibir la unión del complejo MYC/Max al ADN (por ejemplo, en un ensayo de desplazamiento de gel de ADN). En algunas realizaciones, los compuestos divulgados inhiben la unión del complejo MYC/Max al ADN en al menos un 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % a una concentración de menos de aproximadamente 100 µM, 50 µM, 10 µM, 1 µM, 0.1 µM, 0.05 µM, 0.01 µM, 0.005 µM, 0.001 µM, o menos.
- 40 Los compuestos divulgados pueden no producir daños significativos en el ADN (por ejemplo, en un ensayo de tinción de rH2AX a una concentración mayor de aproximadamente 0.001 µM, 0.005 µM, 0.01 µM, 0.1 µM, 1.0 µM, 10 µM, 100 µM o mayor). Los compuestos divulgados pueden inhibir el crecimiento de células que expresan c-MYC (preferiblemente en al menos un 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % a una concentración de menos de 100 µM, 50 µM, 10 µM, 1 µM, 0.1 µM, 0.05 µM, 0.01 µM, 0.005 µM, 0.001 µM o menos). Los os compuestos divulgados pueden no inhibir el crecimiento de células que no expresen c-MYC (preferiblemente en no más del 50 %, 40 %, 30 %, 20 %, 10 %, 5 %, 4 %, 3 %, 2 % o menos a una concentración mayor de aproximadamente 0.001 µM, 0.005 µM, 0.01 µM, 0.5 µM, 0.1 µM, 1.0 µM, 10 µM y 100 µM o mayor). Los rangos de concentración también se contemplan en el presente documento, por ejemplo,
- 50 un rango de concentración delimitado por concentraciones al punto final seleccionadas de 0.001 µM, 0.005 µM, 0.01 µM, 0.5 µM, 0.1 µM, 1.0 µM, 10 µM y 100 µM.

- Los compuestos divulgados pueden ser efectivos para inhibir la proliferación celular de las células cancerosas, que incluyen las células cancerosas que expresan c-MYC y cuya proliferación es inhibidora al inhibir la actividad biológica de c-MYC. Los compuestos divulgados pueden ser efectivos para inhibir la proliferación celular de uno o más tipos de células cancerosas, que incluyen: células de mieloma múltiple, tales como las células MM.1S; células de leucemia tales como CCRF-CEM, HL-60(TB), MOLT-4, RPMI-8226 y SR; células de cáncer de pulmón no pequeñas, tales como A549/ATCC, EKVX, HOP-62, HOP-92, NCI-H226, NCI-H23, NCI-H322M, NCI-H460 y NCI-H522; células de cáncer de colon, tales como COLO 205, HCC-2998, HCT-116, HCT-15, HT29,

KM12 y SW-620; CNS: SF-268, SF-295, SF-539, SNB-19, SNB-75 y U251; células de cáncer de melanoma, tales como LOX IMVI, MALME-3M, M14, MDA-MB-435, SK-MEL-2, SK-MEL-28, SK-MEL-5, UACC-257 y UACC-62; células de cáncer de ovario, tales como IGR-OV1, OVCAR-3, OVCAR-4, OVCAR-5, OVCAR-8, NCI/ADR-RES y SK-OV-3; células de cáncer renal, tales como 786-0, A498, ACHN, CAKI-1, RXF 393, SN12C, TK-10 y UO-31; células de cáncer de próstata, tales como DU-145 y PC-3; y células de cáncer de mama, tales como MCF7, MDA-MB-231/ATCC, MDA-MB-468, HS 578T, BT-549 y T-47D.

La proliferación celular y la inhibición de la misma por los compuestos actualmente divulgados se pueden evaluar mediante métodos de viabilidad celular divulgados en la técnica, que incluyen ensayos colorimétricos que utilizan tintes tales como MTT, XTT y MTS para evaluar la viabilidad celular. Preferiblemente, los compuestos divulgados tienen un IC₅₀ menor de aproximadamente 10 µM, 5 µM, 1 µM, 0.5 µM, 0.01 µM, 0.005 µM, 0.001 µM o más bajo en el ensayo seleccionado.

Los compuestos divulgados se pueden formular como terapias contra el cáncer, que incluyen las neoplasias malignas hematológicas, de mama, pulmón, páncreas y próstata. Los compuestos divulgados también se pueden formular como productos terapéuticos antiinflamatorios.

Los compuestos utilizados en los métodos divulgados en el presente documento se pueden formular como composiciones farmacéuticas que incluyen: (a) una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más compuestos como se divulga en el presente documento; y (b) uno o más portadores, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables. La composición farmacéutica puede incluir el compuesto en un rango de aproximadamente 0.1 a 2000 mg (preferiblemente aproximadamente 0.5 a 500 mg, y más preferiblemente aproximadamente 1 a 100 mg). La composición farmacéutica se puede administrar para proporcionar el compuesto a una dosis diaria de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 1000 mg/kg de peso corporal (preferiblemente aproximadamente 0.5 a aproximadamente 500 mg/kg de peso corporal, más preferiblemente aproximadamente 50 a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal). En algunas realizaciones, después de que la composición farmacéutica se administra a un sujeto (por ejemplo, después de aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5 o 6 horas después de la administración), la concentración del compuesto en el sitio de acción puede estar dentro de un rango de concentración limitado a puntos finales seleccionados de 0.001 µM, 0.005 µM, 0.01 µM, 0.5 µM, 0.1 µM, 1.0 µM, 10 µM y 100 µM (por ejemplo, 0.1 µM - 1.0 µM).

Los compuestos divulgados y las composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos divulgados se pueden administrar en métodos de tratamiento de un sujeto que los necesite. Por ejemplo, en los métodos de tratamiento, un sujeto que lo necesita puede incluir un sujeto que tiene una enfermedad, trastorno o afección proliferativa celular tal como cáncer (por ejemplo, cánceres tales como el mieloma múltiple, leucemia, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de colon, cáncer del sistema nervioso central, melanoma, cáncer de ovario, cáncer renal, cáncer de próstata y cáncer de mama).

En algunos de los métodos de tratamiento divulgados, se puede administrar al sujeto una dosis de un compuesto tan baja como 1.25 mg, 2.5 mg, 5 mg, 7.5 mg, 10 mg, 12.5 mg, 15 mg, 17.5 mg, 20 mg, 22.5 mg, 25 mg, 27.5 mg, 30 mg, 32.5 mg, 35 mg, 37.5 mg, 40 mg, 42.5 mg, 45 mg, 47.5 mg, 50 mg, 52.5 mg, 55 mg, 57.5 mg, 60 mg, 62.5 mg, 65 mg, 67.5 mg, 70 mg, 72.5 mg, 75 mg, 77.5 mg, 80 mg, 82.5 mg, 85 mg, 87.5 mg, 90 mg, 100 mg, 200 mg, 500 mg, 1000 mg, o 2000 mg una vez al día, dos veces al día, tres veces al día, cuatro veces al día, una vez a la semana, dos veces a la semana o tres veces por semana para tratar la enfermedad o trastorno en el sujeto. El sujeto puede recibir una dosis de un compuesto de hasta 1.25 mg, 2.5 mg, 5 mg, 7.5 mg, 10 mg, 12.5 mg, 15 mg, 17.5 mg, 20 mg, 22.5 mg, 25 mg, 27.5 mg, 30 mg, 32.5 mg, 35 mg, 37.5 mg, 40 mg, 42.5 mg, 45 mg, 47.5 mg, 50 mg, 52.5 mg, 55 mg, 57.5 mg, 60 mg, 62.5 mg, 65 mg, 67.5 mg, 70 mg, 72.5 mg, 75 mg, 77.5 mg, 80 mg, 82.5 mg, 85 mg, 87.5 mg, 90 mg, 100 mg, 200 mg, 500 mg, 1000 mg, o 2000 mg, una vez al día, dos veces al día, tres veces al día, cuatro veces al día, una vez a la semana, dos veces a la semana o tres veces por semana para tratar la enfermedad o trastorno en el sujeto. Las dosis mínimas y/o máximas de los compuestos pueden incluir dosis que caen de rangos de dosis que tienen como puntos finales cualquiera de estas dosis divulgadas (por ejemplo, 2.5 mg-200 mg).

Un nivel de dosis mínima de un compuesto para lograr la terapia en los métodos de tratamiento descritos puede ser de al menos 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1000, 1200, 1400, 1600, 1800, 1900, 2000, 3000, 4000, 5000, 6000, 7000, 8000, 9000, 10000, 15000, o 20000 ng/kg de peso corporal del sujeto. Un nivel de dosis máxima de un compuesto para lograr la terapia en los métodos de tratamiento divulgados no puede exceder aproximadamente 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1000, 1200, 1400, 1600, 1800, 1900, 2000, 3000, 4000, 5000, 6000, 7000, 8000, 9000, 10000, 15000, o 20000 ng/kg de peso corporal del sujeto. Los niveles de dosis mínimos y/o máximos de los compuestos para lograr la terapia en los métodos de tratamiento divulgados pueden incluir niveles de dosis que caen dentro de rangos que tienen como puntos finales cualquiera de estos niveles de dosis divulgados (por ejemplo, 500-2000 ng/kg de peso corporal del sujeto).

Los compuestos utilizados en los métodos divulgados en el presente documento se pueden formular como una composición farmacéutica en forma de dosificación sólida, aunque se puede utilizar cualquier forma de

dosificación farmacéuticamente aceptable. Las formas de dosificación sólidas de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, comprimidos, cápsulas, sobres, pastillas, polvos, píldoras o gránulos, y la forma de dosificación sólida puede ser, por ejemplo, una forma de dosificación de fusión rápida, forma de dosificación de liberación controlada, forma de dosificación liofilizada, forma de dosificación de liberación retardada, forma de dosificación de liberación prolongada, forma de dosificación de liberación pulsátil, forma de dosificación de liberación inmediata mixta y forma de dosificación de liberación controlada, o una combinación de las mismas.

Los compuestos utilizados en los métodos divulgados en el presente documento se pueden formular como una composición farmacéutica que incluye un portador. Por ejemplo, el portador se puede seleccionar del grupo que consiste en proteínas, carbohidratos, azúcar, talco, estearato de magnesio, celulosa, carbonato de calcio y pasta de almidón-gelatina.

Los compuestos utilizados en los métodos divulgados en el presente documento se pueden formular como una composición farmacéutica que incluye uno o más agentes aglutinantes, agentes de relleno, agentes lubricantes, agentes de suspensión, edulcorantes, agentes saborizantes, conservantes, tampones, agentes humectantes, desintegrantes y agentes efervescentes. Los agentes de relleno pueden incluir monohidrato de lactosa, lactosa anhidra y varios almidones; ejemplos de agentes aglutinantes son varias celulosas y polivinilpirrolidona reticulada, celulosa microcristalina tal como Avicel® PH101 y Avicel® PH102, celulosa microcristalina y celulosa microcristalina silicificada (ProSolv SMCC™). Los lubricantes adecuados, que incluyen los agentes que actúan sobre la fluidez del polvo que se va a comprimir, pueden incluir dióxido de silicio coloidal tal como Aerosil®200, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, estearato de calcio y gel de sílice. Ejemplos de edulcorantes pueden incluir cualquier edulcorante natural o artificial tal como sacarosa, xilitol, sacarina de sodio, ciclamato, aspartamo y acesulfamo. Ejemplos de agentes aromatizantes son Magnasweet® (marca comercial de MAPCO), sabor a chicle, sabores de frutas y similares. Ejemplos de conservantes pueden incluir sorbato de potasio, metilparabeno, propilparabeno, ácido benzoico y sus sales, otros ésteres del ácido parahidroxibenzoico tal como el butilparabeno, alcoholes tales como el alcohol etílico o bencilico, compuestos fenólicos tales como el fenol o compuestos cuaternarios como el cloruro de benzalconio.

Los diluyentes adecuados pueden incluir rellenos inertes farmacéuticamente aceptables tales como celulosa microcristalina, lactosa, fosfato de calcio dibásico, sacáridos y mezclas de cualquiera de los anteriores. Ejemplos de diluyentes incluyen celulosa microcristalina tal como Avicel® PH101 y Avicel® PH102; lactosa tal como monohidrato de lactosa, lactosa anhidra y Pharmatose® DCL21; fosfato de calcio dibásico tal como Emcompress®; manitol; almidón; sorbitol; sacarosa; y glucosa.

Los desintegrantes adecuados incluyen polivinil pirrolidona ligeramente entrecruzado, almidón de maíz, almidón de patata, almidón de maíz y almidones modificados, croscarmelosa de sodio, povidona cruzada, glicolato de almidón de sodio y mezclas de los mismos.

Ejemplos de agentes efervescentes son parejas efervescentes tales como un ácido orgánico y un carbonato o bicarbonato. Los ácidos orgánicos adecuados incluyen, por ejemplo, los ácidos cítrico, tartárico, málico, fumárico, adípico, succínico y alginico y los anhídridos y sales ácidas. Los carbonatos y bicarbonatos adecuados incluyen, por ejemplo, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, carbonato de potasio, bicarbonato de potasio, carbonato de magnesio, carbonato glicina de sodio, carbonato de L-lisina y carbonato de arginina. Alternativamente, solo puede estar presente el componente de bicarbonato de sodio de la pareja efervescente.

Los compuestos utilizados en los métodos divulgados en el presente documento se pueden formular como una composición farmacéutica para suministro a través de cualquier ruta adecuada. Por ejemplo, la composición farmacéutica se puede administrar por ruta oral, intravenosa, intramuscular, subcutánea, tópica y pulmonar. Ejemplos de composiciones farmacéuticas para administración oral incluyen cápsulas, jarabes, concentrados, polvos y gránulos. En algunas realizaciones, los compuestos se formulan como una composición para la administración por vía oral (por ejemplo, en un solvente como el DMSO al 5 % en aceite como el aceite vegetal).

Los compuestos utilizados en los métodos divulgados en el presente documento se pueden administrar en formas de dosificación convencionales preparadas al combinar el ingrediente activo con portadores farmacéuticos estándar o diluyentes de acuerdo con procedimientos convencionales bien conocidos en la técnica. Estos procedimientos pueden implicar mezclar, granular y comprimir o disolver los ingredientes según corresponda a la preparación deseada.

Las composiciones farmacéuticas que componen los compuestos pueden adaptarse para su administración por cualquier ruta adecuada, por ejemplo, por ruta oral (que incluye bucal o sublingual), rectal, nasal, tópica (que incluye bucal, sublingual o transdérmica), vaginal o parenteral (que incluye subcutánea, intramuscular, intravenosa o intradérmica). Dichas formulaciones se pueden preparar por cualquier método conocido en la técnica de la farmacia, por ejemplo, al asociar el principio activo con el(los) portador(es) o excipiente(s).

Las composiciones farmacéuticas adaptadas para la administración oral se pueden presentar como unidades discretas tales como cápsulas o comprimidos; polvos o gránulos; soluciones o suspensiones en líquidos

acuosos o no acuosos; espumas o cremas comestibles; o emulsiones líquidas de aceite en agua o emulsiones líquidas de agua en aceite.

5 Las composiciones farmacéuticas adaptadas para la administración transdérmica se pueden presentar como parches discretos destinados a permanecer en contacto íntimo con la epidermis del receptor durante un período prolongado de tiempo. Por ejemplo, el ingrediente activo se puede suministrar desde el parche por iontoforesis.

Las composiciones farmacéuticas adaptadas para la administración tópica se pueden formular como ungüentos, cremas, suspensiones, lociones, polvos, soluciones, pastas, geles, apósitos impregnados, pulverizadores, aerosoles o aceites y pueden contener aditivos convencionales apropiados tales como conservantes, solventes para ayudar a la penetración de los fármacos y emolientes en ungüentos y cremas.

10 Para aplicaciones en los ojos u otros tejidos externos, por ejemplo, la boca y la piel, las composiciones farmacéuticas se aplican preferiblemente como ungüento o crema tópica. Cuando se formula en un ungüento, el compuesto se puede emplear con una base de ungüento parafínico o miscible en agua. Alternativamente, el compuesto se puede formular en una crema con una base de crema de aceite en agua o una base de agua en aceite. Las composiciones farmacéuticas adaptadas para la administración tópica en los ojos incluyen gotas

15 oftálmicas en las que el ingrediente activo se disuelve o se suspende en un portador adecuado, especialmente un solvente acuoso.

Las composiciones farmacéuticas adaptadas para la administración nasal en las que el portador es un sólido incluyen un polvo grueso que tiene un tamaño de partícula (por ejemplo, en el rango de 20 a 500 micras) que se administra de la manera en que se toma el rapé (es decir, por inhalación rápida a través de las fosas nasales desde un recipiente del polvo que se mantiene cerca de la nariz). Las formulaciones adecuadas en las que el

20 portador es un líquido, para administración en forma de pulverizador nasal o como gotas nasales, incluyen soluciones acuosas u oleosas del ingrediente activo.

Las composiciones farmacéuticas adaptadas para la administración parenteral incluyen soluciones inyectables estériles acuosas y no acuosas que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que hacen que la formulación sea isotónica con la sangre del destinatario previsto; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas, que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes. Las formulaciones se pueden presentar en envases monodosis o multidosis, por ejemplo, ampollas y viales sellados, y se pueden almacenar en una condición de secado por congelación (liofilizada) que requiera únicamente la adición del portador de líquido estéril, por ejemplo, agua para inyecciones, inmediatamente antes de uso. Las soluciones

25 inyectables extemporáneas y las suspensiones se pueden preparar a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles.

Los comprimidos y cápsulas para administración oral se pueden presentar en forma de dosificación unitaria y contener excipientes convencionales como agentes aglutinantes, por ejemplo, jarabe, acacia, gelatina, sorbitol, tragacanto o polivinilpirrolidona; rellenos, por ejemplo, lactosa, azúcar, almidón de maíz, fosfato de calcio, sorbitol o glicina; lubricantes para comprimidos, por ejemplo, estearato de magnesio, talco, polietilenglicol o sílice; desintegrantes, por ejemplo, almidón de patata; o agentes humectantes aceptables tales como el lauril sulfato de sodio. Los comprimidos se pueden recubrir de acuerdo con métodos bien conocidos en la práctica farmacéutica normal. Las preparaciones líquidas orales se pueden presentar en forma, por ejemplo, de suspensiones acuosas o aceitosas, soluciones, emulsiones, jarabes o elixires, o se pueden presentar como un

35 producto seco para su reconstitución con agua u otro vehículo adecuado antes de su uso. Dichas preparaciones líquidas pueden contener aditivos convencionales tales como agentes de suspensión, por ejemplo, sorbitol, metilcelulosa, jarabe de glucosa, gelatina, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, gel de estearato de aluminio o grasas comestibles hidrogenadas, agentes emulsionantes, por ejemplo, lecitina, monooleato de sorbitán o acacia; vehículos no acuosos (que pueden incluir aceites comestibles), por ejemplo, aceite de almendras,

40 ésteres aceitosos tales como glicerina, propilenglicol o alcohol etílico; conservantes, por ejemplo, p-hidroxibenzoato de metilo o propilo o ácido sórbico, y, si se desea, agentes aromatizantes o colorantes convencionales.

Terapias de combinación y composiciones farmacéuticas

50 Los compuestos divulgados o las composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos divulgados se pueden administrar en métodos de tratamiento. Por ejemplo, los compuestos divulgados o las composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos divulgados se pueden administrar en métodos de tratamiento de enfermedades y trastornos proliferativos celulares. Las enfermedades y trastornos proliferativos celulares tratados por los métodos divulgados pueden incluir, pero no se limitan a, cánceres seleccionados del grupo que consiste en mieloma múltiple, leucemia, cáncer de pulmón de células no

55 pequeñas, cáncer de colon, cáncer del sistema nervioso central, melanoma, cáncer de ovario, cáncer renal, cáncer de próstata y cáncer de mama.

Opcionalmente, los compuestos divulgados o las composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos divulgados se pueden administrar con agentes terapéuticos adicionales, opcionalmente en

combinación, con el fin de tratar enfermedades y trastornos proliferativos celulares. En algunos de los métodos divulgados, se administran uno o más agentes terapéuticos adicionales con los compuestos divulgados o con composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos divulgados, donde el agente terapéutico adicional se administra antes, simultáneamente o después de administrar los compuestos divulgados o las composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos divulgados. La composición farmacéutica divulgada se puede formular de manera que comprenda los compuestos divulgados y, además, comprenda uno o más agentes terapéuticos adicionales, por ejemplo, uno o más agentes terapéuticos adicionales para tratar las enfermedades y trastornos proliferativos celulares.

Los agentes terapéuticos adicionales pueden incluir, pero no se limitan a, agentes terapéuticos para tratar leucemias y linfomas tales como la leucemia mieloide aguda (AML), leucemia linfocítica aguda (ALL), leucemia mielógena crónica (CML) y linfoma no Hodgkin.

Los agentes terapéuticos adicionales pueden incluir, pero no se limitan a, agentes antimetabolitos antineoplásicos que inhiben la síntesis de ADN. Los agentes antineoplásicos antimetabolitos adecuados que inhiben la síntesis de ADN pueden incluir, pero no se limitan a, nucleósidos y/o derivados de nucleótidos. Los derivados adecuados de nucleósidos y/o nucleótidos pueden incluir, pero no se limitan a, arabinósido de citosina (ara-C), también llamado citarabina.

Ejemplos

Ejemplo 1 - Identificación de inhibidores de moléculas pequeñas de la actividad de unión al ADN de c-MYC

Introducción

MYC es el oncogén amplificado con mayor frecuencia en los cánceres humanos. Se ha validado ampliamente como esencial para el inicio y mantenimiento de tumores en numerosas histologías tumorales. Numerosos estudios han proporcionado evidencia sólida de que el direccionamiento farmacológico de MYC afectaría directamente la progresión tumoral. Un ejemplo es OmoMYC, un péptido negativo dominante de MYC que se une competitivamente a MYC de una manera que evita la heterodimerización de MYC-Max. La expresión de OmoMYC provoca una rápida detención del crecimiento y una regulación a la baja de los genes objetivo de MYC en las células cancerosas, tanto in vitro como in vivo. Los inhibidores de moléculas pequeñas de MYC serán la forma óptima para el desarrollo de fármacos. Sin embargo, la interrupción de las interacciones de MYC-Max a través de moléculas pequeñas ha sido difícil porque no hay regiones de unión obvias en la interfaz. Hasta ahora, se han documentado más de 30 moléculas pequeñas con actividad de inhibición de MYC in vitro, pero faltan pruebas de sus actividades in vivo, probablemente debido a sus pobres propiedades farmacológicas. Entre estos compuestos, 10058-f4 y 10075-G5 son bien conocidos por sus especificidades y mecanismos relativamente claros para interrumpir la unión de MYC-Max. Sin embargo, los estudios in vivo fueron bastante decepcionantes debido a su rápido metabolismo. Por lo tanto, el desarrollo de nuevos inhibidores de MYC con alta potencia y especificidad, así como con propiedades favorables similares a las de los fármacos, será fundamental para dirigirse eficazmente a MYC.

Para ello, llevamos a cabo un cribado en sílice para identificar compuestos que pudieran inhibir la unión de c-MYC al ADN. Estos compuestos se probaron en varios ensayos basados en células para identificar los aciertos más activos. Se mostró que el mejor acierto, Min-9 (NUCC-176234 (referencia)) y sus análogos relacionados evitan la unión de c-MYC/ADN. A continuación, sintetizamos una serie de nuevos análogos estructurales y estos se probaron en los mismos ensayos relevantes para c-MYC. Nuestros nuevos compuestos visualizan una excelente potencia para inhibir la unión de c-MYC/ADN. Los compuestos que hemos desarrollado utilizando un enfoque novedoso poseen propiedades similares a las de un fármaco muy mejoradas en comparación con las moléculas pequeñas existentes tales como la 10058-f4, y, por lo tanto, representan excelentes puntos de partida para el desarrollo de terapias dirigidas a MYC.

Resultados

En ausencia de un bolsillo regular de unión a ligandos de moléculas pequeñas en el complejo ternario c-MYC/Max/ADN, aplicamos múltiples enfoques independientes *in silico* para aumentar nuestra probabilidad de identificar con éxito nuevos inhibidores de moléculas pequeñas. (Véase Figura 1). Llevamos a cabo un cribado en sílice de una biblioteca de 10 millones de fármacos compuestos. Aplicamos dos enfoques diferentes para cribar la base de datos de compuestos de ZINC después de eliminar los compuestos promiscuos y no similares a fármacos utilizando filtros PAINS. El primer enfoque se basa en un protocolo de acoplamiento de 3 niveles que utiliza una estructura cristalina publicada de MYC/Max unida al ADN. Después de definir un sitio putativo de unión al ligando según lo informado en la literatura, la biblioteca de compuestos se cribó utilizando la herramienta de acoplamiento. El segundo enfoque se basó en la construcción de un modelo de farmacóforo considerando 32 compuestos reportados para inhibir MYC y el cribado de la base de datos de zinc contra este farmacóforo. Obtuvimos 69 aciertos del cribado basado en la estructura y 60 aciertos del cribado de farmacóforos basado en ligandos, con 32 compuestos en común entre los dos enfoques.

Para probar los compuestos, evaluamos los impactos *in silico* en un ensayo indicador de luciferasa de MYC E-box para medir los efectos de estos compuestos (denominados como Min-1 a Min-32) en la actividad transcripcional de MYC. Como se muestra en la Figura 2, aproximadamente 10 compuestos tienen una actividad similar o mejor en comparación con el control positivo 10058-F4 a 25 μ M (véase Figura 2).

5 A continuación, examinamos la capacidad de los compuestos para inhibir selectivamente la proliferación de células de tipo silvestre que expresan MYC en relación con las células con inactivación de MYC. Probamos los 13 compuestos activos principales en el primer ensayo de cribado. En la Figura 3 se muestra un gráfico de la inhibición del crecimiento de cada compuesto en los fibroblastos de rata de tipo silvestre e inactivada para MYC a la dosis de mayor selectividad. Más de la mitad de los compuestos probados muestran un mejor efecto
10 inhibidor sobre el crecimiento en MYC WT en comparación con las células MYC KO. Min9-S7 (NUCC-0176248 (referencia)) es muy prometedor debido a su baja concentración efectiva (6 μ M) y alta especificidad. Min9-S9 (NUCC-0176250 (referencia)) también muestra una gran selectividad a una dosificación aceptable (50 μ M).

Min9 (NUCC-0176234 (referencia)) también se probó en un ensayo de viabilidad celular contra una estirpe de cMYC de tipo silvestre (WT) y una estirpe de cMYC KO. Como se muestra en la Figura 4, este compuesto
15 reduce la viabilidad celular mucho más en la estirpe WT que en las células KO, lo que indica un mecanismo directamente relacionado con cMYC.

También probamos nuestro mejor compuesto de acierto Min9 (NUCC-0176234 (referencia)) y análogos recientemente sintetizados para determinar los efectos de estos compuestos en la unión de MYC/Max al ADN en ensayos de desplazamiento de movilidad electroforética (EMSA). (Véase Figura 5a y Figura 5b).
20 Esperábamos que los compuestos activos perjudiquen la unión de MYC/Max al ADN. Se probaron varios análogos estructurales de Min9 en múltiples dosis para inhibir la unión a MYC-ADN, y observamos una inhibición dependiente de dosis. (Véase Figura 5c).

Min9 (NUCC-0176234 (referencia)) también se probó por su capacidad para causar daño en el ADN en un ensayo de tinción rH2AX. No esperaríamos que los agentes dirigidos a cMYC produjeran daños significativos
25 en el ADN. Sin embargo, los compuestos que actúan directamente contra el ADN tales como la doxorubicina, sí lo hacen. Básicamente, no observamos ningún daño en el ADN causado por Min9 (NUCC-0176234 (referencia)). (Véase Figura 6).

El metabolismo *in vitro* de NUCC-176242 (referencia) y NUCC-176248 (referencia) se probó utilizando microsomas de hígado de ratón y una fracción S9 de ratón. (Véase Figura 9). NUCC-176242 (referencia) realizó
30 metabolismo significativamente por la fracción S9 del ratón frente a NUCC-176248 (referencia), probablemente debido a la conjugación de S9 en el átomo de nitrógeno N-1 del anillo de pirazol.

La farmacocinética de NUCC-176242 (referencia) y NUCC-176248 (referencia) se estudió en ratones al administrar una dosis de 5 mg/kg por vía intravenosa y medir la concentración plasmática en función del tiempo. (Véase Figura 10). El metabolismo *in vivo* observado de NUCC-176242 (referencia) y NUCC-176248
35 (referencia) se correlacionó bien con el metabolismo *in vitro* observado probado anteriormente para NUCC-176242 (referencia) y NUCC-176248 (referencia).

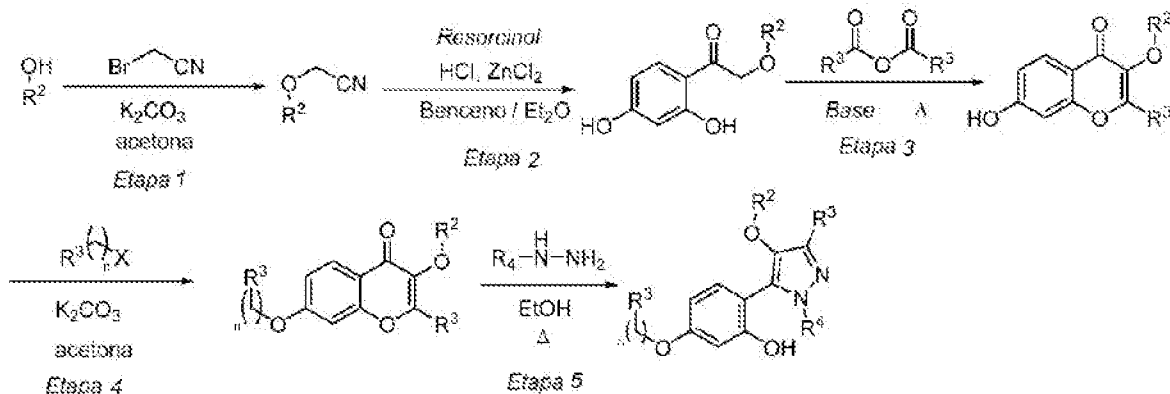
Química

Experimental General. Todos los reactivos químicos se obtuvieron de proveedores comerciales y se utilizaron sin purificación adicional, a menos que se indique lo contrario. Se compraron solventes anhidros de Sigma-
40 Aldrich y se secaron sobre tamices moleculares de 3 Å cuando fue necesario. El DCM y el THF se purificaron mediante el paso a través de un lecho de alúmina activada. La cromatografía en columna flash de fase normal se realizó utilizando columnas de gel de sílice Biotage KP-Sil de 50 μ m y solventes de grado ACS en un sistema de purificación flash Biotage Isolera. La cromatografía analítica en capa fina (TLC) se realizó en placas EM Reagent de 0.25 mm en gel de sílice 60 F₂₅₄ y se visualizó mediante luz UV o vapor de yodo. La cromatografía
45 líquida/espectrometría de masas (LCMS) se realizó en un sistema UPLC Acquity-H de Waters con una columna BEH C18 de fase inversa de 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m y solventes de grado LCMS. Se utilizó como eluyente un gradiente de elución de agua al 95 % + ácido fórmico al 0.1 %/acetonitrilo al 5 % + ácido fórmico al 0.1 % a acetonitrilo al 95 % + ácido fórmico al 0.1 %/agua al 5 % + ácido fórmico al 0.1 % durante 2 min más un minuto adicional continuando esta mezcla a un caudal de 0.85 mL/min. Se obtuvieron trazas totales de corriente iónica
50 para la ionización positiva y negativa del electropulverización (ESI+/ESI-). Los espectros de RMN de protones (¹H) y carbono (¹³C) se registraron en un Bruker Avance III con espectrómetro de criosonda directa. Los desplazamientos químicos se informaron en ppm (δ) y se referenciaron utilizando solvente residual no deuterado como patrón interno. Los desplazamientos químicos para RMN ¹H y RMN ¹³C se informan con el segundo decimal. Las constantes de acoplamiento de protones se expresan en hercios (Hz). Se utilizaron las
55 siguientes abreviaturas para denotar la multiplicidad de espines para la RMN de protones: s = singlete, d = doblete, t = triplete, q = cuarteto, m = multiplete, brs = singlete ancho, dd = doblete de dobletes, dt = doblete de tripletes, quint = quinteto, tt = triplete de tripletes. En algunos casos, se produjeron señales superpuestas en los espectros de RMN ¹³C.

Ejemplos representativos del método sintético general

A. Método sintético A

Método sintético A



- 5 Etapa 1. Sobre una solución del fenol (1 equiv.), en 100 mL de acetona, se agregó bromoacetonitrilo (1 equiv.) seguido por carbonato de potasio (1.5 equiv.). Luego, la solución se agitó a 60 °C durante 4.5 h. La reacción se apagó al agregar 30 mL de solución acuosa de NaHCO₃ y agua, se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución salina y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Luego se eliminó el solvente bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice.
- 10 Etapa 2. Sobre una solución de baño de hielo frío del intermedio acetronitrilo-fenoxi (1 equiv.) en 6.5 mL de benceno (solución 1M), se agregó en forma de gotas una solución de HCl en dioxano (10 equiv.). La solución resultante se agitó durante 1 h antes de que se agregara lentamente resorcinol (1 equiv.) y ZnCl₂ (1 equiv.) en 10 mL de éter de dietilo. La solución resultante se agitó desde 0 °C T.amb. durante 16 h. La suspensión resultante se centrifugó y el sólido se separó. El sólido se lavó con agua y se secó bajo vacío.
- 15 Etapa 3. Una suspensión de a O-fenoxi-acetofenona (1 mmol) con TFFA (5 equiv) y piridina (5 equiv.) se calentó a 120 °C durante 4h. Luego, se dejó enfriar a t.amb. En algunos casos, el producto se precipitó, en otros se agregó agua y luego se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución salina, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice.
- 20 Etapa 4. Una suspensión de la fenoxi-cromenona, (1 equiv.), K₂CO₃ (2 equiv.) y el halo alcano (1.1 equiv.) en 5 mL de acetona (0.8 M) se calentó a 60 °C durante 16 h. La reacción se filtró a través de un embudo y el solvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo crudo se trituró con agua y se secó bajo presión reducida hasta secado.
- 25 Etapa 5. Una solución de la fenoxi-cromenona previa (1 equiv.) con la hidrazina deseada (3 equiv.) en 2 mL de EtOH (0.1 M) se calentó a 70 °C durante 45 minutos. La solución se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El residuo sólido se purificó directamente mediante cromatografía en gel de sílice (n-hexanos/acetato de etilo = 5:1 a 1:1) proporcionando el pirazol deseado.

Ejemplos

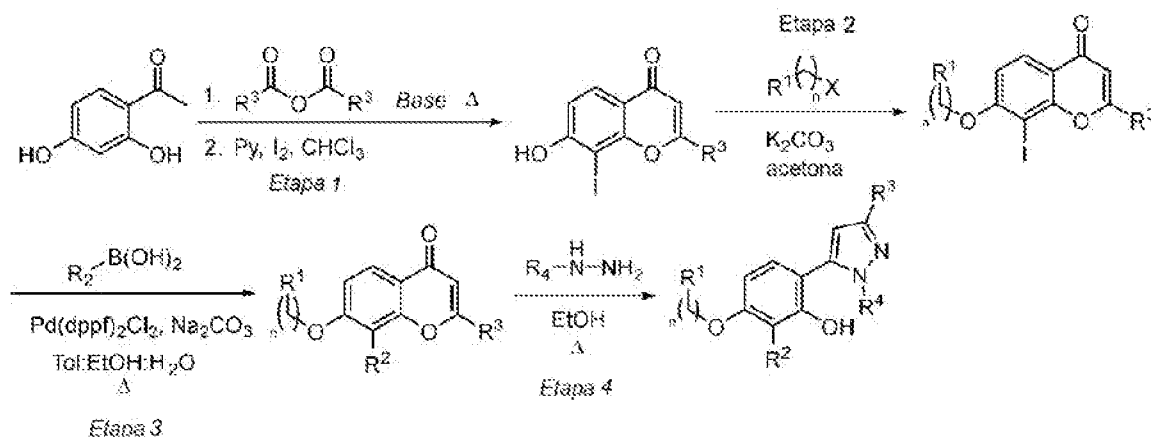
- 30 NUCC-200683 (referencia): RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7.81 (dd, J = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 7.18 (td, J = 7.7, 1.6 Hz, 1H), 7.10 - 7.02 (m, 2H), 6.92 - 6.86 (m, 2H), 6.86 - 6.79 (m, 2H), 2.56 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.17 (t, J = 7.6 Hz, 3H) ppm.
- NUCC-198411 (referencia): RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7.00 - 6.92 (m, 3H), 6.80 - 6.68 (m, 2H), 6.44 - 6.38 (m, 1H), 6.32 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.52 (q, J = 7.8 Hz, 2H), 1.13 (t, J = 7.4 Hz, 3H) ppm.
- 35 NUCC-198406 (referencia): RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7.64 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.82 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.41 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.33 (dd, J = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 2.56 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.17 (t, J = 7.7 Hz, 3H) ppm.
- NUCC-196355 (referencia): RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7.69 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.86 - 6.76 (m, 2H), 6.48 (d, J = 13.3 Hz, 2H), 4.95 (s, 2H), 2.57 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.18 (t, J = 7.6 Hz, 3H) ppm.

NUCC-196342 (referencia): RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7.69 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.35 - 7.27 (m, 4H), 7.06 (ddd, J = 8.3, 7.7, 1.6 Hz, 1H), 6.96 (td, J = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 6.65 (dd, J = 8.3, 1.5 Hz, 1H), 6.50 (d, J = 14.5 Hz, 2H), 4.97 (s, 2H) ppm.

- 5 NUCC-196295 (referencia): RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.70 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.28 (dd, J = 5.4, 1.2 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.86 - 6.79 (m, 2H), 6.50 (s, 2H), 4.98 (s, 2H), 2.57 (q, J = 7.6 Hz, 1H), 1.18 (t, J = 7.6 Hz, 2H) ppm.

B. Método sintético B

Método sintético B



- 10 Etapa 1. Sobre una suspensión de 1-(2,4-dihidroxiifenil)etan-1-ona (5.00 g, 32.89 mmol, 1 equiv.) en anhídrido trifluoroacético (18.50 mL, 131.56 mmol, 4 equiv.) colocada en un tubo de alta presión, se agregó 2,2,2-trifluoroacetato de sodio (9.84 g, 72.36 mmol, 2.2 equiv.) y el sistema se cerró y se agitó a 110 °C durante 24 h. La reacción se dejó enfriar hasta aproximadamente 70 °C y luego se diluyó con 200 mL de EtOAc. La mezcla se neutralizó al agregar solución acuosa saturada de K_2CO_3 hasta que no se observó más burbujeo. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con más EtOAc (3 x 150 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución salina y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. La solución luego se concentró a 100-150 mL de EtOAc. Luego se cerró el matraz y se mantuvo a temperatura ambiente durante 1-2 días, obteniendo un sólido que se filtró y se secó bajo vacío para obtener 4.09 g de puro 1 como un sólido blanco en 54 % de rendimiento.
- 15 Luego, sobre una solución del sólido obtenido (4 g, 17.31 mmol, 1 equiv.) y yodo (17.57 g, 69.24 mmol, 4 equiv.) en 110 mL de CHCl_3 , se agregó piridina (5.59 mL, 69.24 mmol, 4 equiv.). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Luego, se agregaron 120 mL de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ acuoso saturado y la mezcla resultante se agitó durante una hora. La capa orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución salina y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Luego se eliminó el solvente bajo presión reducida y el residuo se trituró con éter de dietilo varias veces para obtener un sólido blanco pálido en 90 % de rendimiento (5.55 g, 15.60 mmol): mp 205 - 206 °C. RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 8.11 (dd, J = 8.9, 1.0 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 8.9, 1.0 Hz, 1H), 6.77 - 6.69 (m, 1H), 6.36 (s, 1H) ppm. RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) δ 175.8, 161.5, 156.0, 152.5 (q, 2J = 39.1 Hz), 128.1, 119.0, 118.6 (q, 1J = 272.2 Hz), 117.5, 114.7, 110.9 ppm. LRMS (EI): masa calculada para $\text{C}_{10}\text{H}_5\text{F}_3\text{IO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 356.9, encontrada = 357.1.
- 20
- 25
- 30

Etapa 2. Una suspensión de 7-hidroxi-3-yodo-2-(trifluorometil)-4H-cromen-4-ona, (1 g, 2.8 mmol, 1 equiv.), el halo-alcano (3.4 mmol, 1.2 equiv.) y K_2CO_3 (0.77 g, 5.6 mmol, 2 equiv.) en 5 mL de acetona se calentó a 60 °C durante 16 h. La reacción se filtró a través de un embudo y el solvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo crudo se trituró con agua y se secó bajo presión reducida hasta secado.

- 35 Etapa 3. Una suspensión de la cromenona alquilada previa (0.34 mmol, 1 equiv.), con el ácido borónico correspondiente (0.37 mmol, 1.1 equiv.), Na_2CO_3 (0.68 mmol, 2 equiv.) y $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (0.026 mmol, 0.08 equiv.) en 3.5 mL de una mezcla 1:2:6 de EtOH:agua:tolueno se burbujeó con gas nitrógeno durante 10 minutos. Luego, el matraz se cerró, y la mezcla se calentó a 90 °C durante 2 h. La solución oscura se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 3 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución salina y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Luego se eliminó el solvente bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice.
- 40

Etapa 4. Una solución de la cromenona previa (0.2 mmol, 1 equiv.) con la hidrazina deseada (0.6 mmol, 3 equiv.) en 2 mL de EtOH se calentó a 70 °C durante 45 minutos. La solución se enfrió a temperatura ambiente

y se concentró. El residuo sólido se purificó directamente mediante cromatografía en gel de sílice (n-hexanos/acetato de etilo = 5:1 a 1:1) proporcionando el pirazol deseado.

Ejemplos

- 5 NUCC-201634: RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7.75 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 15.0, 8.5 Hz, 2H), 7.52 (dd, J = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.65 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.97 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 1.63 - 1.47 (m, 5H), 0.84 (d, J = 6.5 Hz, 6H) ppm.
- NUCC-201632: RMN ^1H (500 MHz, MeOH-d_4) δ 8.82 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.77 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.13 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 7.33 - 7.25 (m, 2H), 7.23 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.20 - 7.14 (m, 2H), 6.77 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 5.08 (s, 2H), 3.80 (s, 3H) ppm.
- 10 NUCC-201227: RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 10.59 (s, 1H), 7.80 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 8.2, 2.1 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.58 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.94 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 1.61 (dq, J = 7.9, 6.4 Hz, 2H), 1.33 (h, J = 7.5 Hz, 2H), 0.87 (t, J = 7.4 Hz, 3H) ppm.
- NUCC-201226: RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7.75 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 8.3, 2.1 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 3.96 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 1.68 - 1.58 (m, 2H), 1.36 - 1.29 (m, 2H), 0.87 (t, J = 7.4 Hz, 3H) ppm.
- 15 NUCC-0201213: RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 8.81 (dd, J = 20.5, 2.0 Hz, 2H), 8.03 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.29 - 7.15 (m, 3H), 6.70 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 5.50 (s, 1H), 4.13 - 3.71 (m, 5H), 1.78 - 1.31 (m, 5H), 0.87 (d, J = 6.3 Hz, 7H) ppm.
- 20 NUCC-201208: RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 8.83 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.79 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.04 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 4.01 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 1.71 - 1.43 (m, 3H), 0.87 (d, J = 6.4 Hz, 6H) ppm.
- NUCC-0201207: RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 8.93 - 8.66 (m, 2H), 8.04 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.34 - 7.12 (m, 2H), 6.82 - 6.45 (m, 3H), 5.85 (s, 1H), 4.10 - 3.71 (m, 7H), 1.65 (q, J = 6.8 Hz, 3H), 1.40 - 1.01 (m, 9H), 1.01 - 0.58 (m, 4H) ppm.
- 25 NUCC-201206: RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 8.82 (s, 2H), 8.01 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.58 (s, 1H), 4.00 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 1.65 - 1.53 (m, 3H), 0.84 (dd, J = 6.5, 2.6 Hz, 6H) ppm.
- NUCC-0201205: RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 8.74 (d, J = 43.1 Hz, 2H), 8.04 (s, 1H), 7.30 - 7.14 (m, 2H), 6.74 - 6.48 (m, 2H), 3.96 (t, J = 6.1 Hz, 3H), 3.83 (d, J = 3.6 Hz, 2H), 1.62 (q, J = 6.7 Hz, 3H), 1.38 - 1.06 (m, 8H), 0.82 (t, J = 6.8 Hz, 4H) ppm.
- 30 NUCC-0201204: RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 8.84 - 8.61 (m, 2H), 8.04 (s, 1H), 7.31 - 7.14 (m, 1H), 6.67 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 3.97 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.83 (s, 2H), 1.69 - 1.54 (m, 2H), 1.30 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 0.85 (t, J = 7.5 Hz, 3H) ppm.
- NUCC-0201201: RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 8.05 - 7.74 (m, 5H), 7.57 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.09 - 6.85 (m, 4H), 6.75 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 8.1 Hz, 3H), 4.95 (s, 2H), 2.90 (d, J = 37.0 Hz, 2H) ppm.
- 35 NUCC-0201198: RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 10.79 (s, 1H), 7.89 (d, J = 40.7 Hz, 3H), 7.57 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.64 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.95 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 1.77 - 1.49 (m, 2H), 1.46 - 1.06 (m, 7H), 0.81 (t, J = 6.8 Hz, 3H) ppm.
- 40 NUCC-0201197: RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 8.08 - 7.75 (m, 1H), 3.92 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 1.65 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 0.87 (t, J = 7.4 Hz, 1H) ppm.
- NUCC-0201196: RMN ^1H (500 MHz, Cloroformo-d) δ 10.76 (s, 1H), 7.88 (d, J = 35.4 Hz, 3H), 7.57 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.65 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.98 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 1.54 (dq, J = 37.9, 6.7 Hz, 3H), 0.83 (d, J = 6.5 Hz, 7H) ppm.
- 45 NUCC-0201195: RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 11.63 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.57 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.63 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.00 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 1.59 (ddt, J = 32.4, 13.3, 6.6 Hz, 6H), 0.87 (d, J = 6.4 Hz, 7H) ppm.
- NUCC-0201193: RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 11.25 (s, 1H), 8.93 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.78 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.63 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.98 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 1.81 - 1.45 (m, 7H), 1.32 (p, J = 7.4 Hz, 2H), 0.89 (t, J = 7.4 Hz, 4H) ppm.

- NUCC-0201192: RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 11.64 (s, 2H), 8.87 (d, J = 77.5 Hz, 2H), 8.10 (s, 1H), 7.57 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.63 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.96 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 1.82 - 1.40 (m, 10H), 1.40 - 1.07 (m, 7H), 0.83 (t, J = 6.7 Hz, 3H) ppm.
- 5 NUCC-0201039: RMN ^1H (500 MHz, MeOH-d_4) δ 8.50 (s, 1H), 7.83 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.38 - 7.24 (m, 2H), 7.19 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.04 - 6.91 (m, 1H), 6.79 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.22 - 4.99 (m, 2H), 4.41 (dd, J = 11.3, 6.9 Hz, 2H), 2.05 (s, 2H), 1.26 (t, J = 7.0 Hz, 3H) ppm; RMN ^{13}C (126 MHz, MeOD) δ 157.2, 135.8, 133.1, 128.6, 128.1, 127.9, 125.3, 101.3, 101.3, 69.1, 62.4, 13.3 ppm.
- 10 NUCC-0201037: RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 8.70 (d, J = 48.4 Hz, 2H), 8.01 (s, 1H), 7.56 - 7.38 (m, 1H), 7.17 (td, J = 5.1, 2.3 Hz, 2H), 7.04 (dd, J = 8.1, 3.8 Hz, 2H), 6.80 (s, 1H), 6.67 - 6.55 (m, 1H), 4.94 (d, J = 4.0 Hz, 2H) ppm.
- NUCC-0201036: RMN ^1H (500 MHz, MeOH-d_4) δ 6.49 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.42 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.29 - 6.09 (m, 3H), 5.83 - 5.65 (m, 4H), 5.47 (s, 1H), 5.32 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.52 (s, 2H), 3.35 (s, 7H), 1.81 (s, 1H), 1.54 (s, 3H); RMN ^{13}C (126 MHz, Metanol-d_4) δ 161.71, 155.20, 134.93, 134.06, 131.66, 128.50, 126.96, 126.72, 126.63, 99.87, 67.78, 41.46 ppm.
- 15 NUCC-0201031: RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7.89 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 7.76 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.64 - 7.36 (m, 1H), 6.82 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 6.56 (dd, J = 10.6, 4.7 Hz, 1H), 3.85 (q, J = 6.1, 4.7 Hz, 2H), 3.24 (s, 2H), 1.59 (p, J = 6.8 Hz, 2H), 0.99 - 0.65 (m, 3H); RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) δ 157.1, 135.8, 131.7, 127.9, 124.6, 122.5, 120.5, 109.9, 103.9, 100.9, 70.04, 49.6, 49.4, 49.2, 49.1, 48.9, 48.7, 48.57, 22.3, 10.2 ppm.
- 20 NUCC-0201027: RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7.88 (d, J = 5.1 Hz, 3H), 7.55 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.35 - 7.16 (m, 1H), 7.03 - 6.80 (m, 3H), 6.80 - 6.66 (m, 2H), 6.61 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.11 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.74 (d, J = 1.5 Hz, 3H), 2.84 (t, J = 6.6 Hz, 2H) ppm; RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) δ 158.2, 157.1, 131.6, 129.8, 129.7, 128.2, 124.5, 122.4, 115.6, 113.7, 109.3, 101.5, 69.7, 55.2, 34.6 ppm.
- 25 NUCC-0201025: RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 8.00 (d, J = 39.3 Hz, 3H), 7.43 - 7.29 (m, 1H), 7.29 - 7.14 (m, 2H), 7.04 - 6.93 (m, 2H), 6.86 - 6.75 (m, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.28 (s, 1H), 4.28 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.94 (s, 2H), 3.01 (q, J = 6.6 Hz, 2H) ppm; RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) δ 157.8, 156.9, 151.4, 142.1, 141.8, 139.5, 136.3, 136.2, 134.7, 132.4, 132.3, 132.04, 131.7, 131.5, 131.4, 131.2, 130.1, 130.05, 128.4, 128.4, 128.1, 126.6, 124.4, 122.3, 122.2, 121.5, 121.5, 121.5, 120.05, 115.7, 115.4, 109.5, 109.3, 105.4, 104.7, 104.2, 101.6, 69.3, 69.1, 37.7, 34.9, 34.8 ppm.
- 30 NUCC-200736: RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7.82 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 8.0, 1.8 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.28 - 7.20 (m, 3H), 7.11 (dd, J = 8.5, 3.5 Hz, 2H), 6.68 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 5.04 (d, J = 2.6 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H) ppm.
- NUCC-200723: RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 13.15 (s, 1H), 7.96 - 7.81 (m, 1H), 7.72 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.52 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H) ppm.
- 35 NUCC-200576 (referencia): RMN ^1H (500 MHz, MeOH-d_4) δ 7.49 - 7.44 (m, 2H), 7.42 - 7.37 (m, 2H), 7.34 - 7.30 (m, 1H), 7.30 - 7.24 (m, 1H), 7.13 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.91 (d, J = 2.3 Hz, 2H), 5.07 (s, 2H), 4.95 (s, 1H) ppm.
- NUCC-200495: RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7.96 (d, J = 1.7 Hz, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.50 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.97 - 6.90 (m, 1H), 6.60 (d, J = 8.6 Hz, 1H) ppm.
- 40 NUCC-198407: RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7.45 - 7.33 (m, 4H), 7.13 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 5.15 (s, 2H), 3.79 (s, 3H) ppm.
- NUCC-198399: RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7.79 - 7.72 (m, 2H), 7.68 (dt, J = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.66 - 7.59 (m, 1H), 7.35 - 7.32 (m, 2H), 7.24 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.17 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 6.74 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 5.07 (s, 2H), 3.87 (s, 3H) ppm.
- 45 NUCC-198398: RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7.78 (s, 1H), 7.75 - 7.66 (m, 2H), 7.61 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.13 (t, J = 12.8 Hz, 2H), 6.93 (s, 1H), 6.72 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.06 (s, 2H) ppm.
- NUCC-198394: RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 8.00 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.14 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.74 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 5.07 (s, 2H) ppm.
- NUCC-198391: RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7.79 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.12 (t, J = 10.8 Hz, 2H), 6.93 (s, 1H), 6.76 - 6.65 (m, 1H), 5.06 (s, 2H) ppm.
- 50 NUCC-198363: RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7.64 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.50 - 7.43 (m, 2H), 7.41 - 7.35 (m, 1H), 7.31 - 7.26 (m, 4H), 7.15 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 5.07 (s, 2H) ppm.

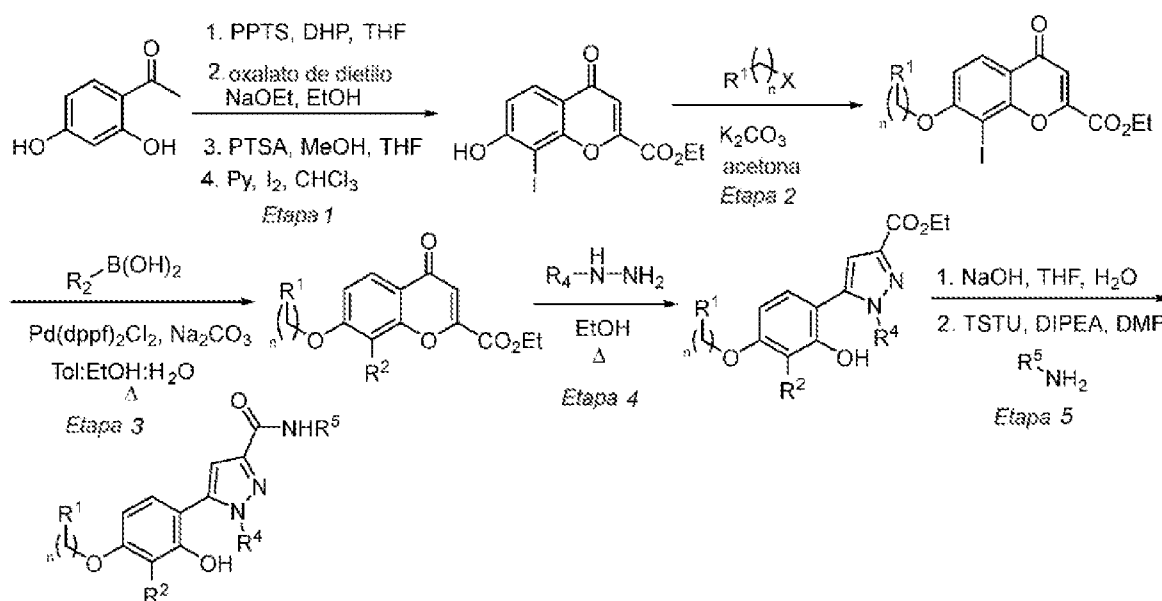
NUCC-196362: RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7.94 (s, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.58 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.27 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.95 (s, 1H), 6.70 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.03 (s, 2H) ppm.

NUCC-196361: RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7.88 (s, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.28 - 7.16 (m, 3H), 7.11 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.73 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 5.01 (s, 2H), 3.80 (s, 3H) ppm; RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) δ 157.51, 151.53, 142.21, 141.91, 139.42, 134.56, 134.27, 134.05, 131.82, 131.74, 131.47, 131.41, 131.21, 131.08, 129.16, 128.92, 128.82, 128.33, 128.21, 124.42, 122.26, 122.19, 121.62, 120.05, 115.89, 115.77, 109.80, 107.55, 105.51, 105.30, 69.88 ppm.

NUCC-196344: RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7.53 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.26 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 7.21 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.78 (s, 1H), 6.66 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.02 (s, 2H), 2.43 (s, 3H) ppm.

C. Método sintético C

Método sintético C



Etapa 1. Sobre una solución de 1-(2,4-dihidroxifenil)etanona (0.92 g, 6.05 mmol) y p-toluenosulfonato de piridinio (0.061 g, 0.242 mmol) se introdujeron en 9 mL de diclorometano, se agregó 3,6-dihidro-2H-piran (1.655 ml, 18.14 mmol, 1 equiv.). Luego, la solución resultante se agitó a T.amb. durante 3 h. La reacción se apagó al agregar 9 mL de una solución acuosa saturada de NaHCO_3 . Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 10) mL. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. Después de eso, el sólido resultante se resolvió en 50 mL de EtOH y se agregó oxalato de etilo (18.15 mmol, 3 equiv.). La solución resultante se agregó en forma de gotas sobre una suspensión de etóxido de sodio (30.3 equiv.) en 10 mL de etanol. Después de la adición, la reacción se calentó a 90 °C durante 30 minutos. La reacción se enfrió y se agregaron 50 mL de DCM y 20 mL de HCl 3M. Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. El sólido amarillo obtenido luego se resolvió en 50 mL de una mezcla 1:1 d diclorometano:THF y se agregó pTsOH (0.6 mmol, 1 equiv.) y se agitó a T.amb. durante 1.5 horas. La reacción se concentró directamente bajo presión reducida. Por último, sobre una solución del sólido obtenido, se agregaron yodo (24 mmol) en 75 mL de CHCl_3 , piridina (24 mmol, 4 equiv.). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Luego, se agregaron 75 mL de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ acuoso saturado y la mezcla resultante se agitó durante una hora. La capa orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 60 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución salina y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Luego se eliminó el solvente bajo presión reducida y el residuo se trituro con éter de dietilo varias veces.

Etapa 2. Una suspensión de 2-carbonil-cromenona, (3 mmol), el halo- alcano (3.6 mmol, 1.2 equiv.) y K_2CO_3 (6 mmol) en 30 mL de acetona se calentó a 60 °C durante 16 h. La reacción se filtró a través de un embudo y el solvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo crudo se trituro con agua y se secó bajo presión reducida hasta secado.

Etapa 3. Una suspensión de la cromenona alquilada previa (0.34 mmol, 1 equiv.), con el ácido borónico correspondiente (0.37 mmol, 1.1 equiv.), Na_2CO_3 (0.68 mmol, 2 equiv.) y $\text{Pd(dppf)}\text{Cl}_2$ (0.026 mmol, 0.08 equiv.)

en 3.5 mL de una mezcla 1:2:6 de EtOH:agua:tolueno se burbujeó con gas nitrógeno durante 10 minutos. Luego, el matraz se cerró, y la mezcla se calentó a 90 °C durante 2 h. La solución oscura se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 3 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución salina y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Luego se eliminó el solvente bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice.

Etapa 4. Una solución de la cromenona previa (0.2 mmol, 1 equiv.) con la hidrazina deseada (0.6 mmol, 3 equiv.) en 2 mL de EtOH se calentó a 70 °C durante 45 minutos. La solución se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El residuo sólido se purificó directamente mediante cromatografía en gel de sílice (n-hexanos/acetato de etilo = 5:1 a 1:1) proporcionando el pirazol deseado.

Etapa 5. Sobre una solución del etil-esterpirazol (0.1 mmol, 1 equiv.) en 0.5 mL de una mezcla THF:agua 1:1, se agregó una gota de solución acuosa de NaOH al 10 % se agitó a T.amb. durante 24 h. La reacción se concentró hasta secado. Luego, el sólido resultante se resolvió en 1 mL de DMF y se agregaron TSTU (0.1 mmol, 1 equiv.) y DIPEA (0.2 mmol) y la solución se agitó durante 20 minutos a T.amb. Después de eso, se agregó la amina (0.2 mmol) y se agitó a T.amb. durante 30 minutos. La reacción se purificó directamente mediante HPLC de fase inversa preparativa.

Ejemplos

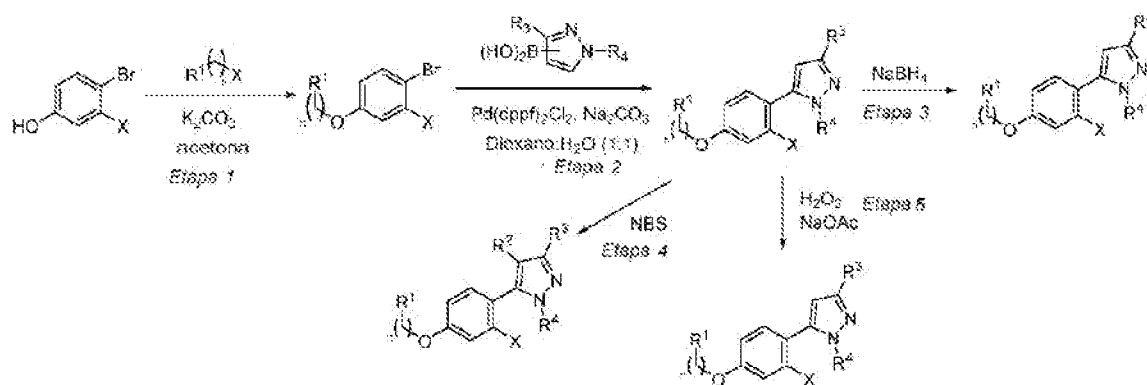
NUCC-201224: RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 11.00 (s, 1H), 7.96 (d, J = 1.6 Hz, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.46 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.32 - 7.18 (m, 2H), 7.13 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.74 (s, 1H), 6.62 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.09 (q, J = 4.9 Hz, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.14 (s, 3H), 2.99 (d, J = 4.9 Hz, 3H) ppm.

NUCC-200973: RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7.90 (s, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.52 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.18 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.03 (s, 1H), 6.60 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.95 (s, 2H) ppm.

NUCC-200558: RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 10.90 (s, 1H), 7.77 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.70 (dt, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.60 (dt, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.53 - 7.43 (m, 2H), 7.27 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.12 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.81 (s, 1H), 6.60 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.15 (s, 3H) ppm.

D. Método sintético D

Método sintético D



Etapa 1. En un vial de tamaño apropiado, se agregaron fenol sustituido (1 equiv.), cloruro de arilo/alquilo (1.1 equiv.), K₂CO₃ (3 equiv.) en acetona seca y se agitaron a 60 °C durante la noche. Al finalizar, el solvente se evaporó y el residuo se suspendió en EtOAc (10 mL). La porción orgánica se lavó con H₂O (2 x 10 mL). La porción acuosa combinada se extrajo adicionalmente con EtOAc (10 mL). La porción orgánica combinada se lavó con solución salina, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó para producir un residuo crudo. El residuo se utilizó para la siguiente etapa con purificación adicional.

Etapa 2. En un vial de tamaño apropiado, ácido (1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)borónico (1 equiv.), producto de la etapa 1 (1 equiv.), Pd(dppf)₂Cl₂ (0.05 equiv.), Na₂CO₃ (3 equiv.) en una mezcla de dioxano:H₂O (1:1). El matraz se enjuagó con N₂ durante 1 min y se agitó a 100 °C durante 1 h. Al finalizar la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se pasó a través de un tapón de sílice utilizando DCM:MeOH (10:1). El solvente se evaporó para producir el residuo crudo. El crudo se purificó mediante HPLC prep. Para obtener el producto deseado. Por ejemplo NUCC-0200813 (referencia): RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7.32 (s, 1H), 7.28 - 7.19 (m, 4H), 7.12 (s, 1H), 7.05 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.77 (dd, J = 8.5, 2.8 Hz, 1H), 4.94 (s, 2H), 4.34 (s, 2H), 3.86 (s, 3H); RMN ¹³C (126 MHz, CDCl₃) δ 158.7, 140.9, 135.3, 133.9, 132.5, 131.9, 128.8, 121.7, 118.9, 114.3, 113.7, 69.3, 63.3, 39.6.

Etapa 3. En un vial de tamaño apropiado, se agregó el producto de la etapa 2 (1 equiv.) y NaBH_4 (1.2 equiv.) en metanol y se agitó a temperatura ambiente durante 7 h. Al finalizar, la reacción se concentró y se suspendió en H_2O . La suspensión se extrajo con EtOAc (3 x 3 mL) y la porción orgánica combinada se evaporó para producir residuo crudo que se purificó mediante HPLC prep

5 Ejemplo

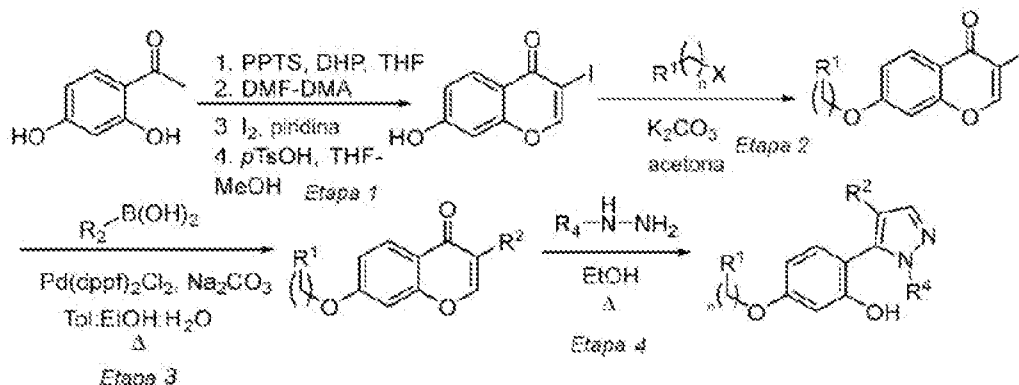
NUCC-0200813 (referencia): condición de HPLC prep (40-80 %, 5 min, 50x30 mm, R_t = 3.74 min). RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7.32 (s, 1H), 7.30 - 7.18 (m, 4H), 7.10 - 6.95 (m, 2H), 6.77 (dd, J = 8.5, 2.8 Hz, 1H), 4.94 (s, 2H), 4.34 (s, 2H), 3.86 (s, 3H) ppm; RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) δ 158.7, 140.9, 135.3, 133.8, 132.5, 131.9, 128.8, 121.73, 118.9, 114.3, 113.7, 69.3, 63.3, 39.6 ppm.

- 10 Etapa 4. En un vial de tamaño apropiado, se agregó el producto de la etapa 2 (1 equiv.), NBS (5 equiv.) en DMF anh. y se agitaron los reactivos a temperatura ambiente durante 3 días. Al finalizar, la reacción se apagó con agua (4 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 3 mL). La porción orgánica combinada se secó y el residuo se purificó a través de Biotage (5:1 Hex/EtOAc; columna de 10 g). Fracciones recolectadas: 11-14. Por ejemplo NUCC-0200979 (referencia): RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7.42 - 7.34 (m, 6H), 7.31 (dd, J = 8.7, 2.6 Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 3.82 (s, 3H); RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) δ 159.7, 140.2, 140.1, 139.8, 134.6, 133.6, 133.3, 129.1, 128.8, 123.1, 120.1, 119.4, 119.3, 116.3, 115.1, 93.7, 70.0, 38.8.

- 20 Etapa 5. En un vial de tamaño apropiado, se agregó el producto de la etapa 2 (1 equiv.), H_2O_2 (solución acuosa al 30 %, 1 equiv.), Na_2CO_3 (3 equiv.) en MeOH se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Al finalizar el solvente se evaporó y el residuo se suspendió en agua (1 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 1 mL). La porción orgánica combinada se evaporó para producir el crudo que se purificó mediante HPLC prep. Por ejemplo NUCC-0200816 (referencia): RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7.33 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.24 (s, 4H), 7.19 - 7.04 (m, 2H), 6.99 (dd, J = 8.5, 2.7 Hz, 1H), 6.40 (s, 1H), 5.47 (s, 1H), 5.23 (s, 1H), 4.98 (s, 2H), 3.58 (s, 3H); RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) δ 168.6, 159.7, 142.6, 136.6, 134.4, 134.2, 132.8, 128.9, 128.8, 119.3, 117.8, 115.1, 104.9, 69.6, 37.5.

25 E. Método sintético E

Método sintético E



- 30 Etapa 1. Sobre una solución de 1-(2,4-dihidroxifenil)etanona (0.92 g, 6.05 mmol, 1 equiv.) y P-TOLUENESULFONATO DE PIRIDINIO (0.061 g, 0.242 mmol, 0.04 equiv.) se introdujeron en 9 mL de diclorometano, se agregó 3,6-dihidro-2H-piran (1.655 mL, 18.14 mmol, 3 equiv.). Luego, la solución resultante se agitó a T.amb. durante 3 h. La reacción se apagó al agregar 9 mL de una solución acuosa saturada de NaHCO_3 . Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 10) mL. Las capas orgánicas combinadas se secaron. El sólido oleoso rojizo luego se resolvió en DMF-DMA (9.1 mmol) y se calentó a 95 °C durante 3 h. Luego, se enfrió y se concentró bajo presión reducida. El sólido obtenido luego se resolvió en 50 mL de una mezcla 1:1 de diclorometano:THF y se agregó pTsOH (0.6 mmol, 1 equiv.) y se agitó a T.amb. durante 1.5 horas. La reacción se concentró directamente bajo presión reducida. Por último, sobre una solución del sólido obtenido, yodo (24 mmol, 4 equiv.) en 75 mL de CHCl_2 , se agregó piridina (24 mmol, 4 equiv.). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Luego, se agregaron 75 mL de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ acuoso saturado y la mezcla resultante se agitó durante una hora. La capa orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 60 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución salina y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Luego se eliminó el solvente bajo presión reducida y el residuo se trituró con éter de dietilo varias veces.

Etapa 2. Una suspensión de la cromenona, (3 mmol, v), el halo-alcano (3.6 mmol, 1.2 equiv.) y K_2CO_3 (6 mmol) en 30 mL de acetona se calentó a 60 °C durante 16 h. La reacción se filtró a través de un embudo y el solvente

se eliminó bajo presión reducida. El residuo crudo se trituró con agua y se secó bajo presión reducida hasta secado.

Etapa 3. Una suspensión de la cromenona alquilada previa (0.34 mmol, 1 equiv.), con el ácido borónico correspondiente (0.37 mmol, 1.1 equiv.), Na_2CO_3 (0.68 mmol, 2 equiv.) y $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (0.026 mmol, 0.08 equiv.) en 3.5 mL de una mezcla 1:2:6 de EtOH:agua:tolueno se burbujeó con gas nitrógeno durante 10 minutos. Luego, el matraz se cerró, y la mezcla se calentó a 90 °C durante 2 h. La solución oscura se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 3 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución salina y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Luego se eliminó el solvente bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice.

Etapa 4. Una solución de la cromenona previa (0.2 mmol, 1 equiv.) con la hidrazina deseada (0.6 mmol, 3 equiv.) en 2 mL de EtOH se calentó a 70 °C durante 45 minutos. La solución se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El residuo sólido se purificó directamente mediante cromatografía en gel de sílice (n-hexanos/acetato de etilo = 5:1 a 1:1) proporcionando el pirazol deseado.

Ejemplos

NUCC-198359 (referencia): RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7.45 (s, 1H), 7.35 (s, 3H), 7.00 (s, 2H), 6.82 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.22 (dd, J = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 4.99 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.03 (d, J = 6.1 Hz, 6H) ppm.

NUCC-198322 (referencia): RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7.80 (s, 1H), 7.51 (dt, J = 9.0, 4.5 Hz, 1H), 7.40 - 7.37 (m, 4H), 7.32 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.52- 6.41 (m, 3H), 5.05 (s, 2H) ppm.

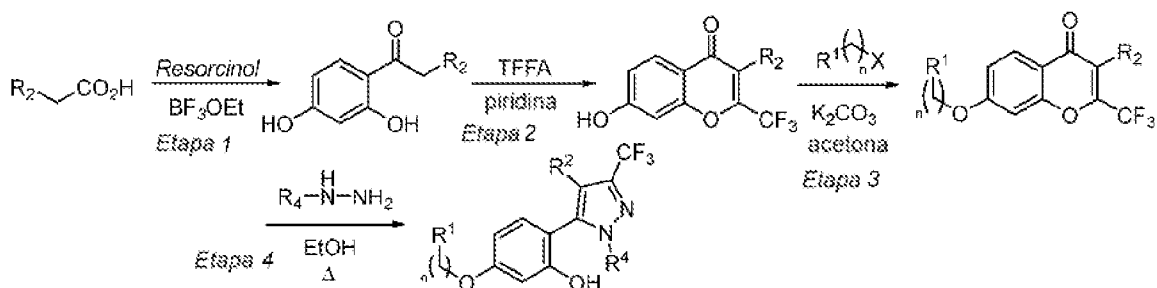
NUCC-198318 (referencia): RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7.87 (s, 1H), 7.85 (s, 2H), 7.77 (s, 1H), 7.38 (s, 4H), 6.95 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.34 (dd, J = 8.7, 2.6 Hz, 1H), 5.04 (s, 2H).

NUCC-196350 (referencia): RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7.61 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.33 (s, 3H), 7.31 - 7.28 (m, 2H), 7.08 - 7.01 (m, 2H), 6.62 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.29 (dd, J = 8.7, 2.6 Hz, 1H), 4.99 (s, 2H) ppm.

NUCC-196348: RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7.41 - 7.33 (m, 2H), 7.31 - 7.06 (m, 7H), 6.66 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 5.02 (s, 2H), 3.82 (s, 3H) ppm.

F. Método sintético F

Método sintético F



Etapa 1. Sobre una mezcla del derivado de ácido 2-fenilacético (10.58 mmol, 1 equiv.) y resorcinol (1.165 g, 10.58 mmol, 1 equiv.), se agregó éterato trifluoruro de boro ORON (4.02 mL, 31.7 mmol, 3 equiv.). El vial se selló y se agitó a 90 °C durante 1.5 h. La reacción se enfrió hasta T.amb. El sólido obtenido se sometió a partición entre 20 mL de agua y 20 mL de diclorometano. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con diclorometano 3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice.

Etapa 2. Una suspensión de la O-fenoxi-acetofenona (1 mmol) con TFFA (5 equiv) y piridina (5 equiv.) se calentó a 120 °C durante 4h. Luego, se dejó enfriar a t.amb. En algunos casos el producto se precipitó, en otros se agregó agua y luego se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución salina, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice.

Etapa 3. Una suspensión de la -cromenona, (0.5 mmol, 1 equiv.), K_2CO_3 (1 mmol) y el halo alcano (0.6 mmol) en 5 mL de acetona se calentó a 60 °C durante 16 h. La reacción se filtró a través de un embudo y el solvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo crudo se trituró con agua y se secó bajo presión reducida hasta secado.

Etapa 4. Una solución de la cromenona O-alkilada previa (0.2 mmol) con la hidrazina deseada (0.6 mmol, 3 equiv.) en 2 mL de EtOH se calentó a 70 °C durante 45 minutos. La solución se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El residuo sólido se purificó directamente mediante cromatografía en gel de sílice (n-hexanos/acetato de etilo= 5:1 a 1:1) proporcionando el pirazol deseado.

5 Ejemplos

NUCC-198309 (referencia): RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7.38 - 7.33 (m, 5H), 7.00- 6.84 (m, 4H), 6.55 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 5.00 (s, 2H), 3.81 (s, 3H) ppm.

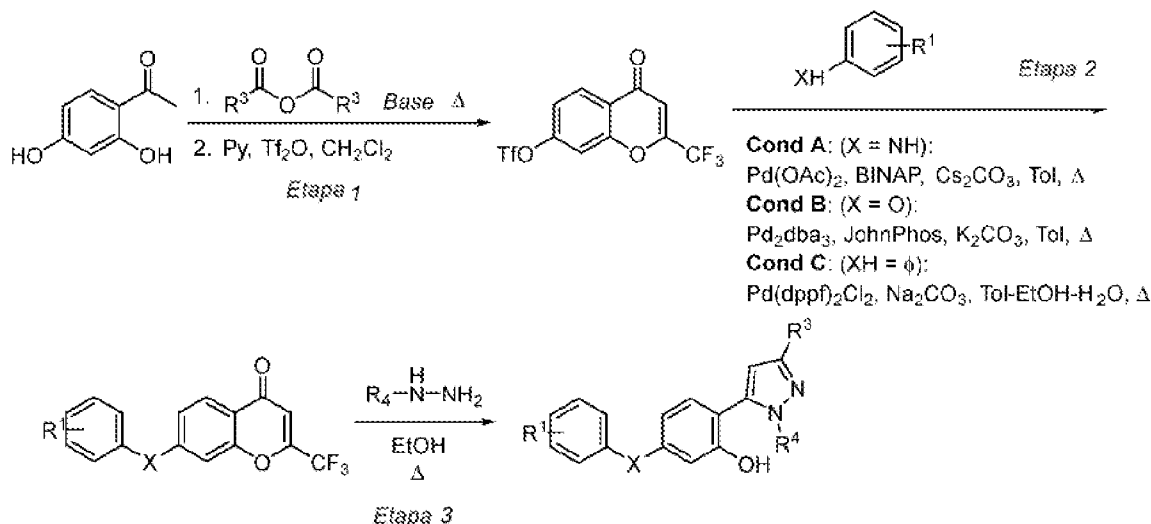
NUCC-198295 (referencia): RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7.44 (d, J = 2.2 Hz, 3H), 7.38 - 7.31 (m, 6H), 6.89 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.32 (s, 1H), 5.00 (s, 2H) ppm.

10 NUCC-196340 (referencia): RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7.97 (s, 1H), 7.45 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.37 - 7.28 (m, 2H), 7.18 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.86 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.45 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.37 (dd, J = 9.0, 2.6 Hz, 1H), 5.92 (s, 1H), 5.01 (s, 2H), 3.78 (s, 3H) ppm.

NUCC-196282 (referencia): RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7.34 - 7.28 (m, 4H), 6.94 (s, 1H), 6.92 - 6.84 (m, 2H), 6.79 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.31 (s, 1H), 4.97 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.78 (s, 3H) p.

15 G. Método sintético G

Método sintético G



Etapa 1. Sobre una suspensión de 1-(2,4-dihidroxifenil)etan-1-ona (5.00 g, 32.89 mmol, 1 equiv.) en anhídrido trifluoroacético (18.50 mL, 131.56 mmol, 4 equiv.) colocada en un tubo de alta presión, se agregó 2,2,2-trifluoroacetato de sodio (9.84 g, 72.36 mmol, 2.2 equiv.) y el sistema se cerró y se agitó a 110 °C durante 24 h. La reacción se dejó enfriar hasta aproximadamente 70 °C y luego se diluyó con 200 mL de EtOAc. La mezcla se neutralizó al agregar solución acuosa saturada de K_2CO_3 hasta que no se observó más burbujeo. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con más de EtOAc (3 x 150 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución salina y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. La solución luego se concentró a 100-150 mL de EtOAc. Luego se cerró el matraz y se mantuvo a temperatura ambiente durante 1-2 días, obteniendo un sólido que se filtró y se secó bajo vacío para obtener 4.09 g de puro 1 como un sólido blanco en 54 % de rendimiento.

Luego, sobre una solución en baño helado del sólido obtenido (2 g, 8.70 mmol, 1 equiv.) y piridina (2.81 mL, 34.8 mmol, 4 equiv.) en 18 mL de DCM bajo atmósfera de nitrógeno, se agregó en forma de gotas TiF_2O (2.20 mL, 13.06 mmol, 1.5 equiv.) durante 15 min. Luego, la mezcla se agitó desde 0 °C hasta temperatura ambiente durante 16 h. La reacción se apagó al agregar 15 mL de agua. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 15 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución salina y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Luego se eliminó el solvente bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (n-hexanos/acetato de etilo= 10:1 a 4:1) proporcionando el compuesto 2 como un sólido amarillo en 95 % de rendimiento (3.0 g): mp 46 - 48 °C. RMN ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.32 - 8.20 (m, 2H), 7.74 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H) ppm. RMN ^{13}C (126 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 175.4, 155.6, 152.4, 151.4 (q, $^2\text{J}(\text{C},\text{F}) = 38.8$ Hz), 128.2, 123.7, 120.1, 118.5 (q, $^1\text{J}(\text{C},\text{F}) = 274.7$ Hz), 112.9, 111.5, 111.4 ppm. HRMS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{11}\text{H}_5\text{F}_6\text{O}_5\text{S}^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 362.9756$, encontrada = 362.9758.

Etapla 2. Con el fin de obtener diferentes productos de acoplamiento catalizados por Pd en la posición 7 de la 2-CF3-cromona, se siguieron diferentes condiciones:

Condiciones A: Acoplamiento de anilina: Sobre una suspensión del cromenona-triflato (150 mg, 0.41 mmol, 1 equiv.), con Cs_2CO_3 (202 mg, 0.62 mmol, 1 equiv.), BINAP (25 mg, 0.04 mmol, 0.1 equiv.) y PdOAc_2 (4.5 mg, 0.02 mmol, 0.05 equiv.) en 4 mL de tolueno se burbujeó con gas nitrógeno durante 10 minutos. Luego, el matraz se cerró, y la mezcla se calentó a 90 °C durante 16 h. La solución oscura se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con 5 mL de EtOAc y 5 mL de agua. La capa orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con EtOAc₂ (3 x 5 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución salina y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Luego se eliminó el solvente bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice.

Condiciones B: Acoplamiento de fenol: Sobre una suspensión de cromenona-triflato (150 mg, 0.41 mmol, 1 equiv.), con K_2CO_3 (113 mg, 0.82 mmol, 2 equiv.), JohnPhos (12 mg, 0.04 mmol, 0.1 equiv.) y Pd_2dba_3 (19 mg, 0.02 mmol, 0.05 equiv.) en 4 mL de tolueno, se burbujeó gas nitrógeno durante 10 minutos. Luego, el matraz se cerró, y la mezcla se calentó a 90 °C durante 16 h. La solución oscura se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con 5 mL de EtOAc y 5 mL de agua. La capa orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con EtOAc₂ (3 x 5 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución salina y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Luego se eliminó el solvente bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice.

Condiciones C: Acoplamiento de ácido borónico a biaril cromenonas: Una suspensión de cromenona-triflato (150 mg, 0.41 mmol, 1 equiv.), con el ácido borónico correspondiente (0.46 mmol, 1.1 equiv.), Na_2CO_3 (87 mg, 0.82 mmol, 2 equiv.) y Pd(dppf)Cl_2 (23 mg, 0.03 mmol, 0.08 equiv.) en 4 mL de una mezcla 1:2:6 de EtOH:agua:tolueno se burbujeó con gas nitrógeno durante 10 minutos. Luego, el matraz se cerró, y la mezcla se calentó a 90 °C durante 20 min. La solución oscura se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc₂ (3 x 3 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución salina y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Luego se eliminó el solvente bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice.

Etapla 3. Una solución de la cromenona 7-funcionalizada previa (0.2 mmol, 1 equiv.) con la hidrazina deseada (0.6 mmol, 3 equiv.) en 2 mL de EtOH se calentó a 70 °C durante 45 minutos. La solución se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El residuo sólido se purificó directamente mediante cromatografía en gel de sílice (n-hexanos/acetato de etilo = 5:1 a 1:1) proporcionando el pirazol deseado.

Ejemplos

NUCC-201223: RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 10.62 (s, 1H), 7.92 (d, J = 1.7 Hz, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.56 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.23 - 7.19 (m, 2H), 6.98 (s, 1H), 6.86 - 6.77 (m, 2H), 6.61 (d, J = 8.7 Hz, 1H) ppm.

NUCC-200721 (referencia): RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7.46 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.92 (dd, J = 8.7, 2.7 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.62 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 5.78 (s, 1H) ppm.

NUCC-200681 (referencia): RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7.72 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.94 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.81 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.52 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.45 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 2.57 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.18 (t, J = 7.6 Hz, 3H) ppm.

NUCC-200679 (referencia): RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7.51 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.33 - 7.28 (m, 2H), 7.01 - 6.97 (m, 2H), 6.88 (s, 1H), 6.60 (dd, J = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 2.4 Hz, 1H) ppm.

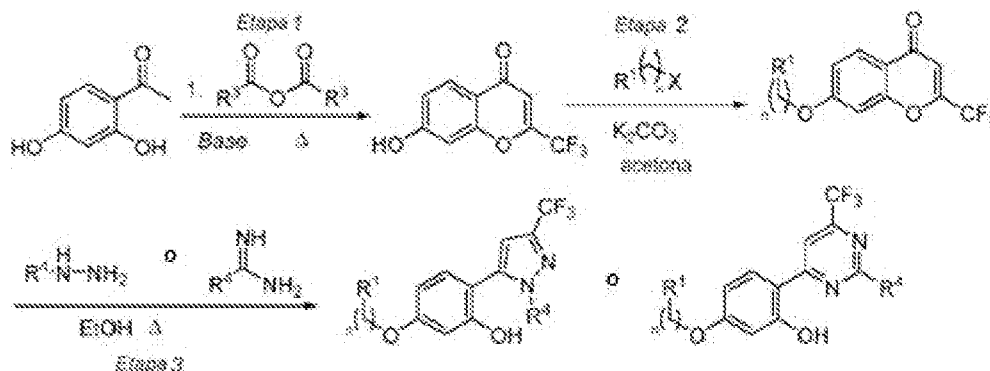
NUCC-200559 (referencia): RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7.58 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.05 (q, J = 9.1 Hz, 1H), 6.96 - 6.90 (m, 2H), 6.87 (dd, J = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.56 (dd, J = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 6.52 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.72 (s, 1H) ppm.

NUCC-200492(referencia): RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7.28 - 7.25 (m, 2H), 7.09 - 7.06 (m, 2H), 7.06 - 7.02 (m, 1H), 6.61 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 6.53 (s, 1H), 3.81 (s, 3H) ppm.

NUCC-200491(referencia): RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7.46 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.10 - 6.97 (m, 2H), 6.81 (s, 1H), 6.62 (dq, J = 5.3, 2.2 Hz, 2H), 5.80 (s, 1H) ppm.

H. Método sintético H

Método sintético H



Etapa 1. Sobre una suspensión de 1-(2,4-dihidroxifenil)etan-1-ona (5.00 g, 32.89 mmol, 1 equiv.) en anhídrido trifluoroacético (18.50 mL, 131.56 mmol, 4 equiv.) colocada en un tubo de alta presión, se agregó 2,2,2-trifluoroacetato de sodio (9.84 g, 72.36 mmol, 2.2 equiv.) y el sistema se cerró y se agitó a 110 °C durante 24 h. La reacción se dejó enfriar hasta aproximadamente 70 °C y luego se diluyó con 200 mL de EtOAc. La mezcla se neutralizó al agregar solución acuosa saturada de K₂CO₃ hasta que no se observó más burbujeo. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con más de EtOAc (3 x 150 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución salina y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. La solución luego se concentró a 100-150 mL de EtOAc. Luego se cerró el matraz y se mantuvo a temperatura ambiente durante 1-2 días, obteniendo un sólido que se filtró y se secó bajo vacío para obtener 4.09 g de puro 1 como un sólido blanco en 54 % de rendimiento.

Etapa 2. Una suspensión de 7-hidroxi-2-(trifluorometil)-4H-cromen-4-ona, (1 g, 2.8 mmol, 1 equiv.), el haloalcano (3.4 mmol, 1.2 equiv.) y K₂CO₃ (0.77 g, 5.6 mmol, 2 equiv.) en 5 mL de acetona se calentó a 60 °C durante 16 h. La reacción se filtró a través de un embudo y el solvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo crudo se trituró con agua y se secó bajo presión reducida hasta secado.

Etapa 3

Síntesis de pirazoles. Una solución de la cromenona previa (0.2 mmol, 1 equiv.) con la hidrazina deseada (0.6 mmol, 3 equiv.) en 2 mL de EtOH se calentó a 70 °C durante 45 minutos. La solución se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El residuo sólido se purificó directamente mediante cromatografía en gel de sílice (n-hexanos/acetato de etilo = 5:1 a 1:1) proporcionando el pirazol deseado.

Ejemplo

NUCC-198314 (referencia): RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7.12 (s, 1H), 6.97 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.51 (dd, J = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 6.46 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.41 (s, 1H), 4.92 (s, 2H), 3.67 (s, 3H) ppm.

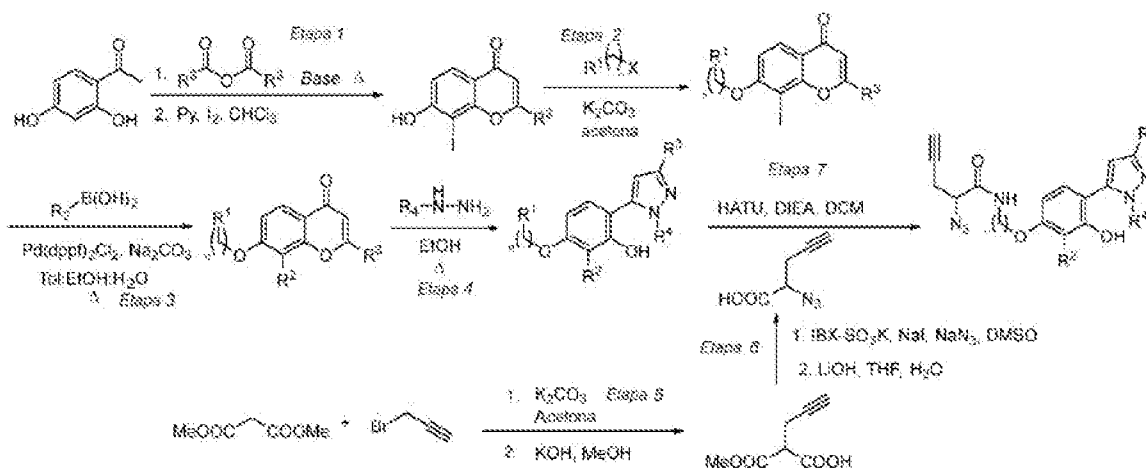
Síntesis de pirimidinas. Una solución de la cromenona previa (0.2 mmol, 1 equiv.) con la bencimidamida deseada (0.26 mmol, 1.3 equiv.) e hidróxido de potasio (0.6 mmol, 3 equiv.) en 10 mL de EtOH se calentó a 80 °C durante 14 horas. La solución se diluyó en 5 mL de agua, se extrajo 3 x 15 mL de EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo sólido se purificó directamente mediante cromatografía en gel de sílice (n-hexanos/acetato de etilo = 5:1 a 1:1) proporcionando la pirimidina deseada.

Ejemplo

NUCC-0200500 (referencia): RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8.80 - 8.73 (m, 2H), 8.07 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.81 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.37 (s, 4H), 6.69 - 6.59 (m, 2H), 5.10 (s, 2H) ppm.

I. Método sintético I

Método sintético I (PAL)



Etapas 1-4. Igual que lo descrito en el método sintético B anterior.

5 Etapa 5. En un matraz de fondo redondo de 100 mL, se agitó malonato de dimetilo (1.1 equiv.), bromuro de propargilo (1 equiv.), K_2CO_3 (3 equiv.) en acetona seca a temperatura ambiente durante 36 h. La mezcla de reacción se apagó mediante adición de solución de NH_4Cl sat. y se extrajo con DCM (3 veces). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H_2O (2 veces), se secaron sobre Na_2SO_4 y el solvente se evaporó bajo presión reducida para producir un aceite de color amarillo que se convirtió en sólido en reposo. (Nota: La conversión se puede monitorizar por TLC: $H:EtOAc:: 5:1$, $rf = 0.42$). El crudo se agitó con KOH (1 equiv.) en $MeOH$ a temperatura ambiente durante 4. Al finalizar, el solvente se evaporó y el residuo se suspendió en H_2O y se lavó con Et_2O (2 veces). La porción acuosa se acidificó con HCl (2N, a pH 3) y se extrajo con $EtOAc$ (2 veces). La porción orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó para producir el aceite crudo de color amarillo. (Nota: LCMS: muestra $m/z = 157$ y $174 (+18)$).

15 Etapa 6. En un vial de tamaño adecuado, el producto de la etapa 5 (1 equiv.), $IBX-SO_3K$ (1.5 equiv.), NaI (0.2 equiv.), NaN_3 (3.3 equiv.) en DMSO anhidro se agitó en un baño de agua helada durante 5 min y se calentó a $60^\circ C$ durante 2 h. Al finalizar, la mezcla de reacción se apagó con $Na_2S_2O_3$ sat. (25 mL) y se extrajo con $Et-O$ (2 x 25 mL). La porción orgánica combinada se lavó con $NaHCO_3$ sat. (2 x 25 mL) y se secó sobre Na_2SO_4 . La porción orgánica se evaporó para producir un residuo de color amarillo. El crudo junto con $LiOH$ (2 equiv.) en $THF:H_2O$ (1:1) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. (Nota: LCMS muestra una señal de dímero para el SM y el producto que indica que la reacción se ha completado). El solvente se evaporó y el crudo se tomó para la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional.

20 Etapa 7. En un vial de tamaño apropiado, el producto de la etapa 4 (1 equiv.), el producto de la etapa 5 (1.5 equiv.), HATU (1.5 equiv.), DIEA (4 equiv.) en DCM anhidro se agitó a $30^\circ C$ durante 6 h. Al finalizar, el solvente se evaporó para producir un residuo crudo. El crudo se purificó mediante HPLC prep.

Ejemplos

25 NUCC_0201698: HPLC prep: (25-90 %, 50x30, C18, 50 mL/min, $R_t = 4.3$ min). $UV_{\max} = 222$ nm RMN^1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.84 (dd, $J = 10.0, 1.9$ Hz, 3H), 8.16 (s, 1H), 8.02 (s, 2H), 7.50 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.24 (s, 17H), 6.76 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.59 (s, 2H), 5.22 (s, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.28 (dd, $J = 7.6, 4.1$ Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.09 - 2.75 (m, 3H), 2.23 - 2.06 (m, 1H) ppm.

30 NUCC-0201694 (referencia): HPLC prep: (25-90 %, 50x30, C18, 50 mL/min, $R_t = 3.5$ min). $UV_{\max} = 222$ nm RMN^1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 10.63 (s, 1H), 7.80 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.70 - 7.37 (m, 3H), 6.91 (s, 1H), 6.58 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.41 (s, 1H), 4.13 - 3.85 (m, 4H), 3.27 (dq, $J = 34.6, 6.8$ Hz, 1H), 2.99 - 2.57 (m, 2H), 1.94 - 1.77 (m, 1H), 1.23 (s, 1H), 0.81 (s, 1H) ppm.

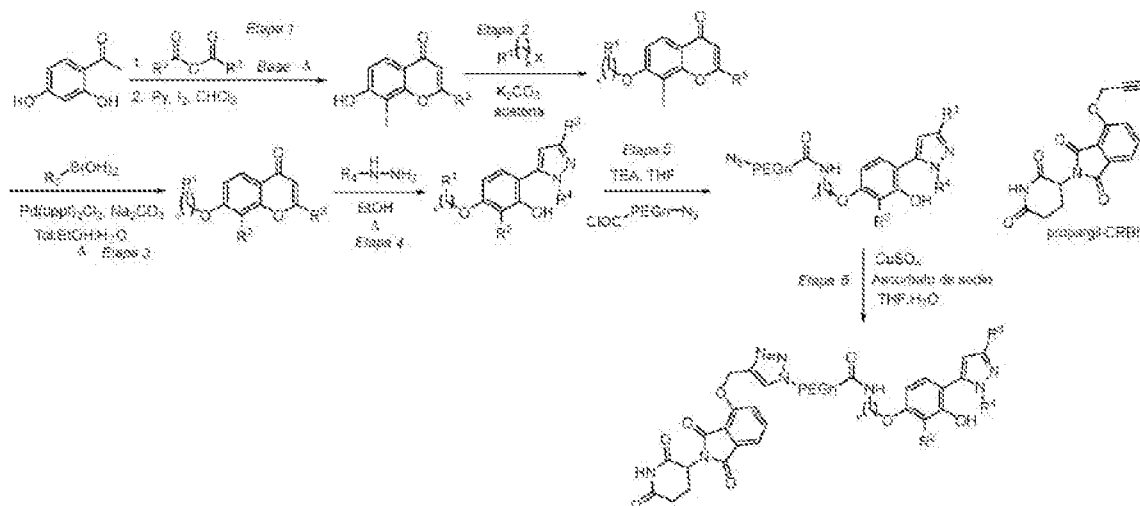
35 NUCC-0201695 (referencia): HPLC prep: (25-90 %, 50x30, C18, 50 mL/min, $R_t = 4.5-5$ min). $UV_{\max} = 222$ nm RMN^1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.76 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.68 - 7.48 (m, 2H), 7.19 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.65 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.43 (s, 1H), 5.09 (s, 1H), 4.04 (dt, $J = 30.2, 6.5$ Hz, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.27 (dt, $J = 36.6, 6.8$ Hz, 2H), 2.96 - 2.82 (m, 1H), 2.77 - 2.62 (m, 1H), 2.05 (t, $J = 2.7$ Hz, 1H), 1.98 - 1.81 (m, 2H) ppm.

40 NUCC-0201696 (referencia): HPLC prep: (25-90 %, 50x30, C18, 50 mL/min, $R_t = 4.6$ min). $UV_{\max} = 222$ nm RMN^1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.85 (dd, $J = 9.8, 2.1$ Hz, 3H), 8.06 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.24 (s, 13H), 6.69 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 5.27 (s, 1H), 4.19 - 3.93 (m, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.28 (ddd, $J = 47.0, 13.7, 6.8$ Hz, 2H), 2.88 (ddd, $J = 17.2, 4.3, 2.6$ Hz, 1H), 2.69 (ddd, $J = 17.1, 7.2, 2.7$ Hz, 1H), 1.90 (dt, $J = 7.7, 3.9$ Hz, 2H) ppm.

NUCC-0210697: HPLC prep: (25-90 %, 50x30, C18, 50 mL/min, Rt= 3.8-4.1 min). UVmáx = 222 nm RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 9.03 - 8.72 (m, 2H), 8.13 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 7.69 - 7.40 (m, 1H), 6.95 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.69 - 6.43 (m, 2H), 4.07 (ddd, J = 11.4, 8.8, 5.1 Hz, 3H), 3.71 - 3.41 (m, 2H), 2.95 - 2.59 (m, 3H), 2.45 (dq, J = 4.9, 2.4 Hz, 1H), 2.04 - 1.88 (m, 1H) ppm.

5 J. Método sintético J

Método sintético J (PROTAC)



Etapas 1-4. Igual que lo descrito en el método sintético B anterior.

- 10 Etapa 5. En un vial de tamaño apropiado, el ácido azido-PEG carboxílico (1 equiv.) se agitó con cloruro de tionilo (39 equiv.) a temperatura ambiente durante 3 h. Al finalizar, (LCMS muestra el éster metílico en lo que indica la finalización de la reacción) el exceso de cloruro de tionilo se evaporó para producir el cloruro de ácido crudo. Se agregó una solución del producto de la etapa 4 (1 equiv.) en THF se agregó al cloruro ácido y TEA (5 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 3 h. Al finalizar la mezcla se filtró a través de un tapón de algodón y se purificó mediante HPLC de preparación (50x30, C18, 50 mL/min, Rt. 3.3-3.6 min) que se tomó para la etapa de acoplamiento sin purificación adicional (asumiendo un rendimiento cuantitativo).

Etapa 6. En un vial de tamaño apropiado, el producto de la etapa 5 (1 equiv.), CuSO₄ (5 equiv.), ascorbato de sodio (5 equiv.), propargil-CRBN (1 equiv.) en THF:H₂O (1:1) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Al finalizar, la mezcla de reacción se diluyó con ACN (1 mL) y se purificó mediante HPLC prep.

Ejemplos

- 20 NUCC-0201202: HPLC prep (45-95 % 50x30, C18, 50 mL/min, Rt= 3.2-3.7 min). UVmáx=222 nm. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8.80 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.90 (s, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.65 - 7.43 (m, 5H), 7.37 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.86 (s, 1H), 6.68 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 5.04 - 4.79 (m, 3H), 4.32 (s, 2H), 4.08 (s, 2H), 3.84 - 3.45 (m, 13H), 3.04 - 2.51 (m, 5H), 2.23 - 1.95 (m, 4H), 1.57 (s, 4H) ppm.

- 25 NUCC-0201203: HPLC prep (45-95 % 50x30, C18, 50 mL/min, Rt= 3.25-4 min). UVmáx=222 nm. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8.80 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.91 (s, 3H), 7.78 (d, J = 11.5 Hz, 3H), 7.61 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 8.3 Hz, 4H), 7.42 (dd, J = 14.9, 7.9 Hz, 3H), 7.14 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.87 (s, 1H), 6.68 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.31 (s, 2H), 5.07 - 4.79 (m, 4H), 4.37 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 4.07 (s, 3H), 3.85 - 3.32 (m, 20H), 3.01 - 2.53 (m, 5H), 2.26 - 1.93 (m, 4H), 1.58 (s, 4H) ppm.

NUCC_0201660: HPLC prep (45-95 % 50x30, C18, 50 mL/min, Rt= 4.25 min). UVmáx=222 nm.

- 30 NUCC-0201702 (referencia): RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8.35 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.75 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 8.5, 7.3 Hz, 1H), 7.61 - 7.37 (m, 4H), 7.17 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.96 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 5.39 (d, J = 2.8 Hz, 3H), 4.89 (dd, J = 12.3, 5.4 Hz, 1H), 4.60 - 4.40 (m, 2H), 4.08 - 3.90 (m, 3H), 3.81 (d, J = 5.3 Hz, 4H), 3.69 - 3.48 (m, 7H), 3.27 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 2.26 - 2.03 (m, 4H), 1.85 (q, J = 6.4 Hz, 2H), 1.23 (d, J = 2.2 Hz, 3H) ppm.

- 35 NUCC-0201703 (referencia): HPLC prep (20-80 % 50x30, C18, 50 mL/min, Rt= 4.15 min). Uvmáx= 222 nm. No se puede abrir RMN-fid

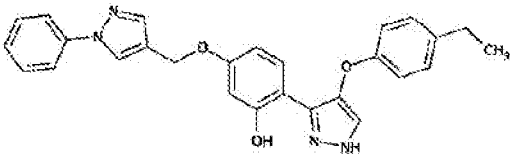
NUCC-0201704: HPLC prep (20-80 % 50x30, C18, 50 mL/min, Rt= 4 min). Uvmáx= 222 nm. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8.82 (d, J = 33.9 Hz, 2H), 8.07 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.63 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.48 - 7.37 (m, 1H), 7.02 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.61 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.28 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 4.92 (dd, J = 11.9, 5.5 Hz, 1H), 4.40 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 4.07 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 3.94 (s, 1H), 3.75 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 3.68 - 3.41 (m, 4H), 3.02 - 2.64 (m, 2H), 2.15 (s, 1H), 1.24 (s, 2H), 0.84 (d, J = 22.7 Hz, 1H) ppm.

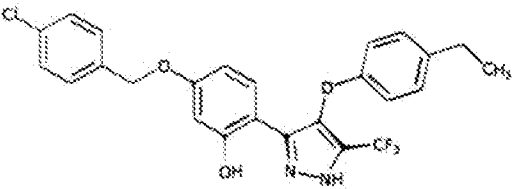
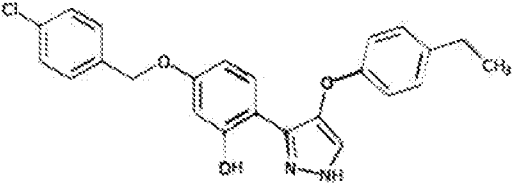
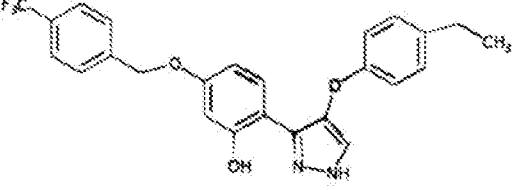
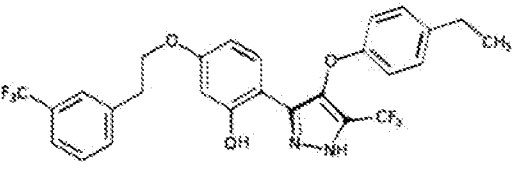
El metabolismo in vitro de NUCC-176242 (referencia) y NUCC-176248 (referencia) se probó utilizando microsomas de hígado de ratón y una fracción S9 de ratón. NUCC-176242 (referencia) se sometió significativamente a metabolismo por la fracción S9 del ratón frente al 176248 NUCC-(referencia), probablemente debido a la conjugación de S9 en el átomo de nitrógeno N-1 del anillo de pirazol.

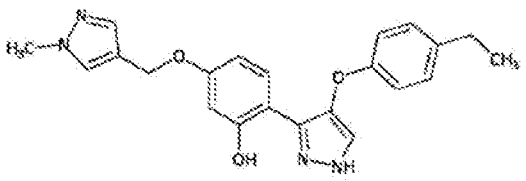
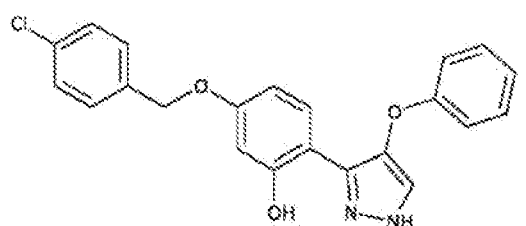
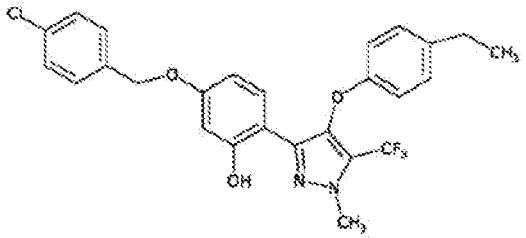
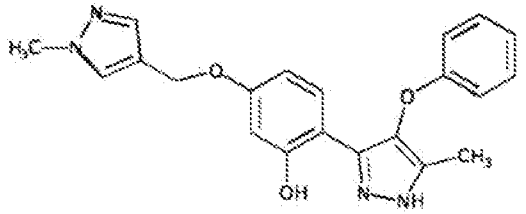
- 10 La farmacocinética de NUCC-176242 (referencia) y NUCC-176248 (referencia) se estudió en ratones al administrar una dosis de 5 mg/kg por vía intravenosa y medir la concentración plasmática en función del tiempo. El metabolismo in vivo observado de NUCC-176242 (referencia) y NUCC-176248 (referencia) se correlacionó bien con el metabolismo in vitro observado probado anteriormente para NUCC-176242 (referencia) y NUCC-176248 (referencia).

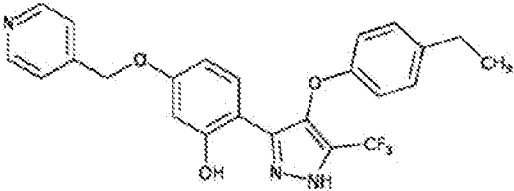
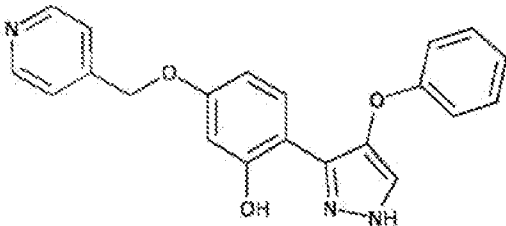
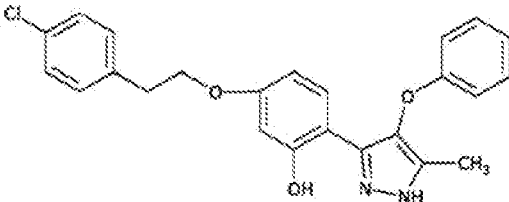
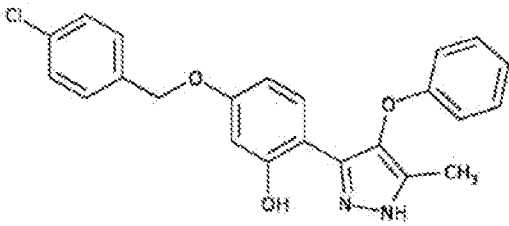
15 Tablas

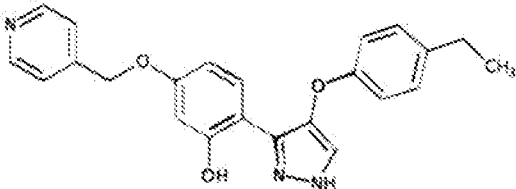
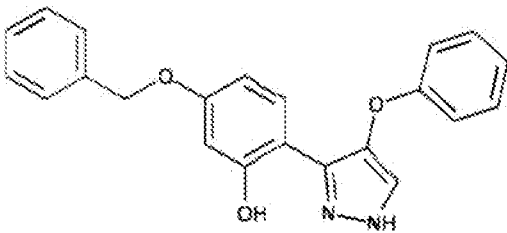
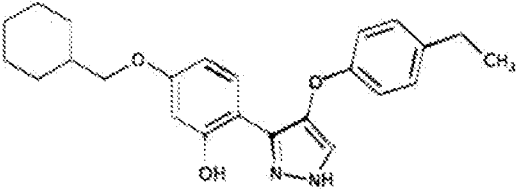
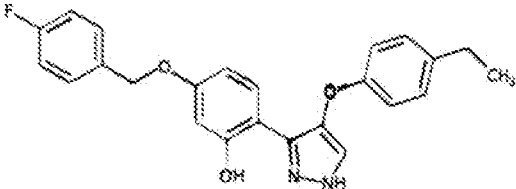
Tabla 1. Compuestos representativos

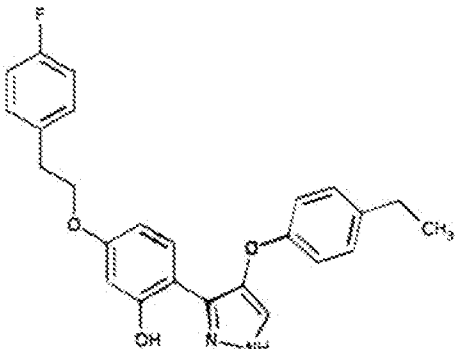
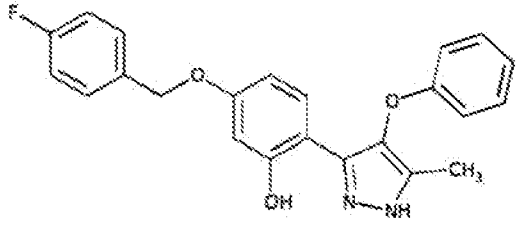
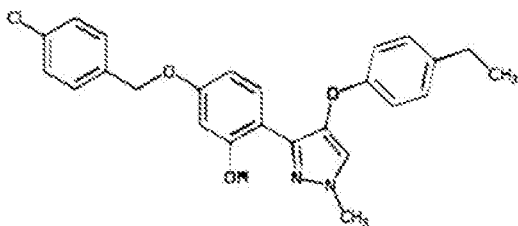
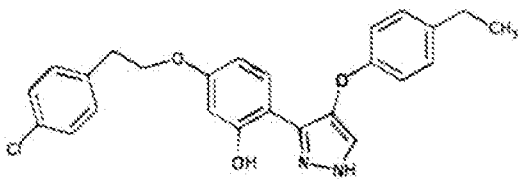
<u>Nombre de Molécula</u>	<u>Peso Molecular (g/mol)</u>	<u>Estructura</u>	<u>Método de Síntesis</u>
NUCC-0176234 (referencia)	452.5		

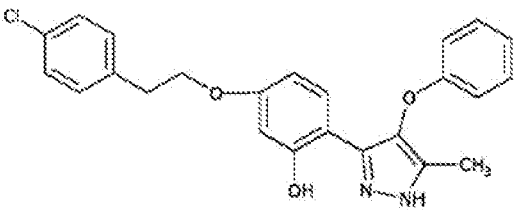
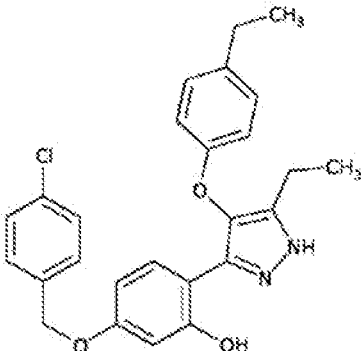
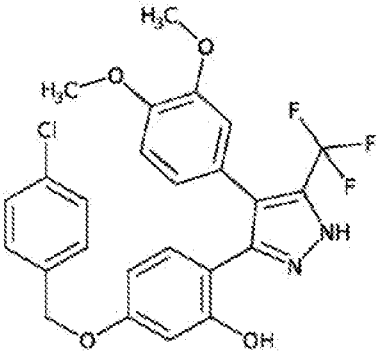
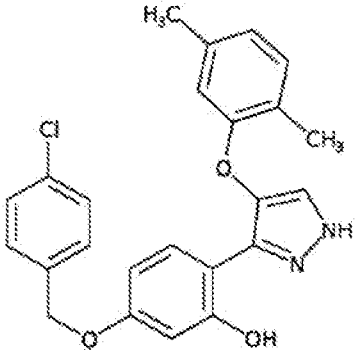
NUCC-0176242 (referencia)	488.9		A
NUCC-0176243 (referencia)	420.9		A
NUCC-0176244 (referencia)	454.4		A
NUCC-0176245 (referencia)	536.5		A

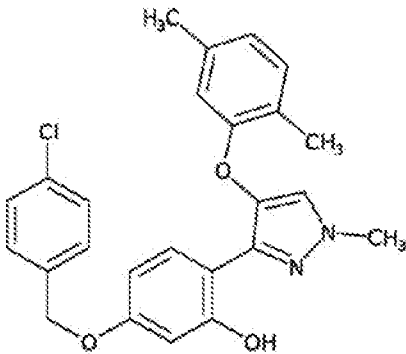
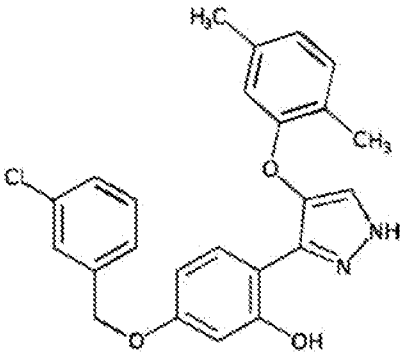
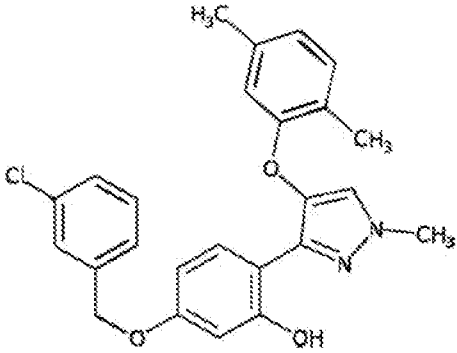
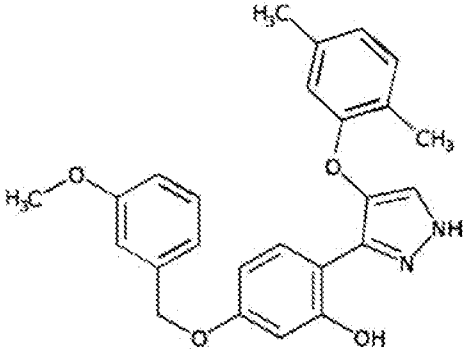
NUCC- 0176246 (referencia)	390.4		A
NUCC- 0176247 (referencia)	392.8		A
NUCC- 0176248 (referencia)	502.9		A
NUCC- 0176249 (referencia)	376.4		A

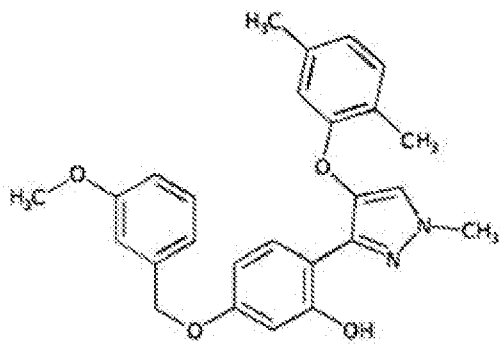
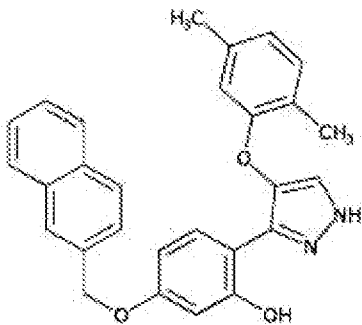
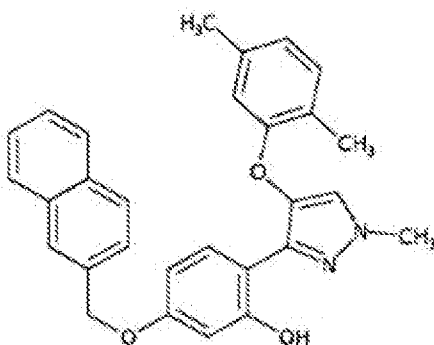
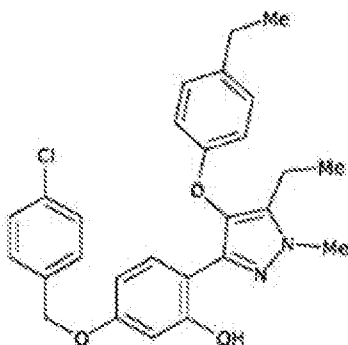
NUCC-0176250 (referencia)	455.4		A
NUCC-0176251 (referencia)	359.4		A
NUCC-0176252 (referencia)	373.4		A
NUCC-0176253 (referencia)	406.9		A

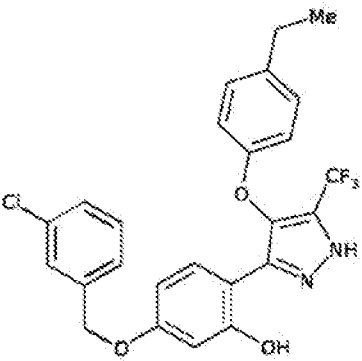
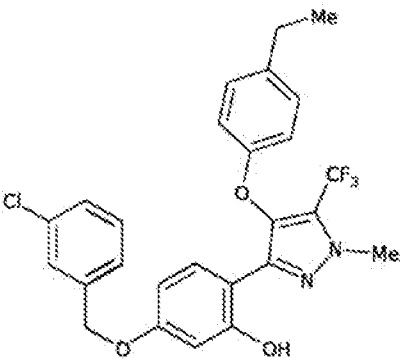
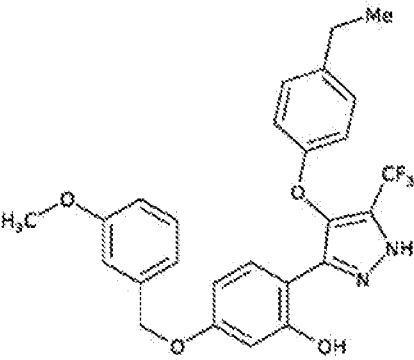
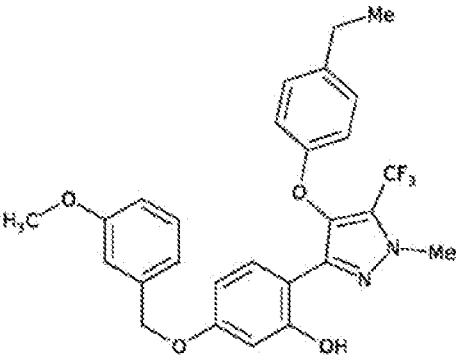
NUCC-0176254 (referencia)	387.4		A
NUCC-0176255 (referencia)	358.4		A
NUCC-0176256 (referencia)	392.5		A
NUCC-0176257 (referencia)	404.4		A

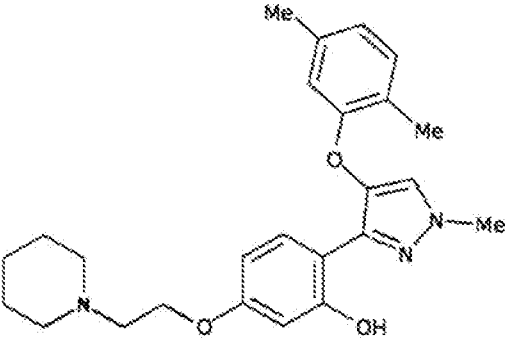
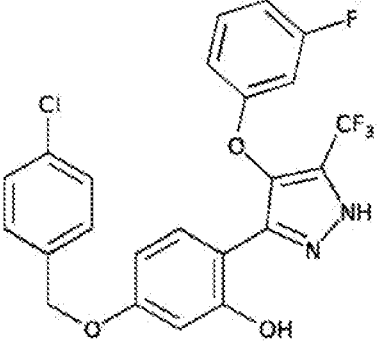
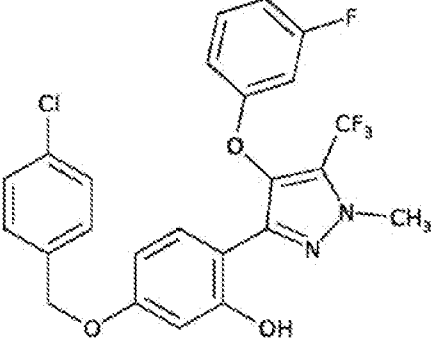
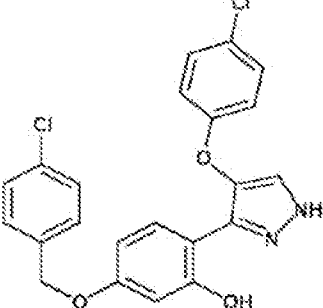
NUCC-0176258 (referencia)	418.5		A
NUCC-0176259 (referencia)	390.4		A
NUCC-0176260 (referencia)	434.9		A
NUCC-0176261 (referencia)	434.9		A

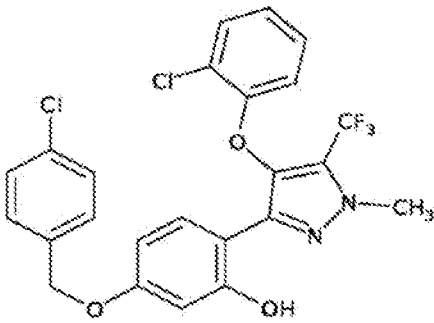
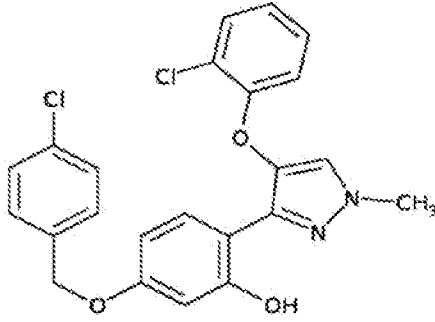
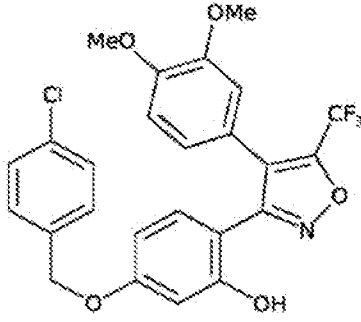
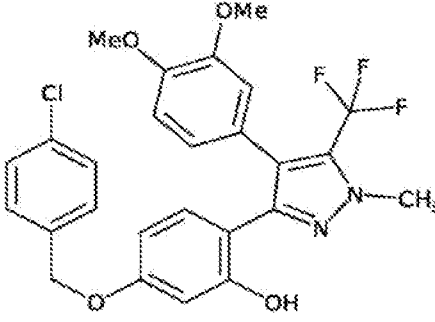
NUCC-0176262 (referencia)	420.9		A
NUCC-0196282 (referencia)	449.0		A
NUCC-0196283 (referencia)	504.9		F
NUCC-0196284 (referencia)	420.9		A

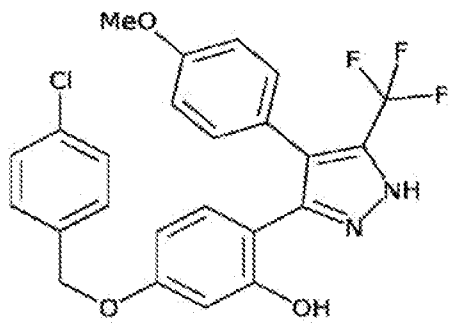
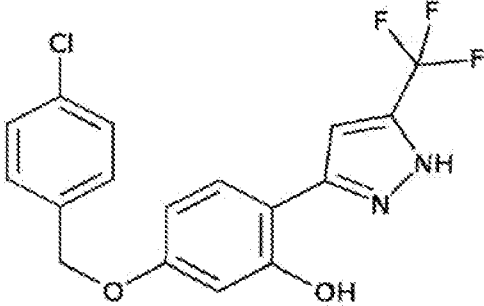
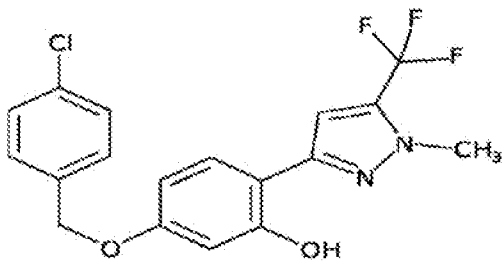
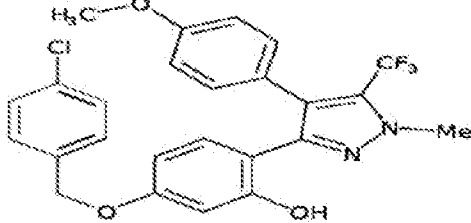
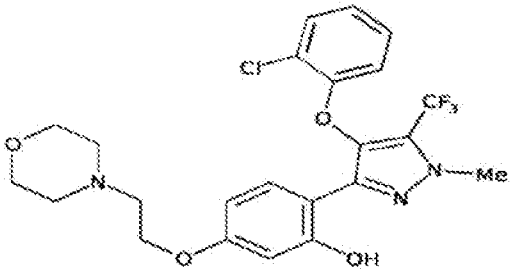
NUCC-0196285 (referencia)	434.9		A
NUCC-0196286 (referencia)	420.9		A
NUCC-0196287 (referencia)	434.9		A
NUCC-0196288 (referencia)	416.5		A

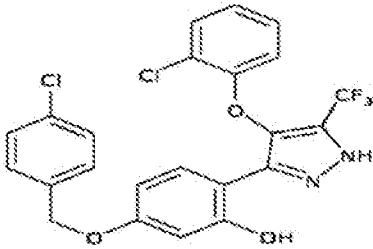
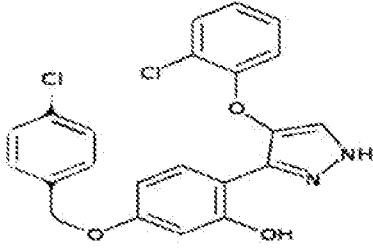
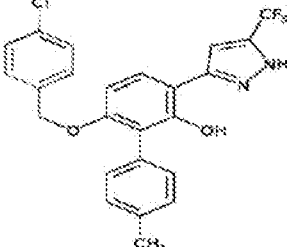
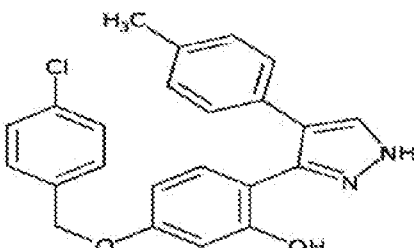
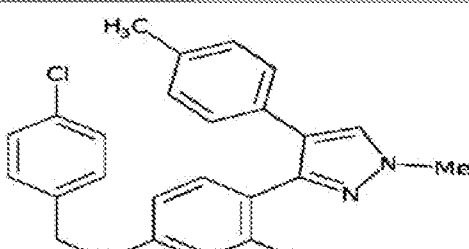
NUCC-0196289 (referencia)	430.5		A
NUCC-0196290 (referencia)	436.5		A
NUCC-0196291 (referencia)	450.5		A
NUCC-0196294 (referencia)	463.0		A

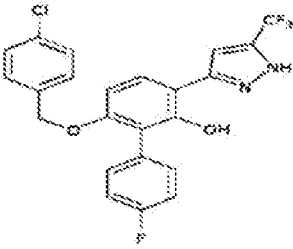
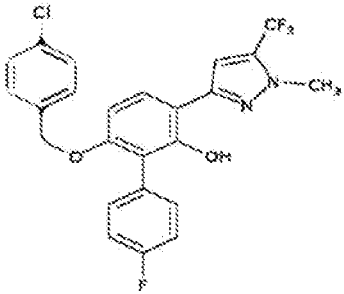
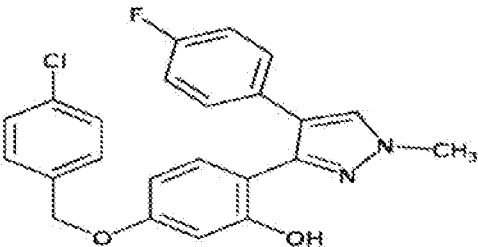
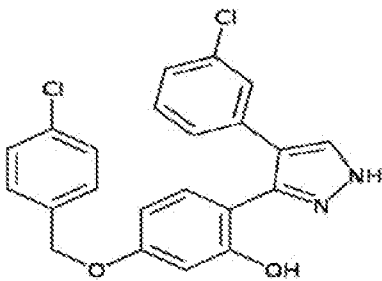
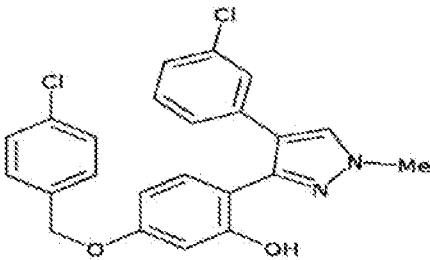
NUCC-0196295 (referencia)	488.9		A
NUCC-0196296 (referencia)	502.9		A
NUCC-0196297 (referencia)	484.5		A
NUCC-0196298 (referencia)	498.5		A

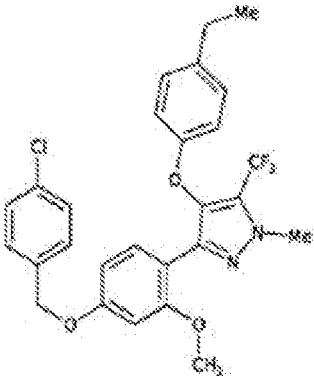
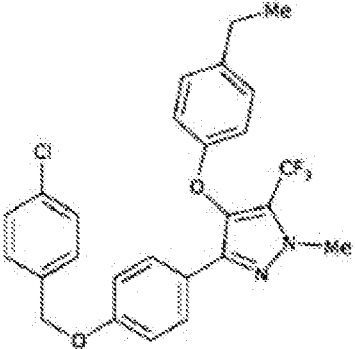
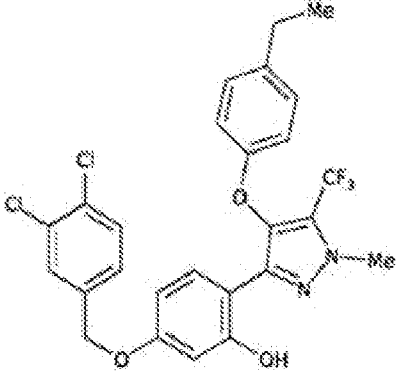
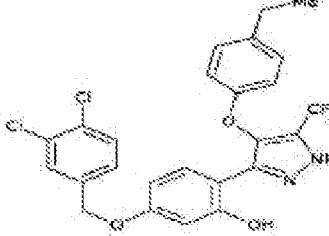
NUCC-0196299 (referencia)	421.5		A
NUCC-0196301 (referencia)	478.8		A
NUCC-0196302 (referencia)	492.9		A
NUCC-0196303 (referencia)	427.3		A

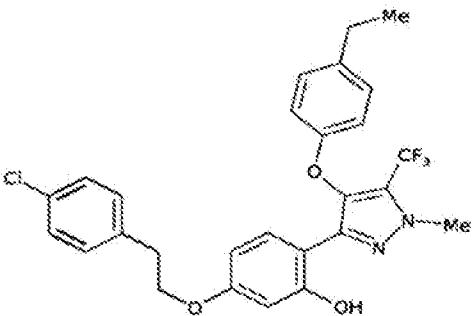
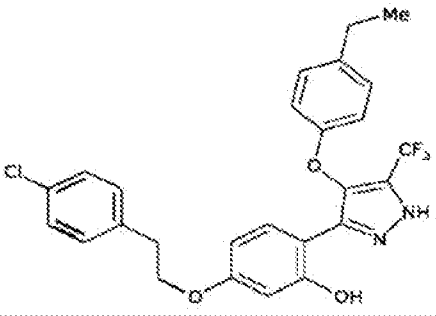
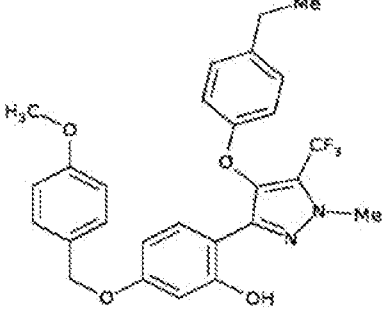
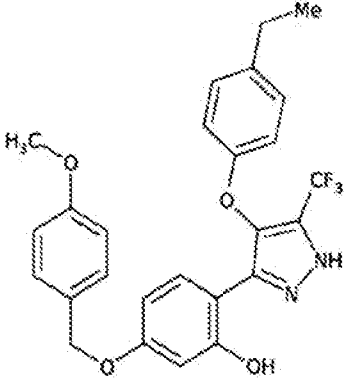
NUCC-0196304 (referencia)	509.3		A
NUCC-0196305 (referencia)	441.3		F
NUCC-0196306 (referencia)	505.9		A
NUCC-0196311 (referencia)	518.9		F

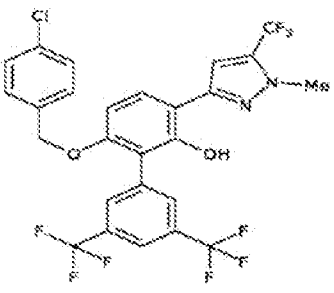
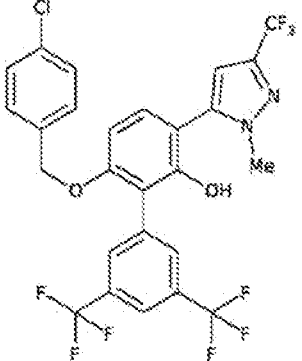
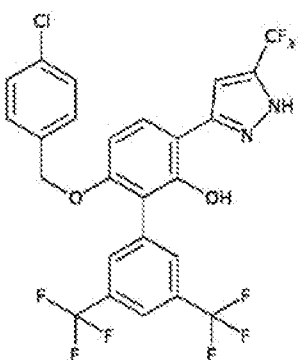
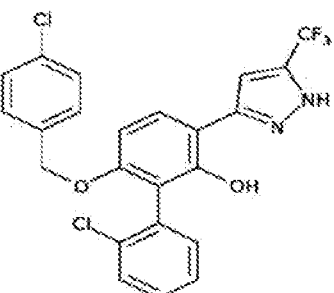
NUCC-0196312 (referencia)	474.9		F
NUCC-0196313 (referencia)	368.7		H
NUCC-0196314 (referencia)	382.8		H
NUCC-0196340 (referencia)	488.9		F
NUCC-0196341 (referencia)	497.9		A

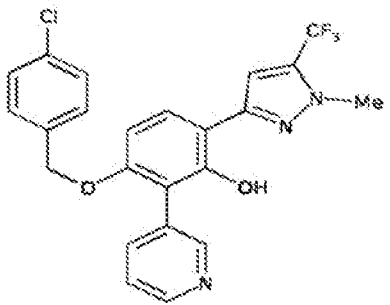
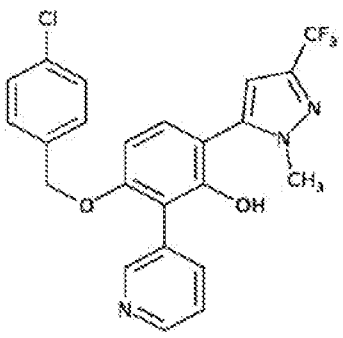
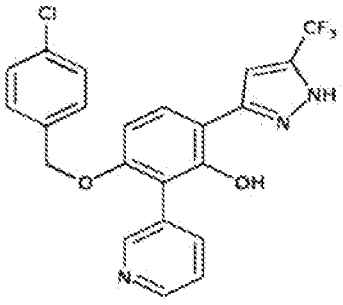
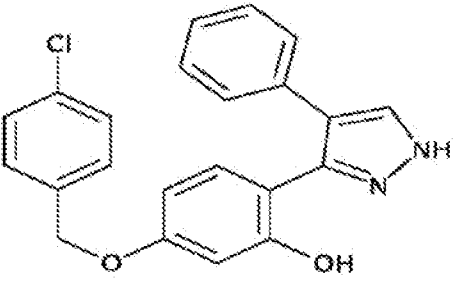
NUCC-0196342 (referencia)	495.3		A
NUCC-0196343 (referencia)	427.3		A
NUCC-0196344	458.9		B
NUCC-0196345 (referencia)	390.9		E
NUCC-0196346 (referencia)	404.9		E

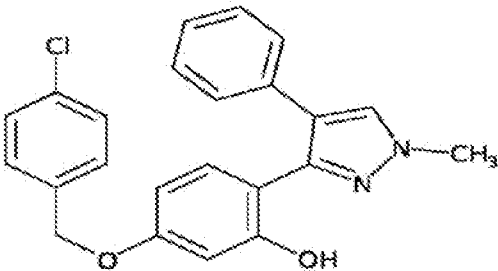
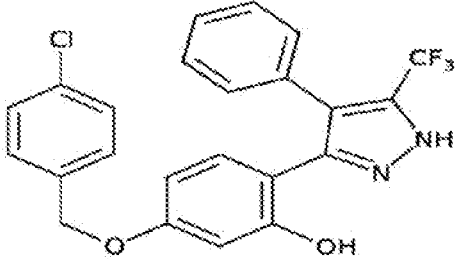
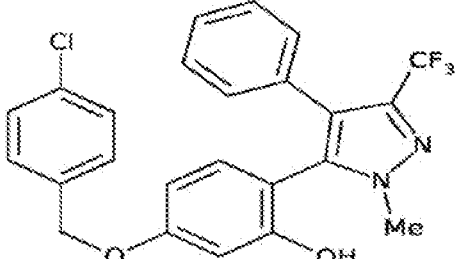
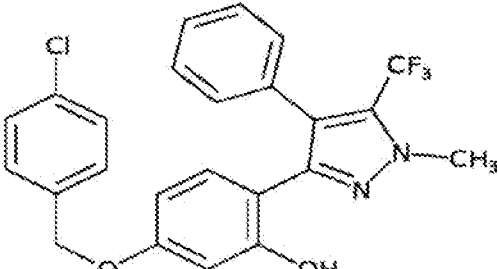
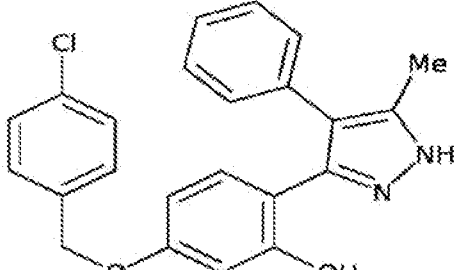
NUCC-0196347	462.8		B
NUCC-0196348	476.9		B
NUCC-0196349 (referencia)	408.9		E
NUCC-0196350 (referencia)	411.3		E
NUCC-0196351 (referencia)	425.3		E

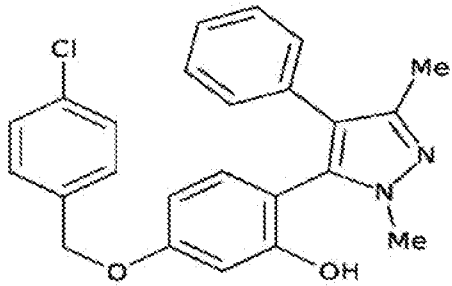
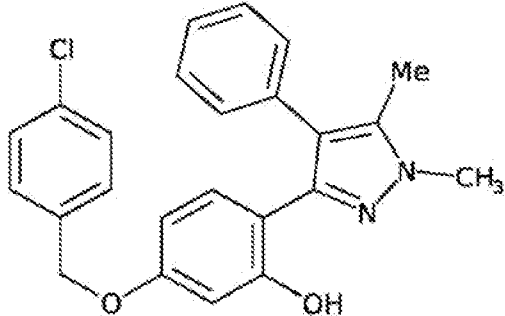
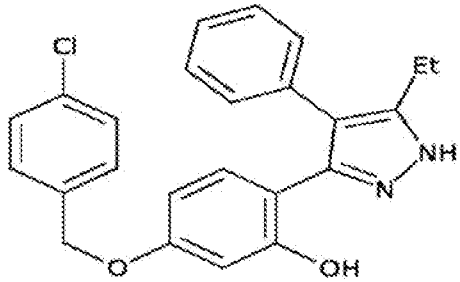
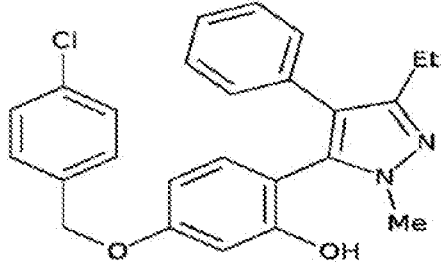
NUCC-0196352 (referencia)	517.0		A
NUCC-0196353 (referencia)	486.9		A
NUCC-0196354 (referencia)	537.4		A
NUCC-0196355 (referencia)	523.3		A

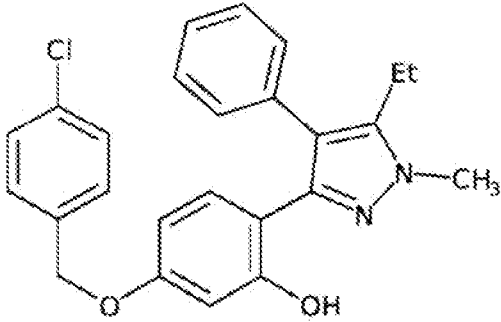
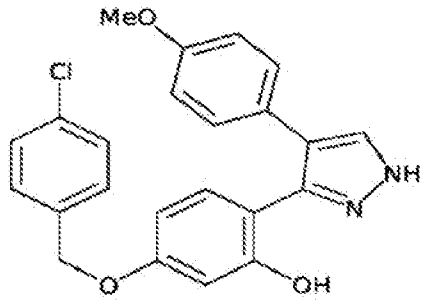
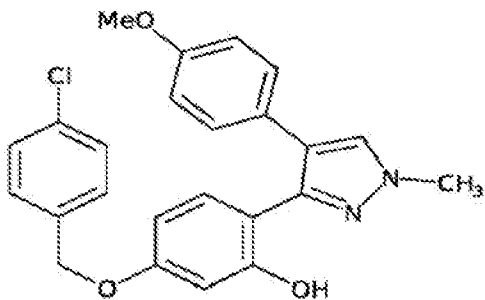
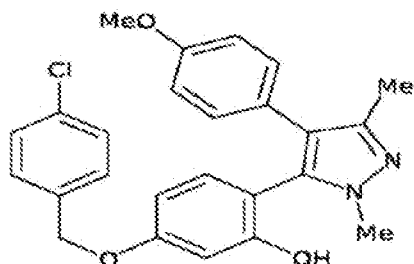
NUCC-0196356 (referencia)	517.0		A
NUCC-0196357 (referencia)	502.9		A
NUCC-0196358 (referencia)	498.5		A
NUCC-0196359 (referencia)	484.5		A

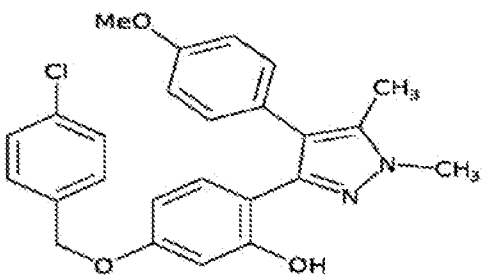
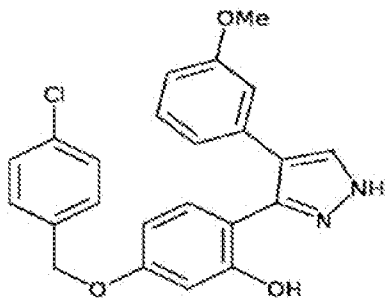
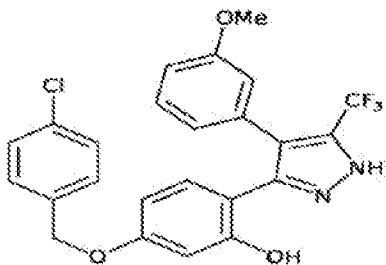
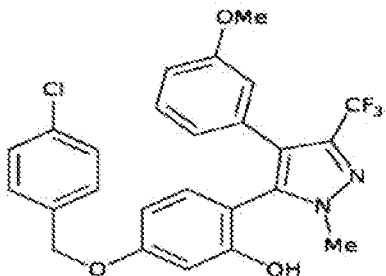
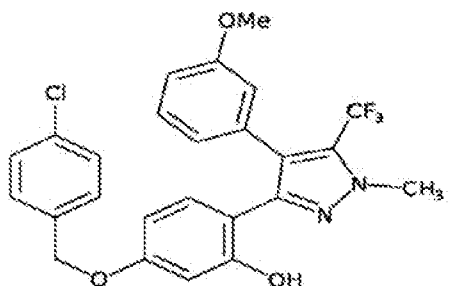
NUCC-0196360	594.9		B
NUCC-0196361	594.9		B
NUCC-0196362	580.8		B
NUCC-0196363	479.3		B

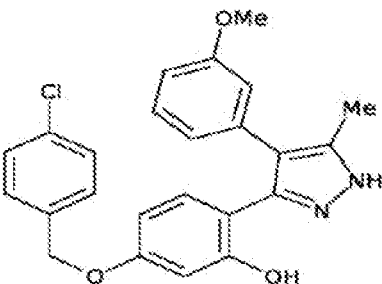
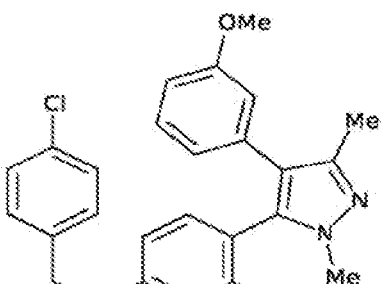
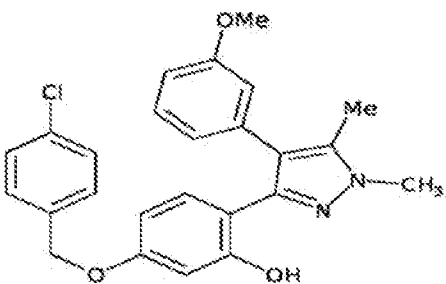
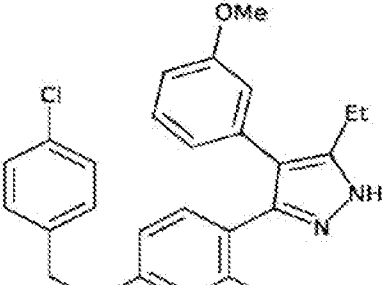
NUCC-0196364	459.9		B
NUCC-0196365	459.9		B
NUCC-0196366	445.8		B
NUCC-0198293 (referencia)	376.8		F

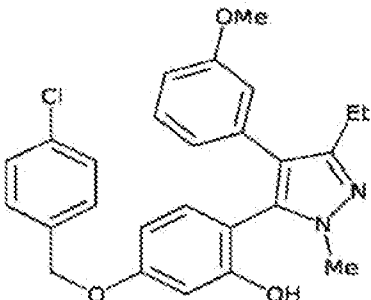
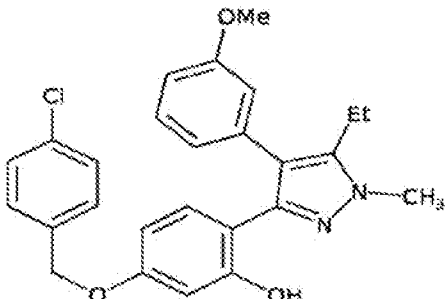
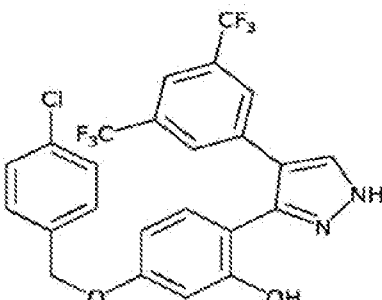
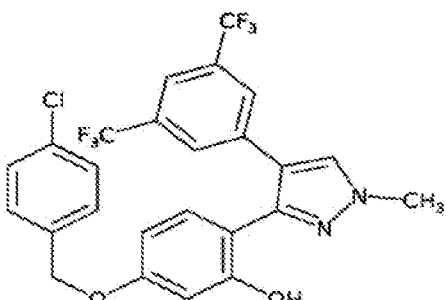
NUCC-0198294 (referencia)	390.9		F
NUCC-0198295 (referencia)	444.8		F
NUCC-0198296 (referencia)	458.9		F
NUCC-0198297 (referencia)	458.9		F
NUCC-0198298 (referencia)	390.9		F

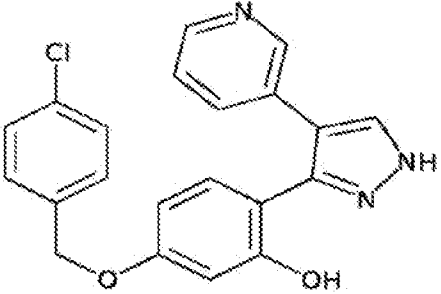
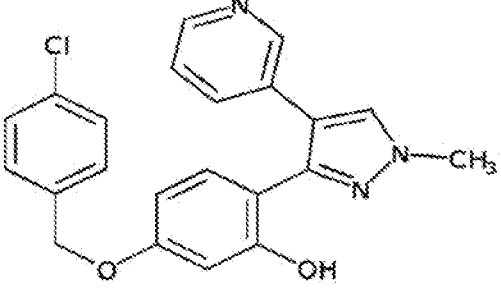
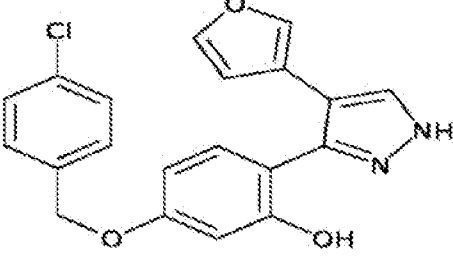
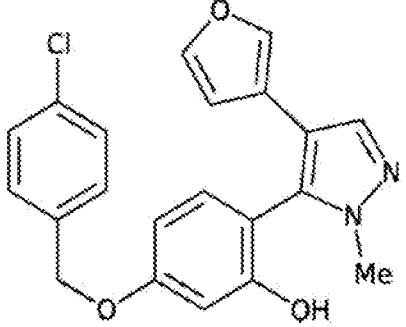
NUCC-0198299 (referencia)	404.9		F
NUCC-0198300 (referencia)	404.9		F
NUCC-0198301 (referencia)	404.9		F
NUCC-0198302 (referencia)	418.9		F

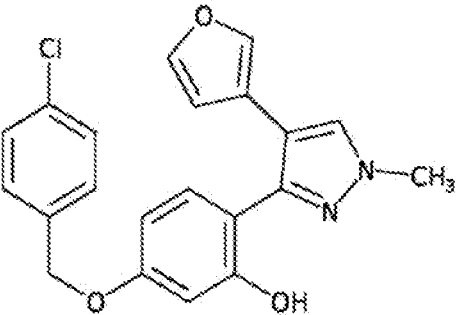
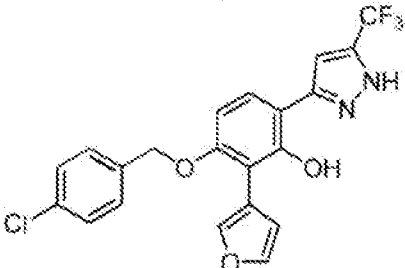
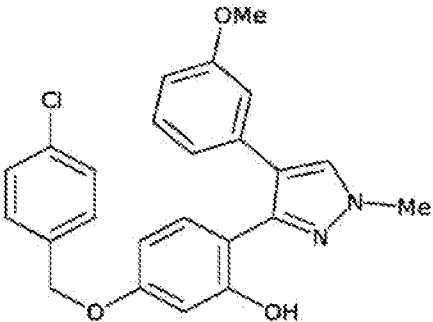
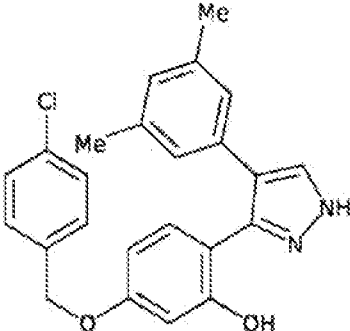
NUCC-0198303 (referencia)	418.9		F
NUCC-0198304 (referencia)	406.9		F
NUCC-0198305 (referencia)	420.9		F
NUCC-0198306 (referencia)	434.9		F

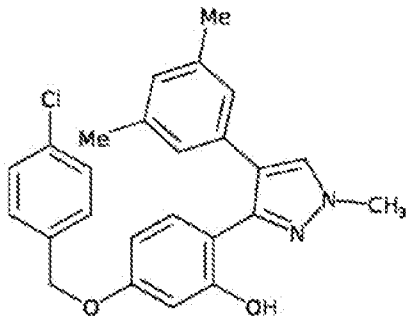
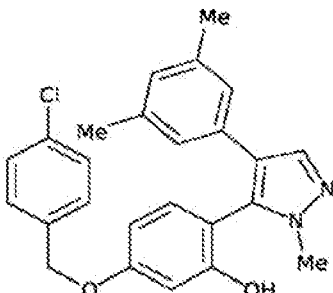
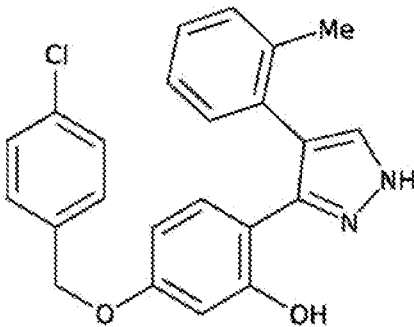
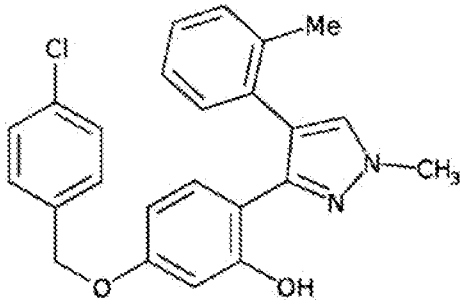
NUCC-0198307 (referencia)	434.9		F
NUCC-0198308 (referencia)	406.9		F
NUCC-0198309 (referencia)	474.9		F
NUCC-0198310 (referencia)	488.9		F
NUCC-0198311 (referencia)	488.9		F

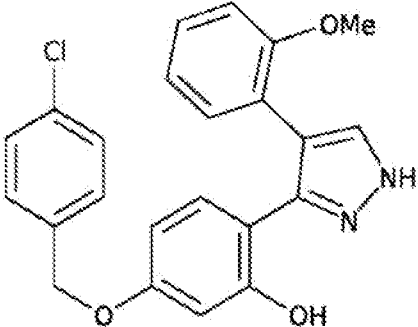
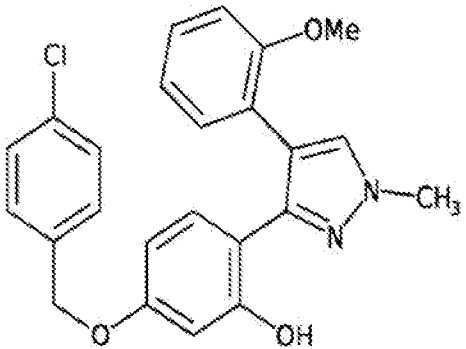
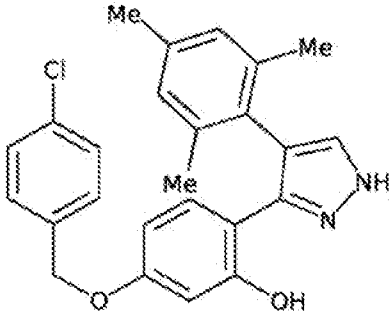
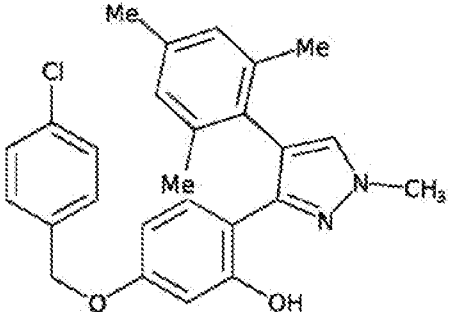
NUCC-0198312 (referencia)	420.9		F
NUCC-0198313 (referencia)	434.9		F
NUCC-0198314 (referencia)	434.9		F
NUCC-0198315 (referencia)	434.9		F

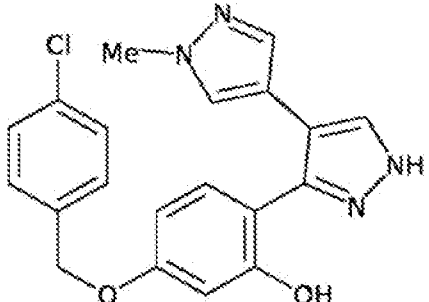
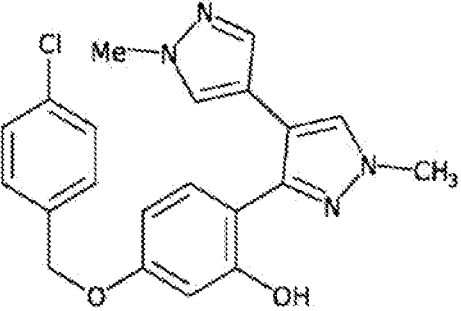
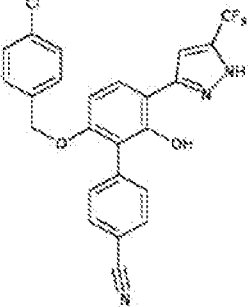
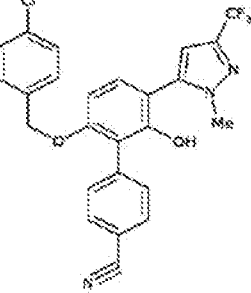
NUCC-0198316 (referencia)	449.0		F
NUCC-0198317 (referencia)	449.0		F
NUCC-0198318 (referencia)	512.8		E
NUCC-0198319 (referencia)	526.9		E

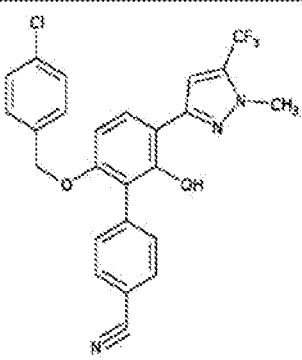
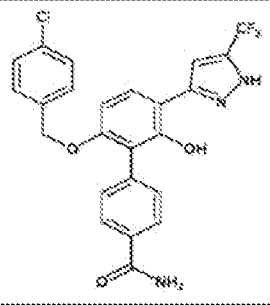
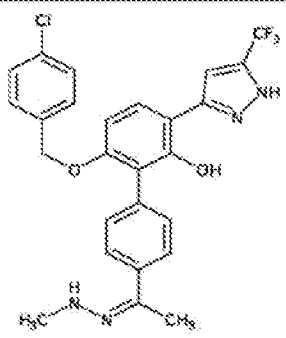
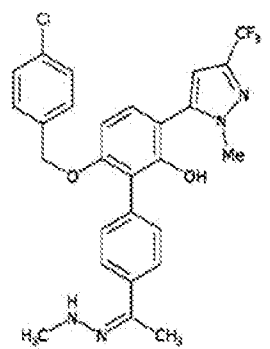
NUCC-0198320 (referencia)	377.8		E
NUCC-0198321 (referencia)	391.9		E
NUCC-0198322 (referencia)	366.8		F
NUCC-0198323 (referencia)	380.8		E

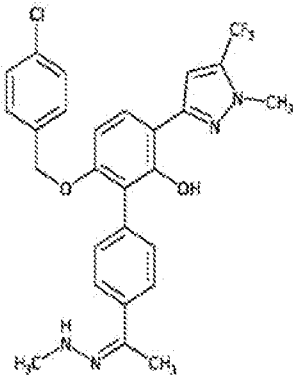
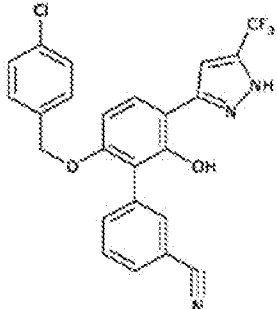
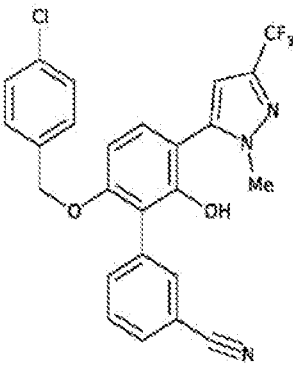
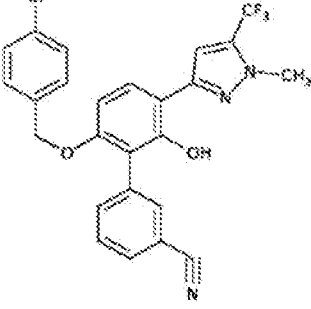
NUCC-0198324 (referencia)	380.8		E
NUCC-0198325	434.8		B
NUCC-0198326 (referencia)	420.9		E
NUCC-0198352 (referencia)	404.9		E

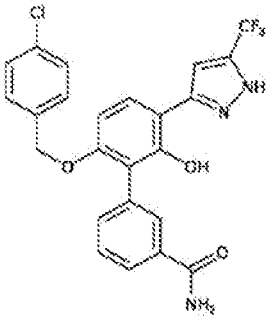
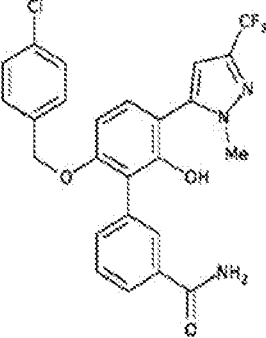
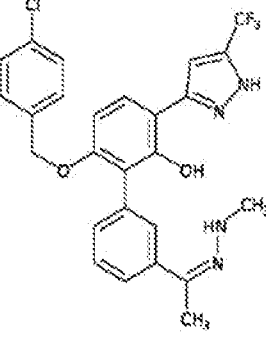
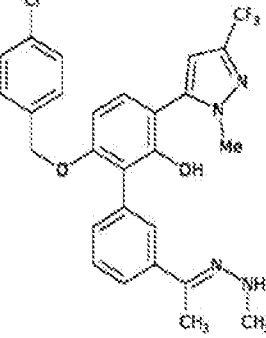
NUCC-0198353 (referencia)	418.9		E
NUCC-0198354 (referencia)	418.9		E
NUCC-0198355 (referencia)	390.9		E
NUCC-0198356 (referencia)	404.9		E

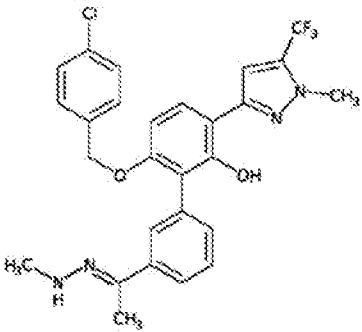
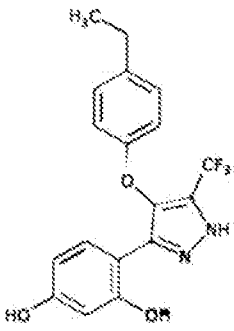
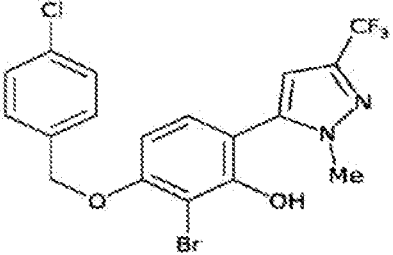
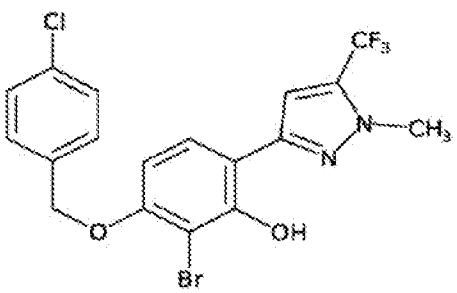
NUCC-0198357 (referencia)	406.9		E
NUCC-0198358 (referencia)	420.9		E
NUCC-0198359 (referencia)	418.9		E
NUCC-0198360 (referencia)	433.0		E

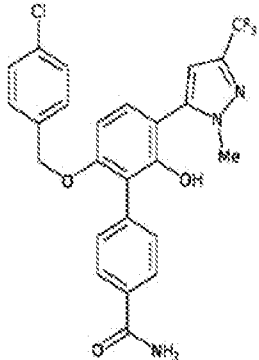
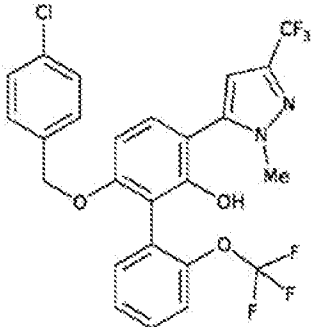
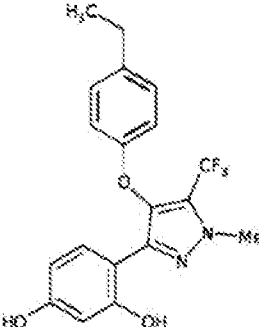
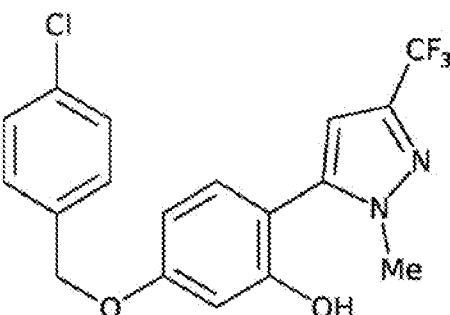
NUCC-0198361 (referencia)	380.8		E
NUCC-0198362 (referencia)	394.9		E
NUCC-0198391	469.9		B
NUCC-0198392	483.9		B

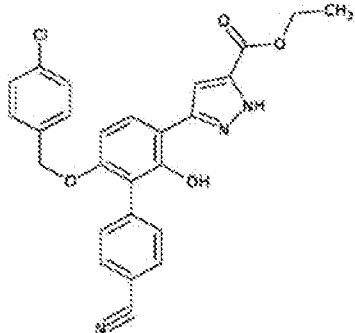
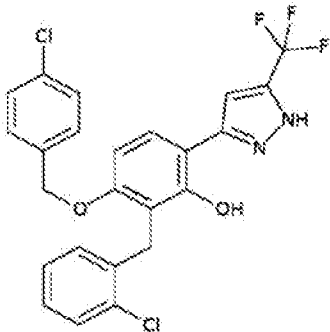
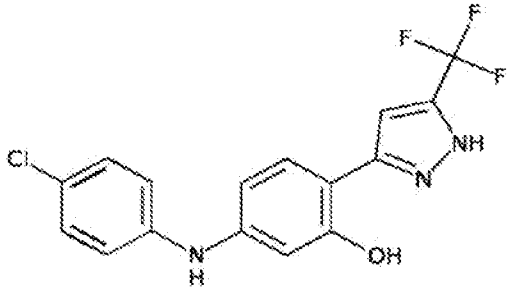
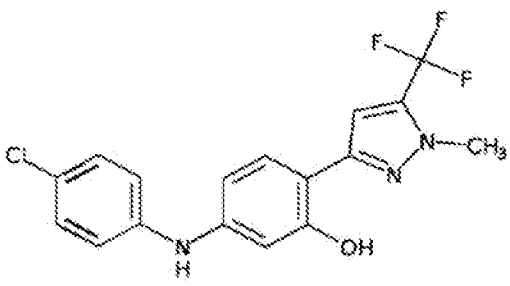
NUCC-0198393	483.9		B
NUCC-0198394	487.9		B
NUCC-0198395	514.9		B
NUCC-0198396	529.0		B

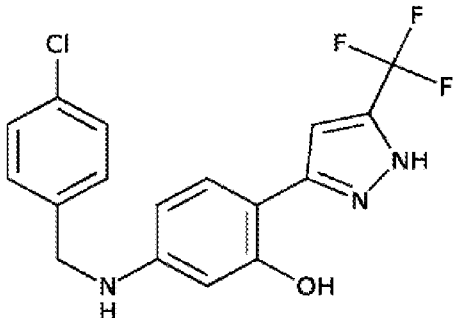
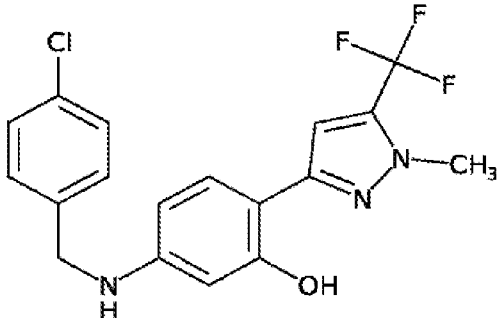
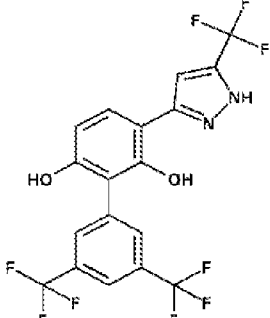
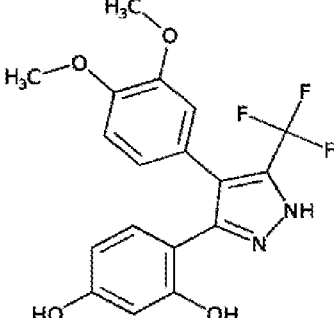
NUCC-0198397	529.0		B
NUCC-0198398	469.9		B
NUCC-0198399	483.9		B
NUCC-0198400	483.9		B

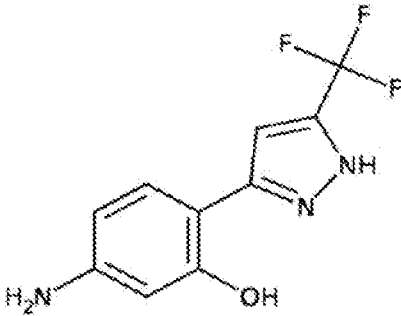
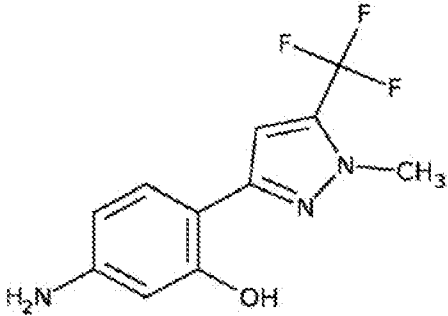
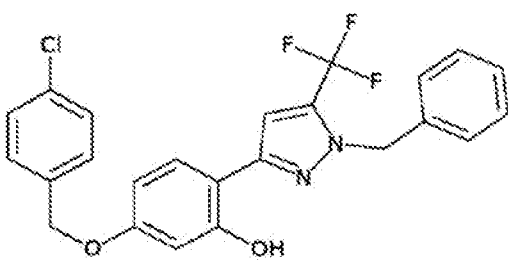
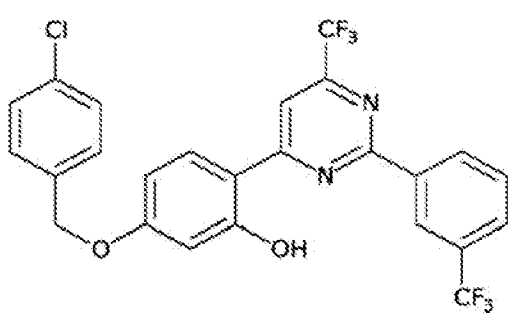
NUCC-0198401	487.9		B
NUCC-0198402	501.9		B
NUCC-0198403	514.9		B
NUCC-0198404	529.0		B

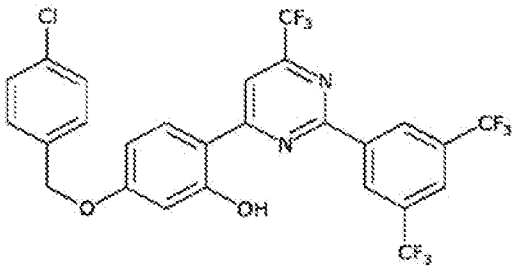
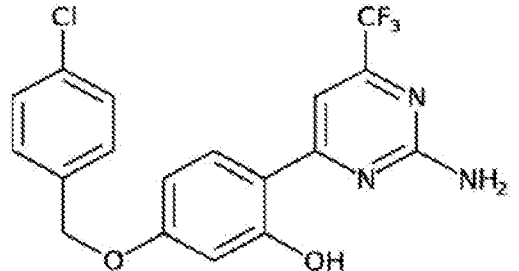
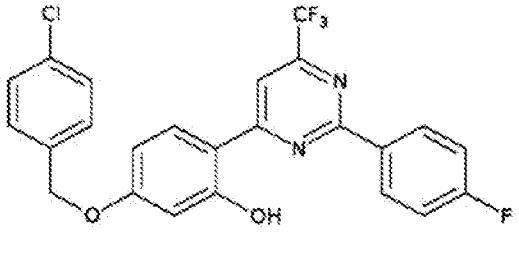
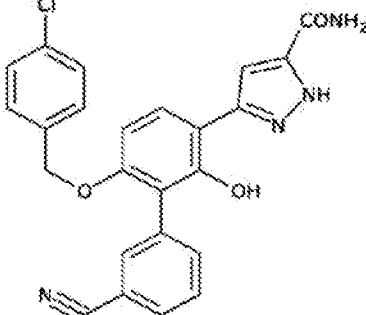
NUCC-0198405	529.0		B
NUCC-0198406 (referencia)	364.3		A
NUCC-0198407	461.7		B
NUCC-0198408	461.7		B

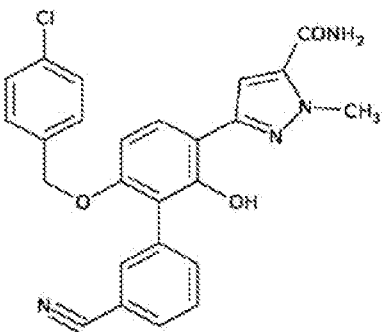
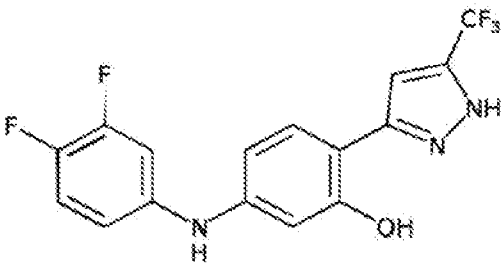
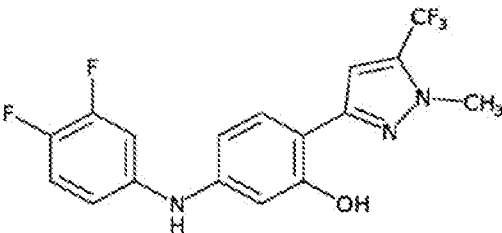
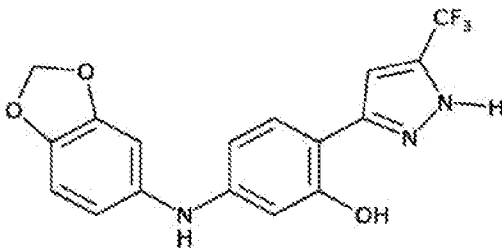
NUCC-0198409	501.9		B
NUCC-0198410	542.9		B
NUCC-0198411 (referencia)	378.4		A
NUCC-0198412 (referencia)	382.8		H

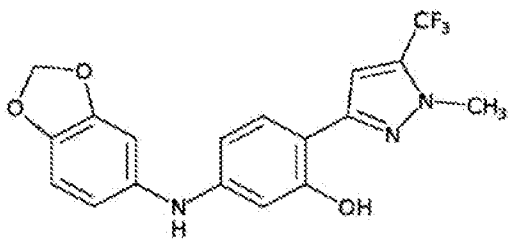
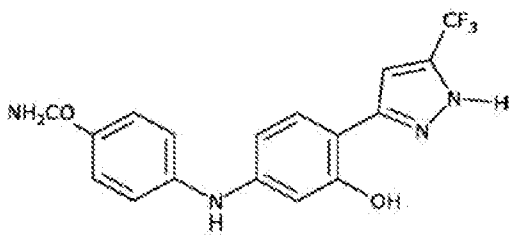
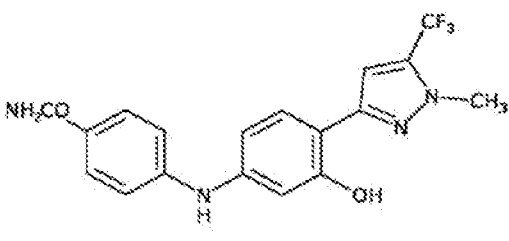
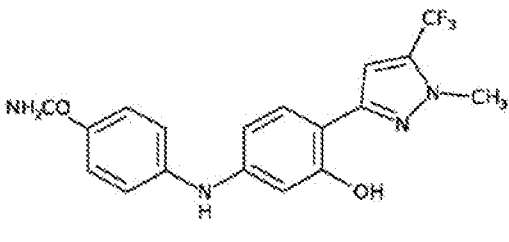
NUCC-0200489	473.9		C
NUCC-0200490	493.3		C
NUCC-0200491 (referencia)	353.7		G
NUCC-0200492 (referencia)	367.8		G

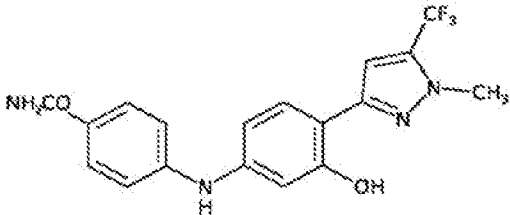
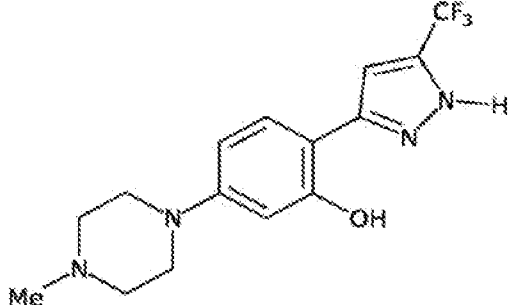
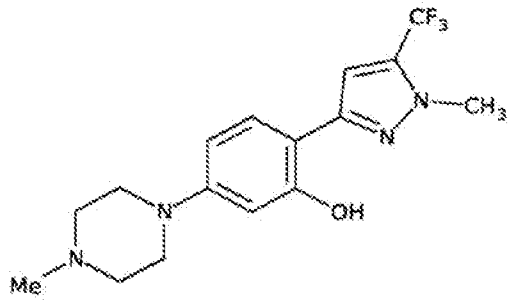
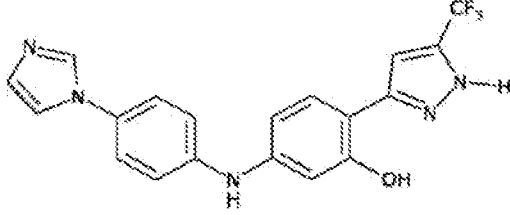
NUCC-0200493 (referencia)	367.8		G
NUCC-0200494 (referencia)	381.8		G
NUCC-0200495	456.3		B
NUCC-0200496 (referencia)	380.3		F

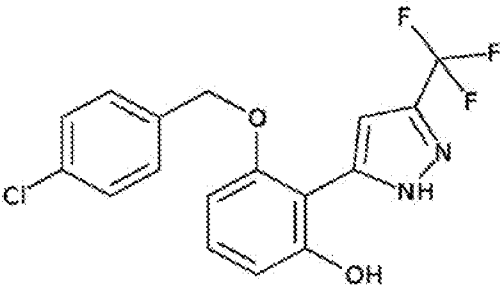
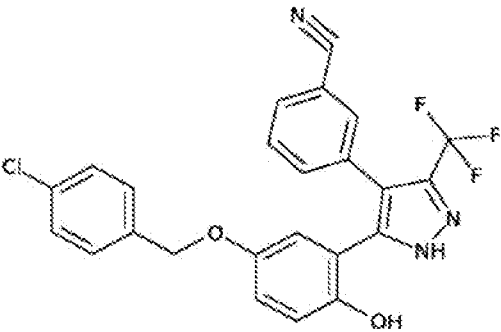
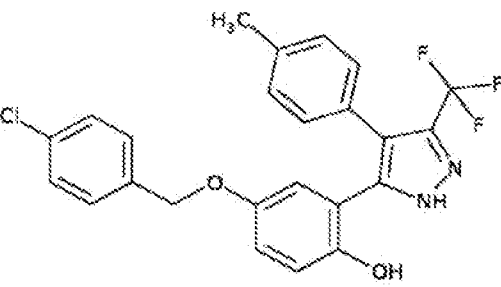
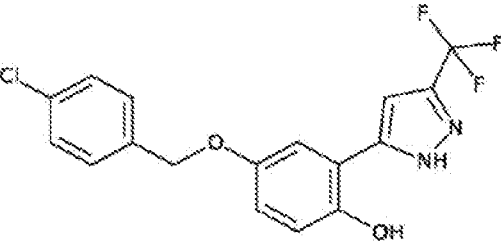
NUCC-0200497 (referencia)	243.2		G
NUCC-0200498 (referencia)	257.2		G
NUCC-0200499 (referencia)	458.9		H
NUCC-0200500 (referencia)	524.9		H

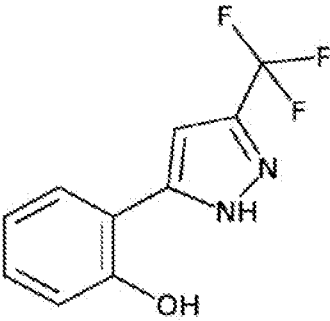
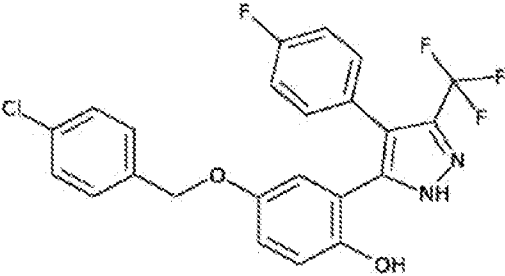
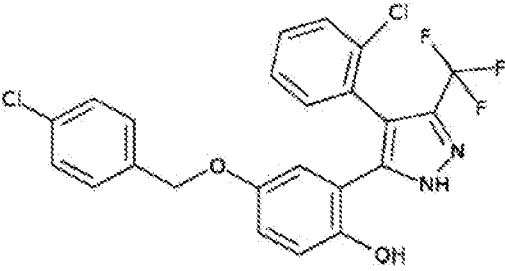
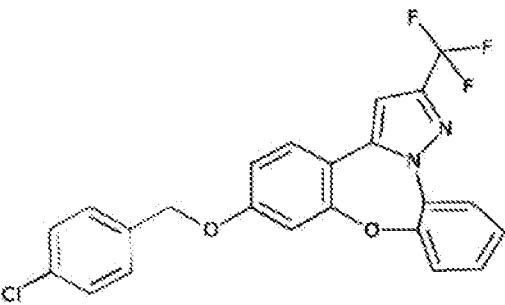
NUCC-0200501 (referencia)	592.9		H
NUCC-0200502 (referencia)	395.8		H
NUCC-0200503 (referencia)	474.8		H
NUCC-0200557	444.9		B

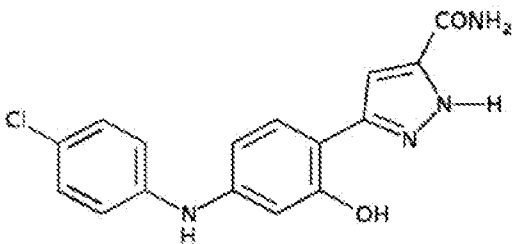
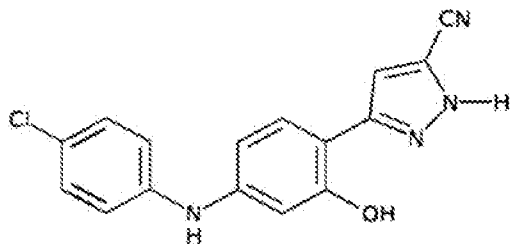
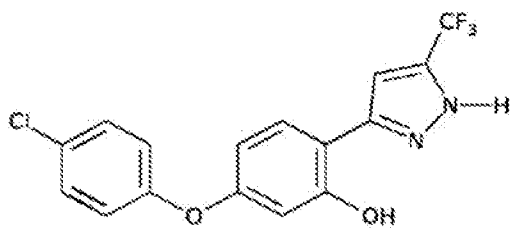
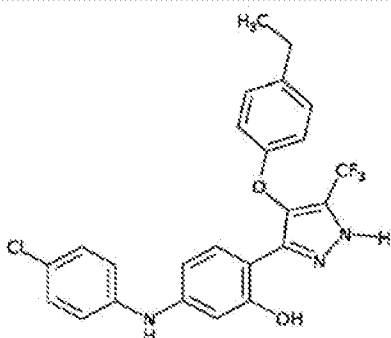
NUCC-0200558	458.9		B
NUCC-0200559 (referencia)	355.3		G
NUCC-0200560 (referencia)	369.3		G
NUCC-0200561 (referencia)	363.3		G

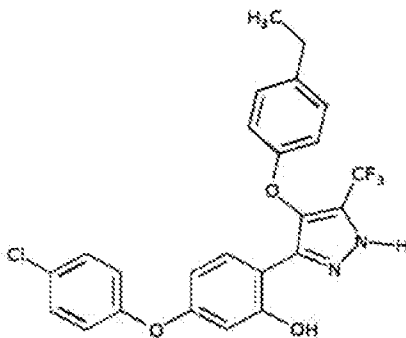
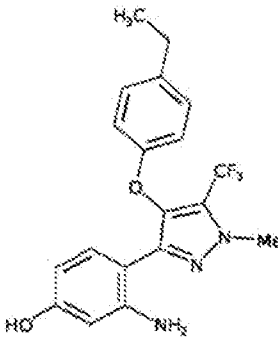
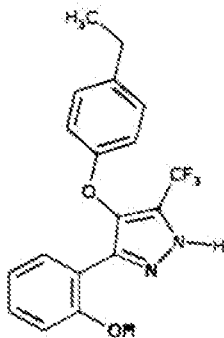
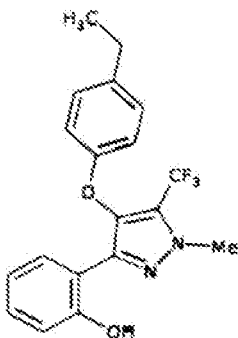
NUCC-0200562 (referencia)	377.3		G
NUCC-0200563 (referencia)	362.3		G
NUCC-0200564 (referencia)	376.3		G
NUCC-0200565 (referencia)	320.3		G

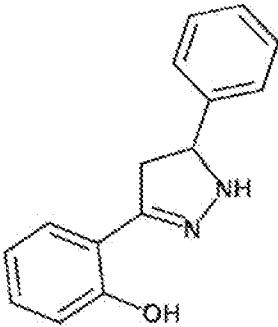
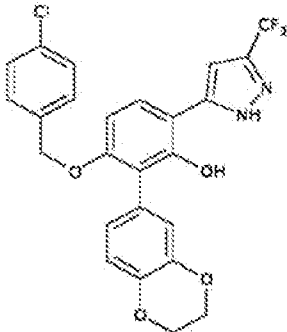
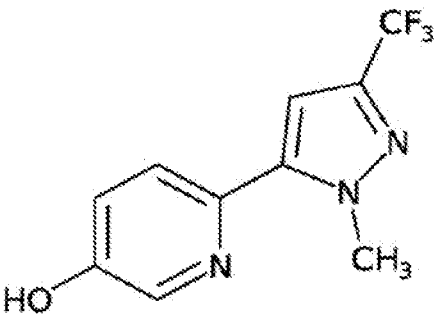
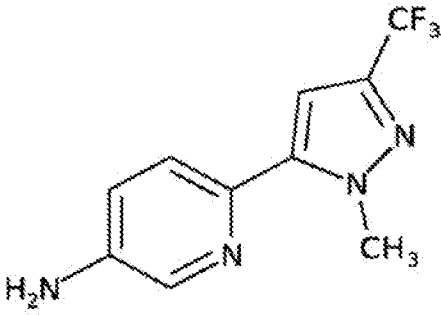
NUCC-0200566 (referencia)	334.3		G
NUCC-0200567 (referencia)	326.3		G
NUCC-0200568 (referencia)	340.4		G
NUCC-0200569 (referencia)	385.4		G

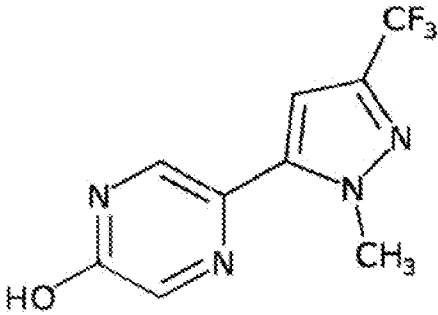
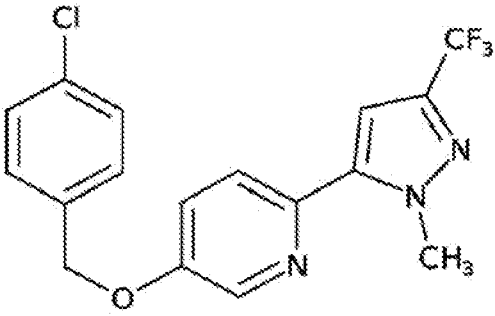
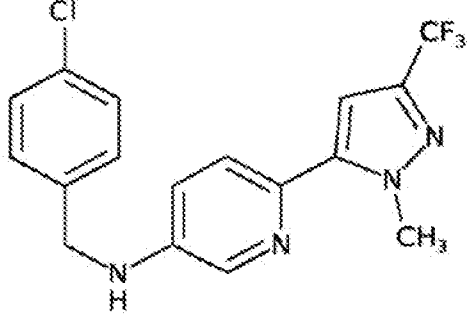
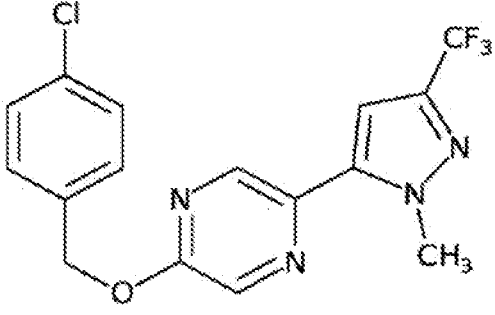
NUCC-0200570 (referencia)	368.7		D
NUCC-0200571 (referencia)	469.9		D
NUCC-0200572 (referencia)	458.9		D
NUCC-0200573 (referencia)	368.7		D

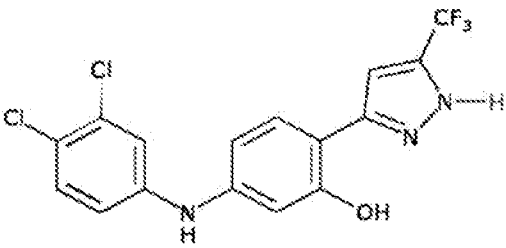
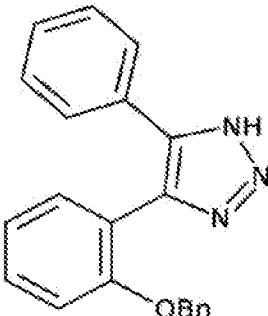
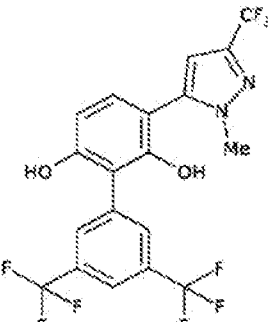
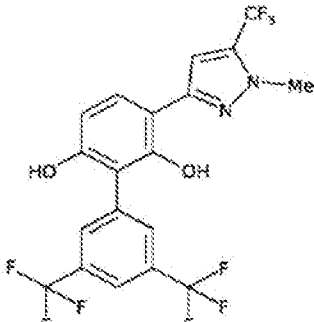
NUCC-0200574 (referencia)	228.2		H
NUCC-0200575 (referencia)	462.8		D
NUCC-0200576 (referencia)	479.3		D
NUCC-0200577 (referencia)	442.8		

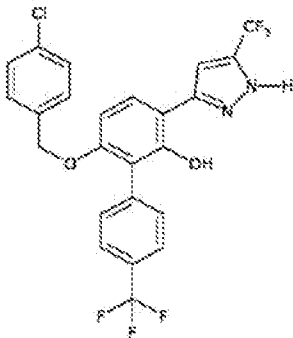
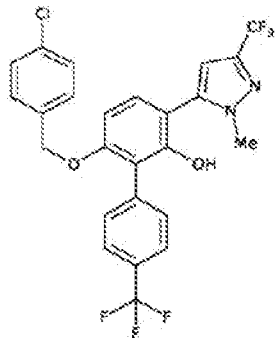
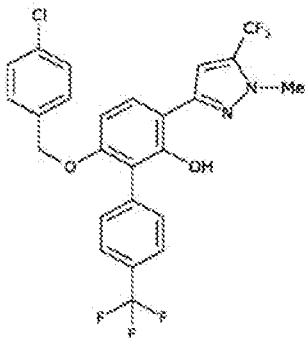
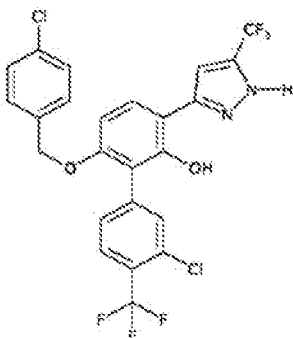
NUCC-0200677 (referencia)	328.8		G
NUCC-0200678 (referencia)	310.7		G
NUCC-0200679 (referencia)	354.7		G
NUCC-0200680 (referencia)	473.9		G

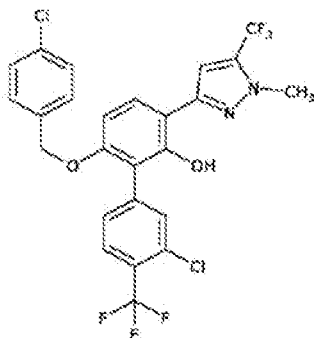
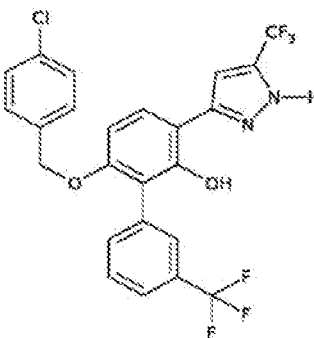
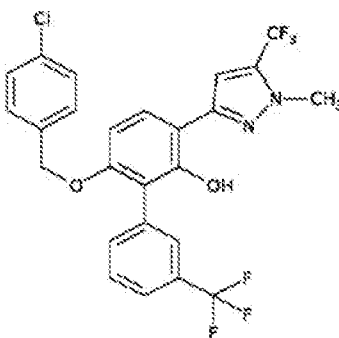
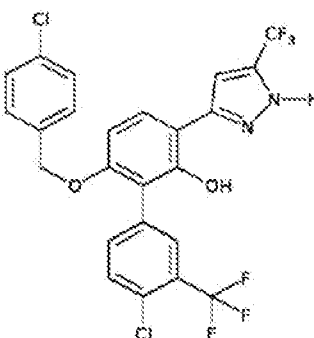
NUCC-0200681 (referencia)	474.9		G
NUCC-0200682 (referencia)	377.4		A
NUCC-0200683 (referencia)	348.3		A
NUCC-0200684 (referencia)	362.4		A

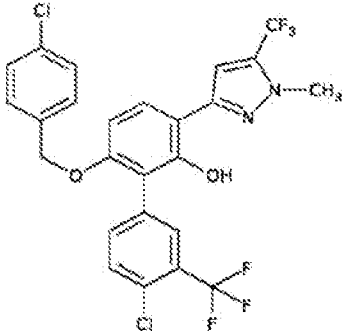
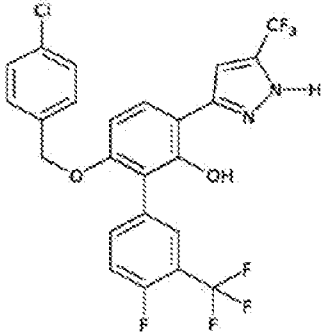
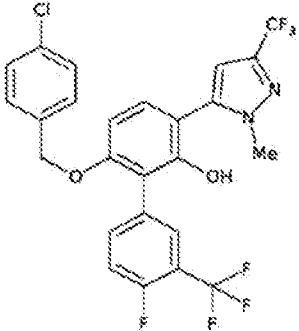
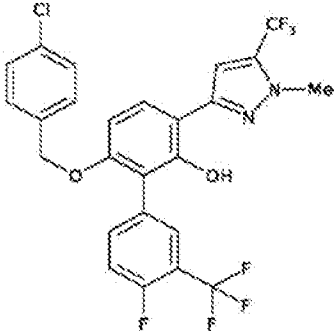
NUCC-0200685 (referencia)	238.3		-
NUCC-0200686	502.9		B
NUCC-0200687 (referencia)	243.2		D
NUCC-0200688 (referencia)	242.2		D

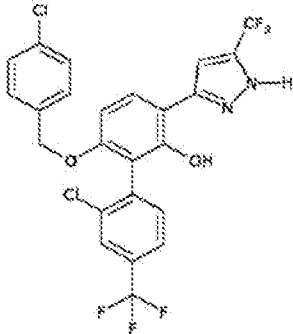
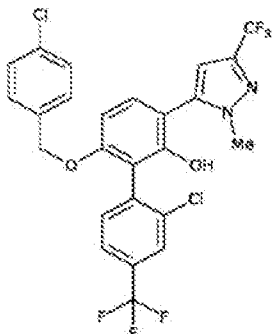
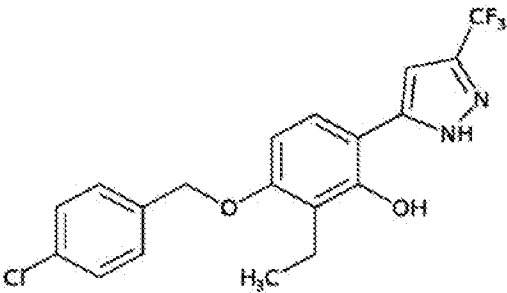
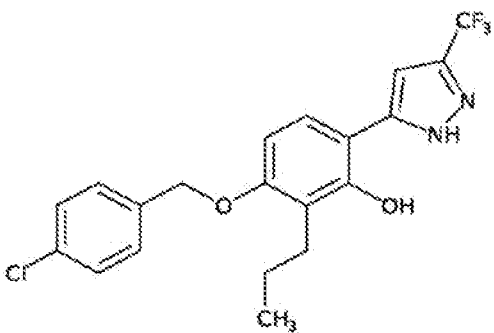
NUCC-0200689 (referencia)	244.2		D
NUCC-0200690 (referencia)	367.8		D
NUCC-0200691 (referencia)	366.8		D
NUCC-0200692 (referencia)	368.7		D

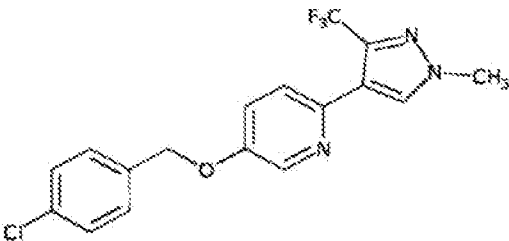
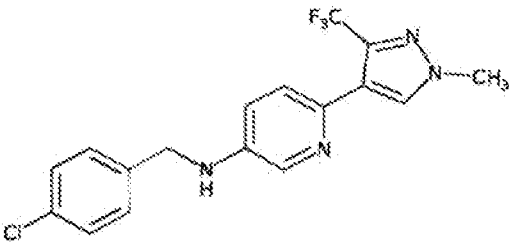
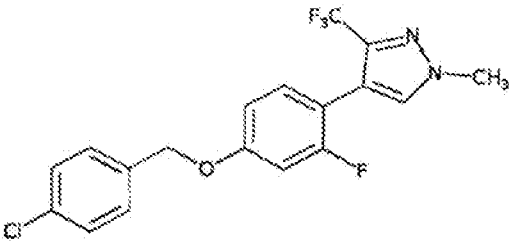
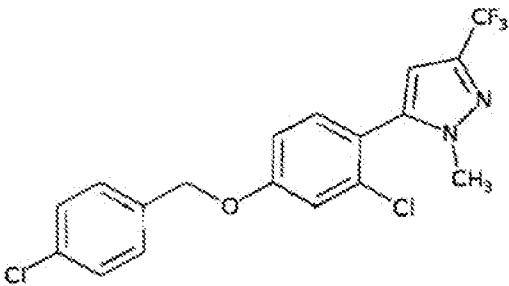
NUCC-0200721 (referencia)	388.2		G
NUCC-0200722 (referencia)	327.4		-
NUCC-0200723	470.3		B
NUCC-0200724	470.3		B

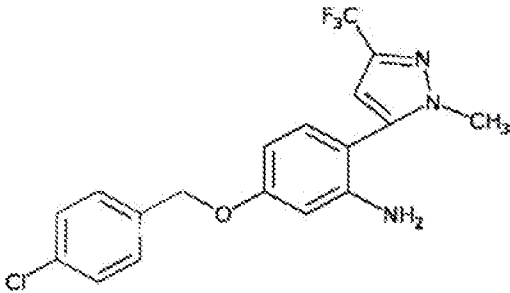
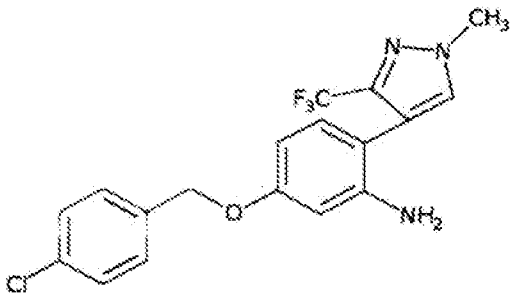
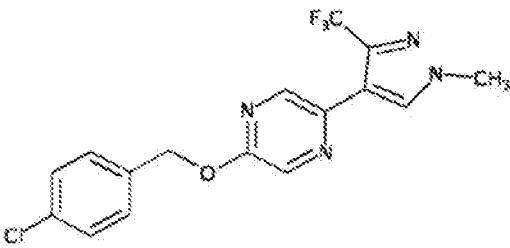
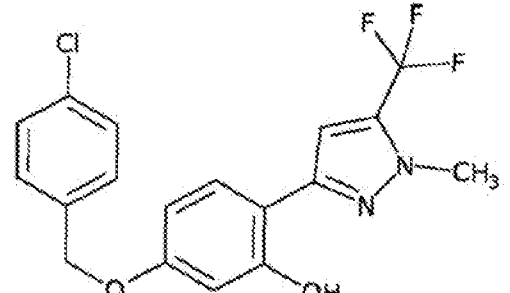
NUCC-0200725	512.8		B
NUCC-0200726	526.9		B
NUCC-0200727	526.9		B
NUCC-0200728	547.3		B

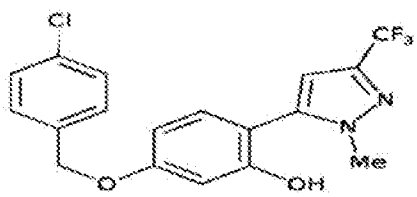
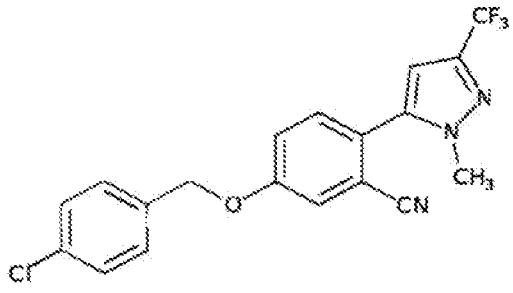
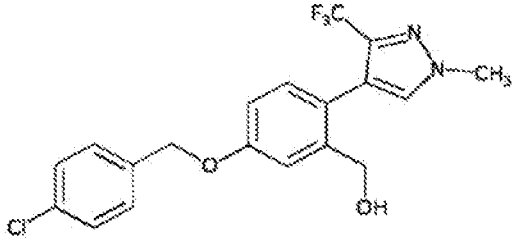
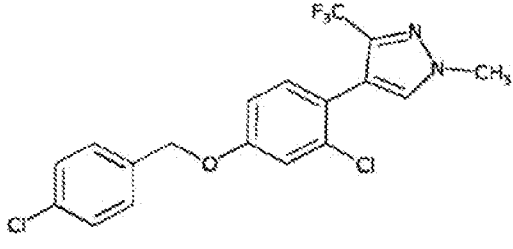
NUCC-0200729	561.3		B
NUCC-0200730	512.8		B
NUCC-0200731	526.9		B
NUCC-0200732	547.3		B

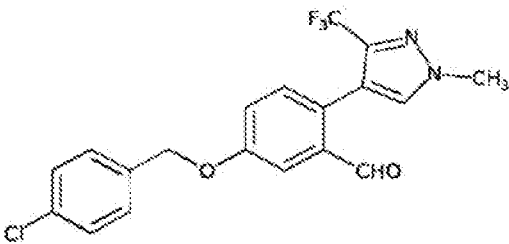
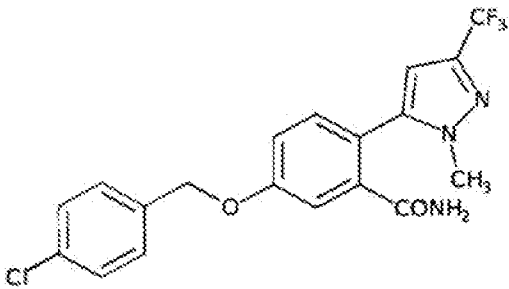
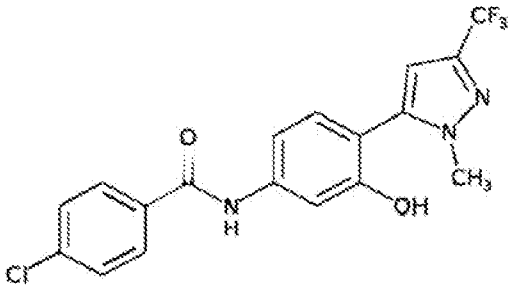
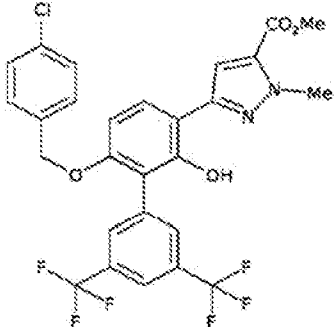
NUCC-0200733	561.3		B
NUCC-0200734	530.8		B
NUCC-0200735	544.9		B
NUCC-0200736	544.9		B

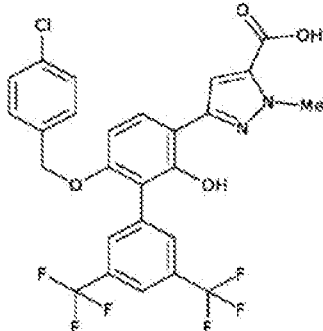
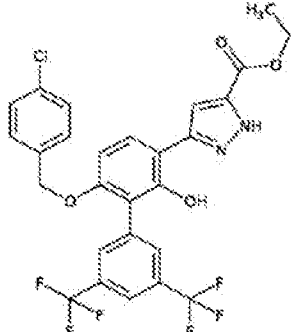
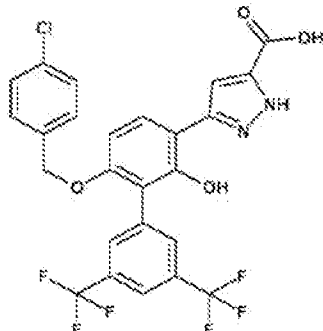
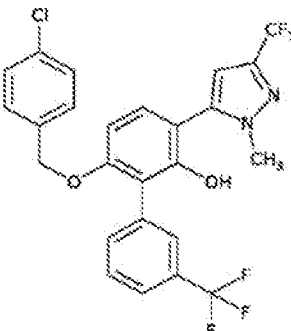
NUCC-0200737	547.3		B
NUCC-0200738	561.3		B
NUCC-0200739	396.8		D
NUCC-0200740	410.8		D

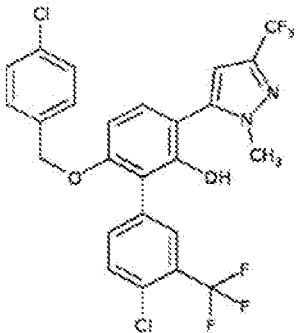
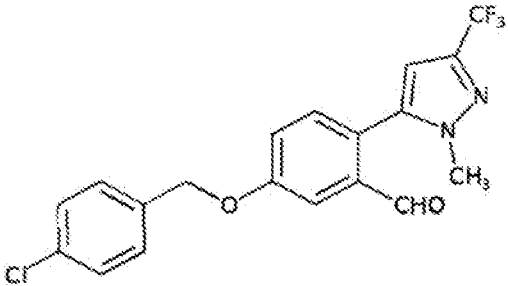
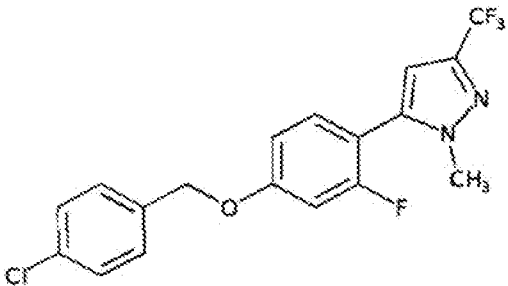
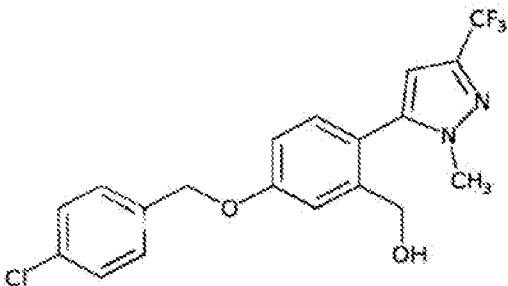
NUCC-0200741 (referencia)	367.8		D
NUCC-0200742 (referencia)	366.8		D
NUCC-0200743 (referencia)	384.8		D
NUCC-0200744 (referencia)	401.2		D

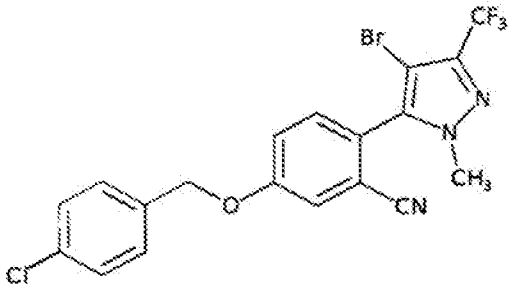
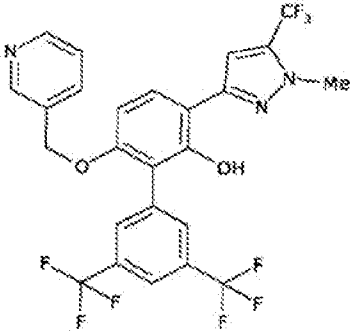
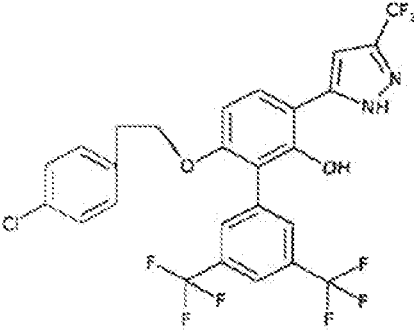
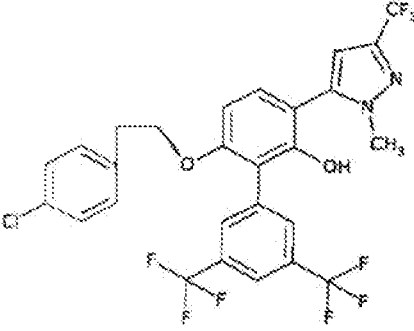
NUCC-0200745 (referencia)	381.8		D
NUCC-0200746 (referencia)	381.8		D
NUCC-0200747 (referencia)	368.7		D
NUCC-0196314.2 (referencia)	382.8		H

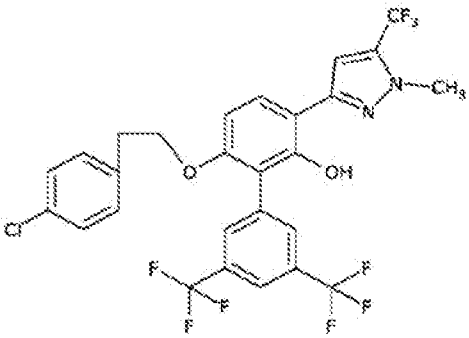
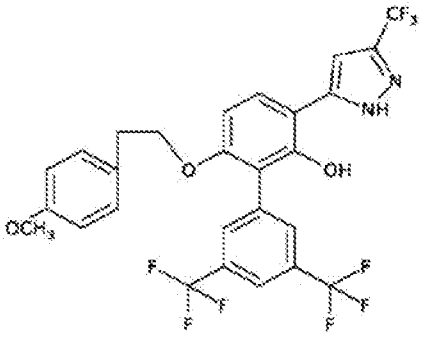
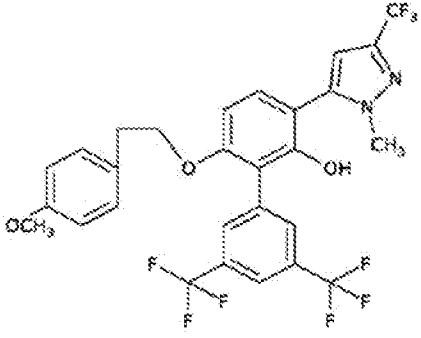
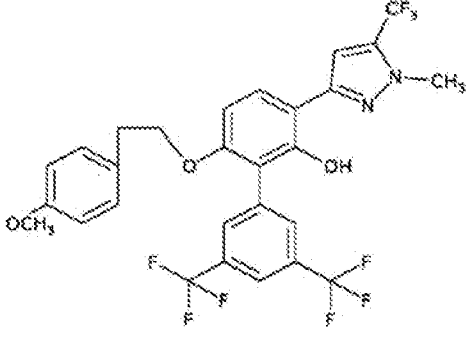
NUCC-0198412.2 (referencia)	382.8		H
NUCC-0200812 (referencia)	391.8		D
NUCC-0200813 (referencia)	396.8		D
NUCC-0200814 (referencia)	401.2		D

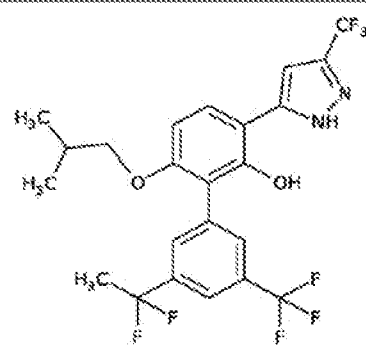
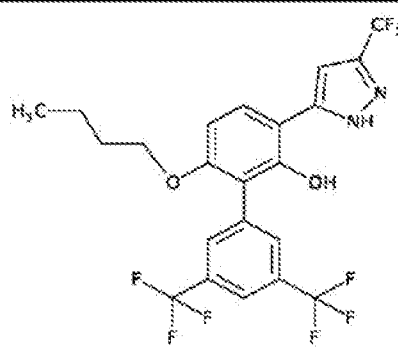
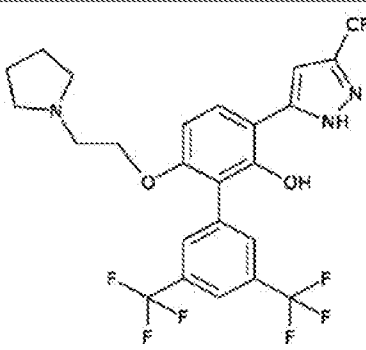
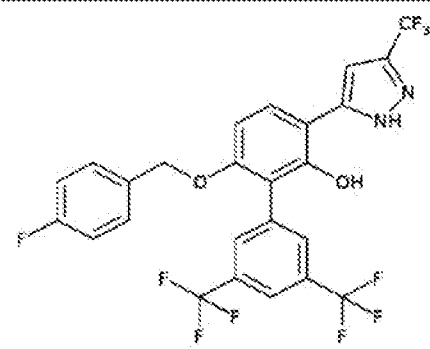
NUCC-0200815 (referencia)	394.8		D
NUCC-0200816 (referencia)	409.8		D
NUCC-0200817 (referencia)	395.8		D
NUCC-0200970	584.9		C

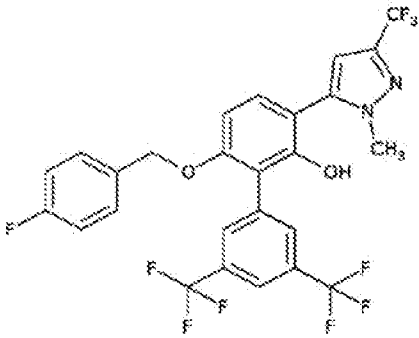
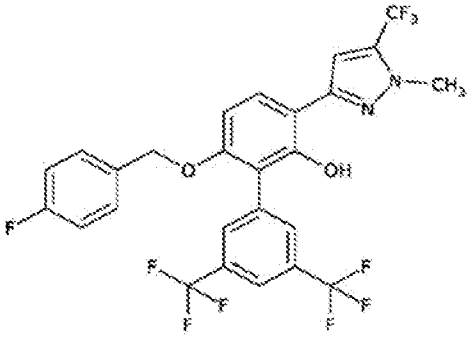
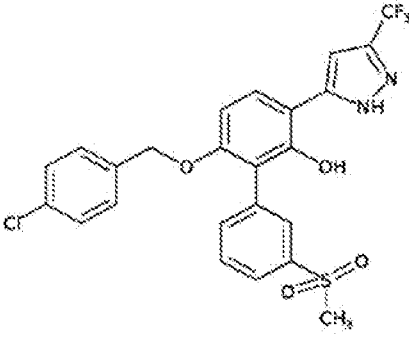
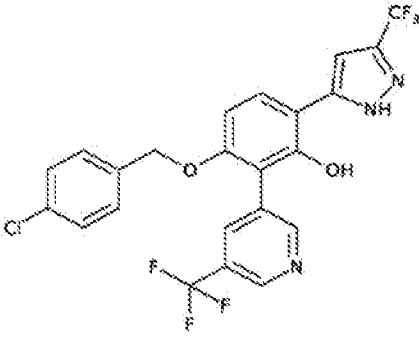
NUCC-0200971	570.9		C
NUCC-0200972	584.9		C
NUCC-0200973	556.9		C
NUCC-0200974	526.9		B

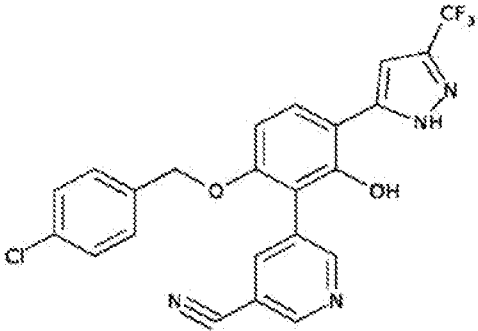
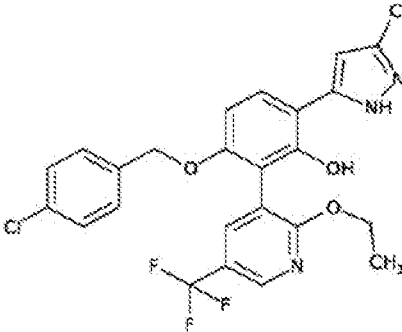
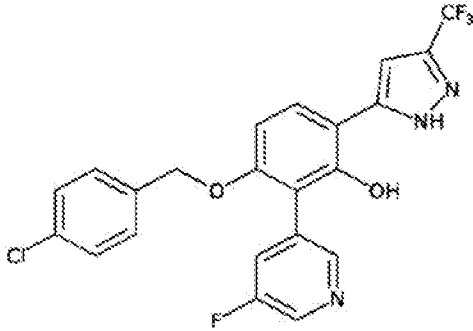
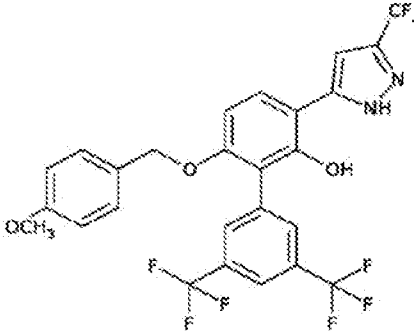
NUCC-0200975	561.3		B
NUCC-0200976 (referencia)	394.8		D
NUCC-0200977 (referencia)	384.8		D
NUCC-0200978 (referencia)	396.8		D

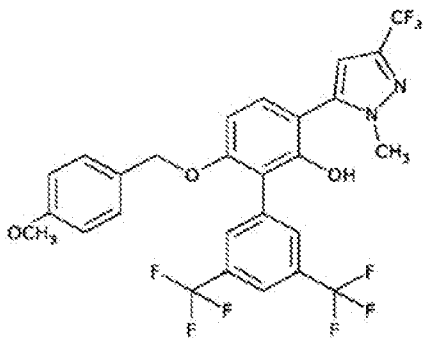
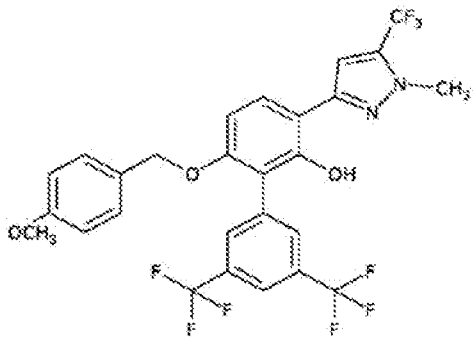
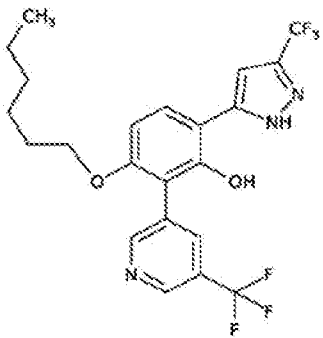
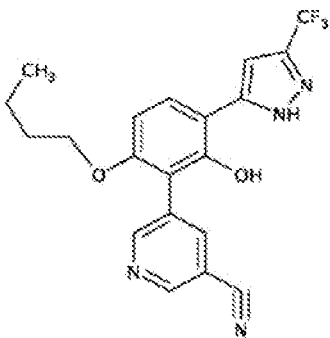
NUCC-0200979 (referencia)	470.7		-
NUCC-0201023	561.4		B
NUCC-0201024	594.9		B
NUCC-0201025	608.9		B

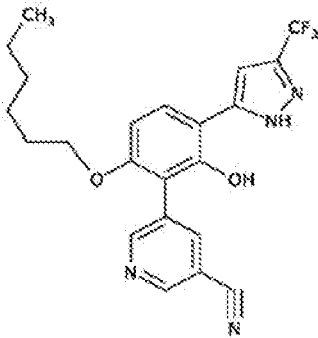
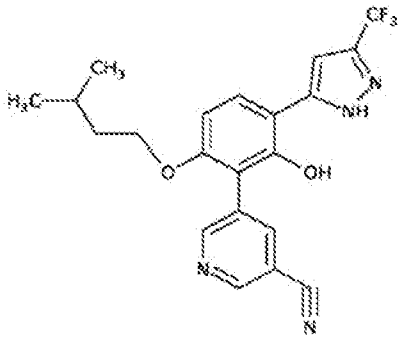
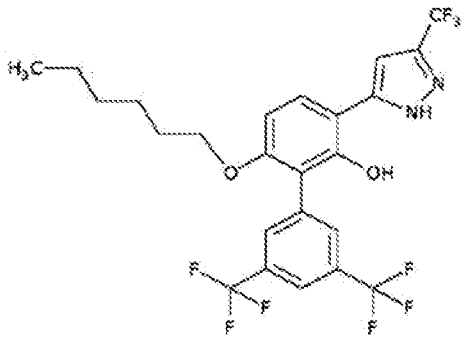
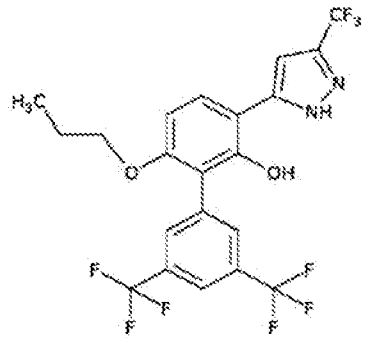
NUCC-0201026	608.9		B
NUCC-0201027	590.4		B
NUCC-0201028	604.5		B
NUCC-0201029	604.5		B

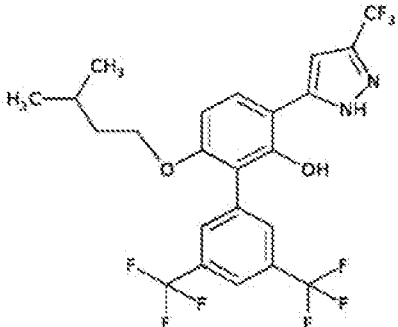
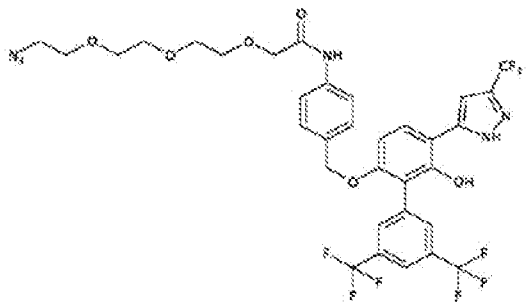
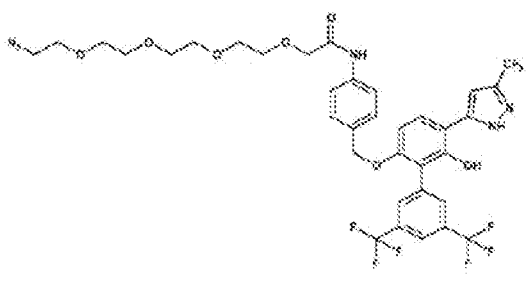
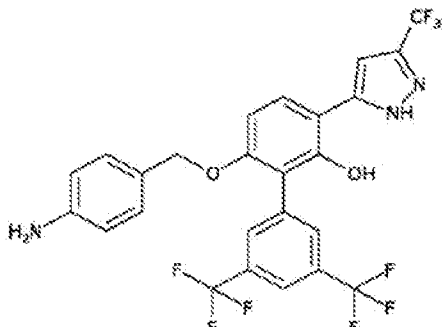
NUCC-0201030	508.4		B
NUCC-0201031	512.4		B
NUCC-0201032	553.4		B
NUCC-0201033	564.4		B

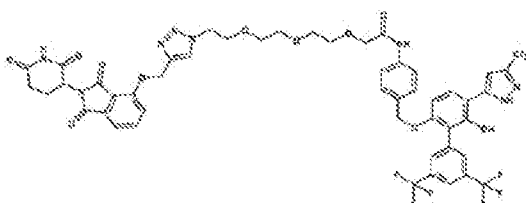
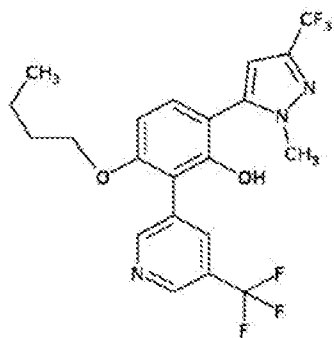
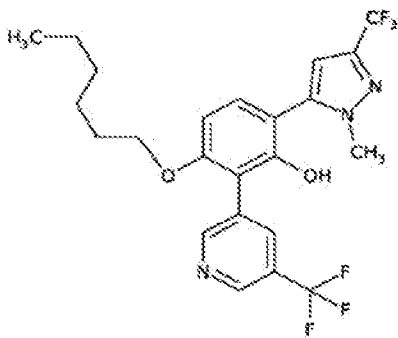
NUCC-0201034	578.4		B
NUCC-0201035	578.4		B
NUCC-0201036	522.9		B
NUCC-0201037	513.8		B

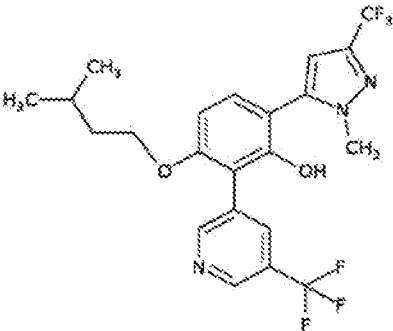
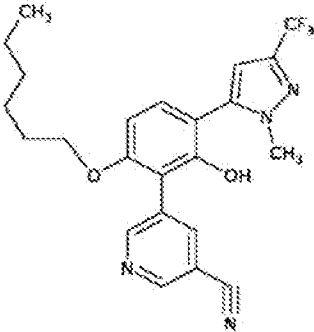
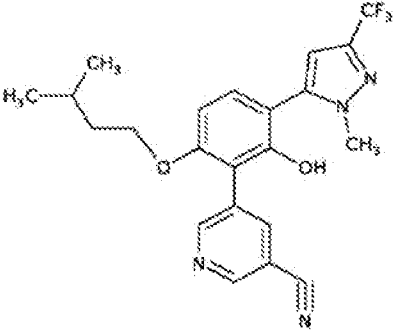
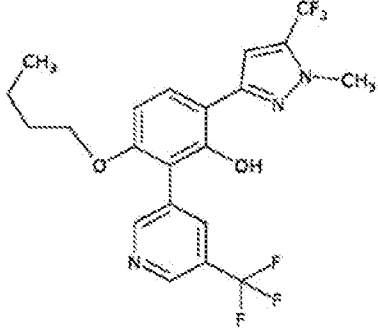
NUCC-0201038	470.8		B
NUCC-0201039	557.9		B
NUCC-0201040	463.8		B
NUCC-0201041	576.4		B

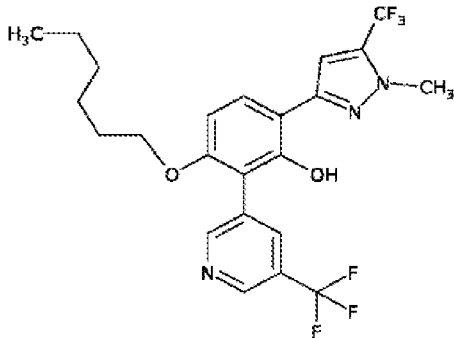
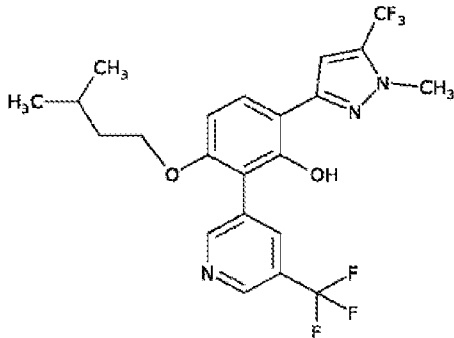
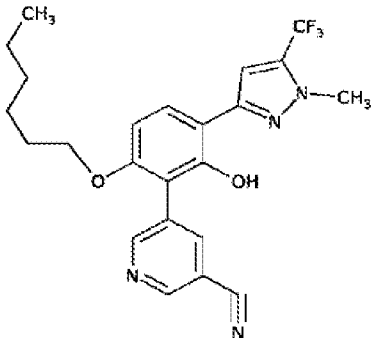
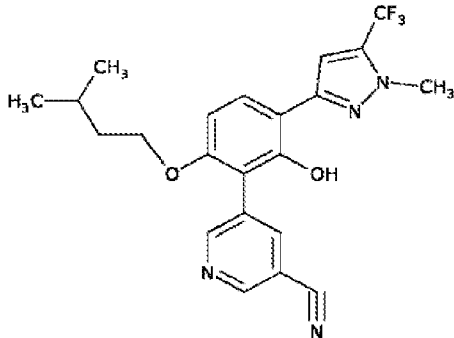
NUCC-0201042	590.4		B
NUCC-0201043	590.4		B
NUCC-0201192	473.4		B
NUCC-0201193	402.4		B

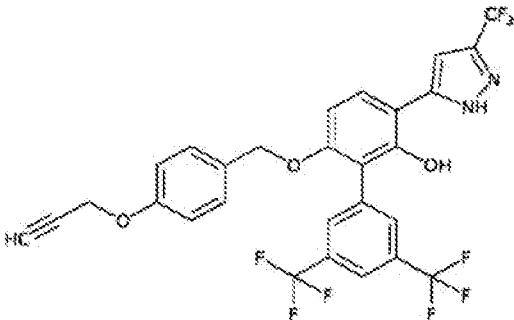
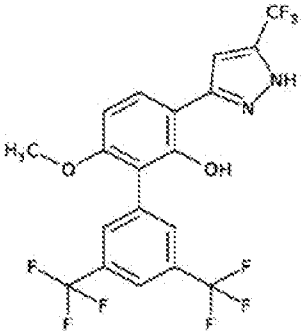
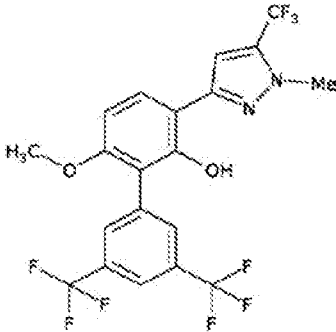
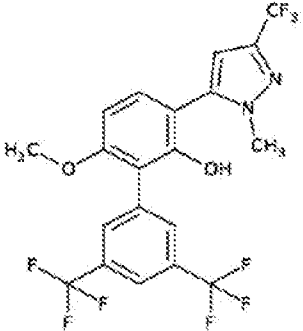
NUCC-0201194	430.4		B
NUCC-0201195	416.4		B
NUCC-0201196	540.4		B
NUCC-0201197	498.3		B

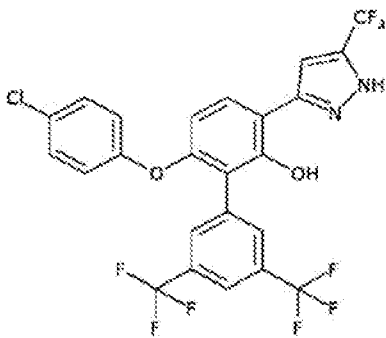
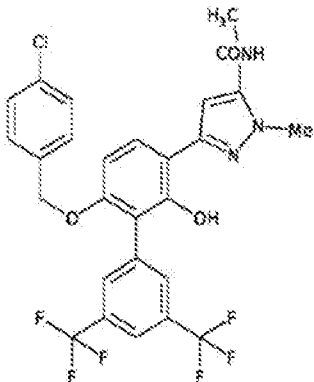
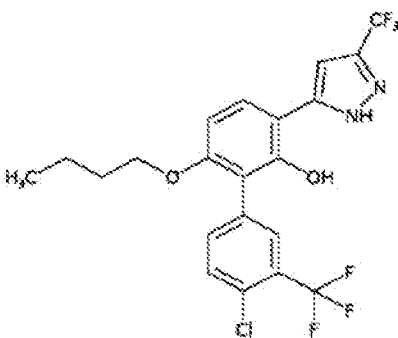
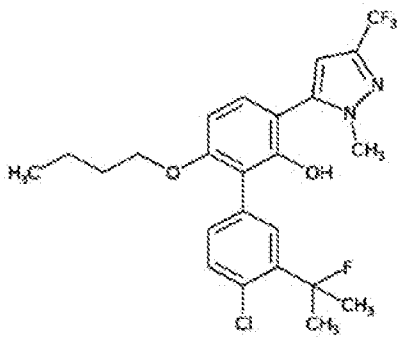
NUCC-0201198	526.4		B
NUCC-0201199	776.6		J
NUCC-0201200	820.7		J
NUCC-0201201	561.4		B

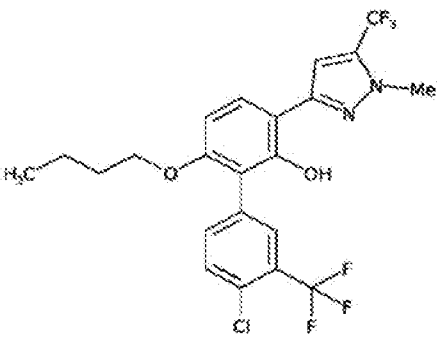
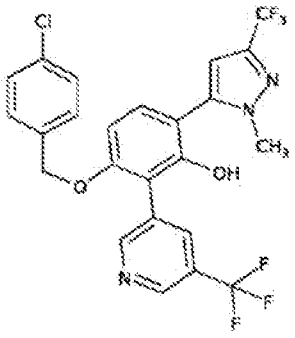
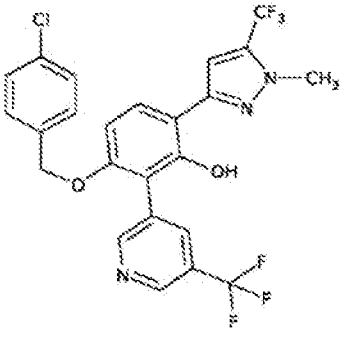
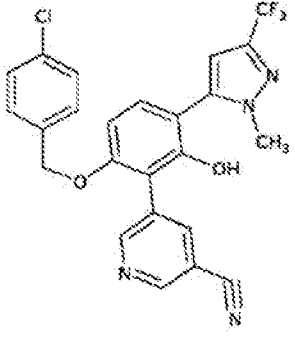
NUCC-0201202	1088.9		J
NUCC-0201203	1133.0		J
NUCC-0201204	459.4		B
NUCC-0201205	487.4		B

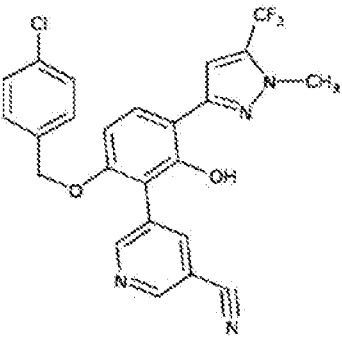
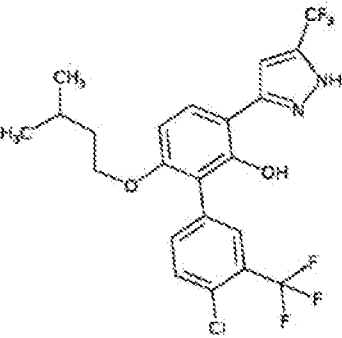
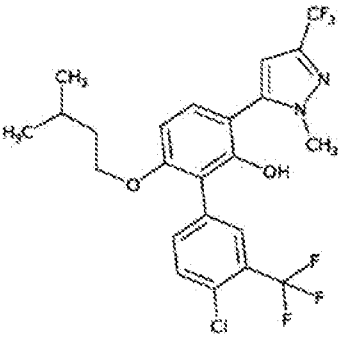
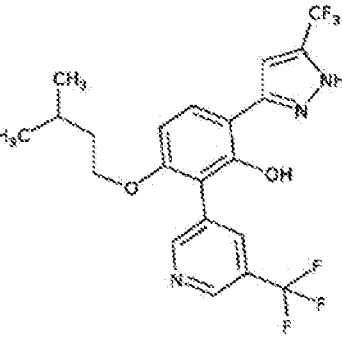
NUCC-0201206	473.4		B
NUCC-0201207	444.5		B
NUCC-0201208	430.4		B
NUCC-0201209 (referencia)	459.4		B

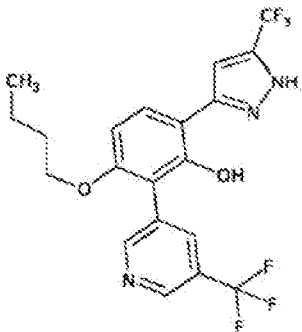
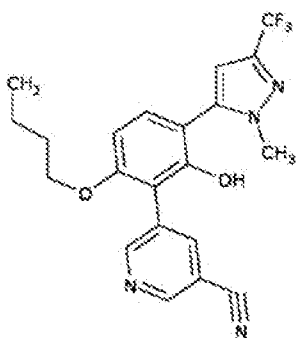
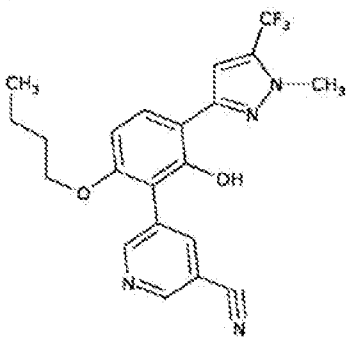
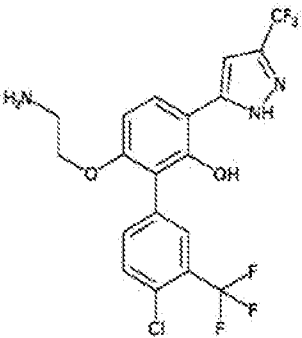
NUCC-0201210 (referencia)	487.4		B
NUCC-0201211 (referencia)	473.4		B
NUCC-0201212	444.5		B
NUCC-0201213	430.4		B

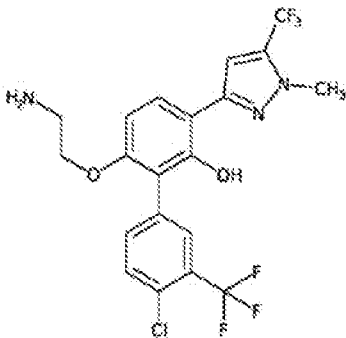
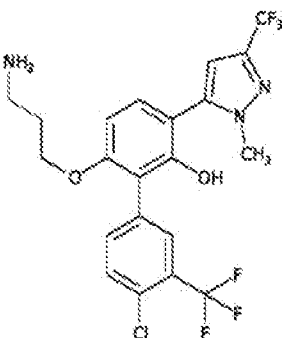
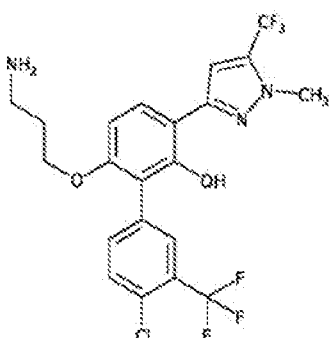
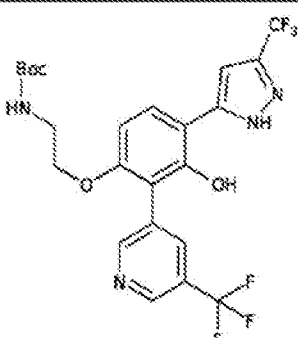
NUCC-0201219	600.4		B
NUCC-0201220	470.3		B
NUCC-0201221	484.3		B
NUCC-0201222	484.3		B

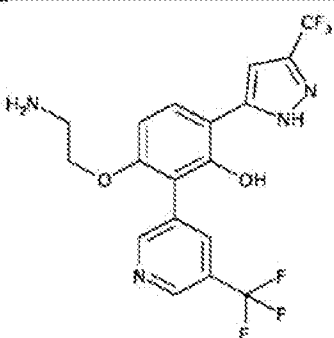
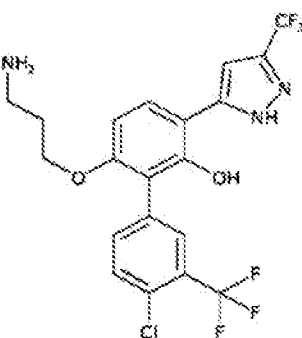
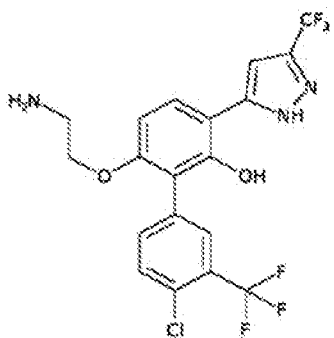
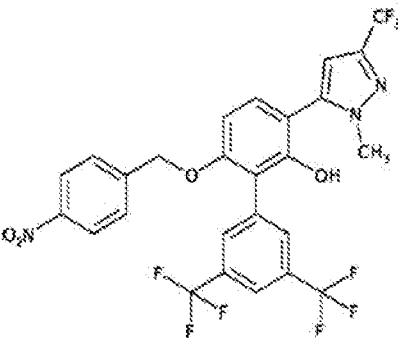
NUCC-0201223	566.8		G
NUCC-0201224	583.9		C
NUCC-0201225	478.8		B
NUCC-0201226	484.9		B

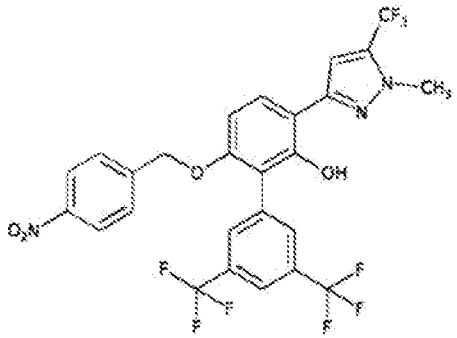
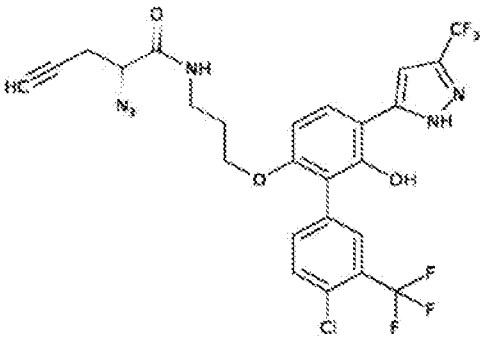
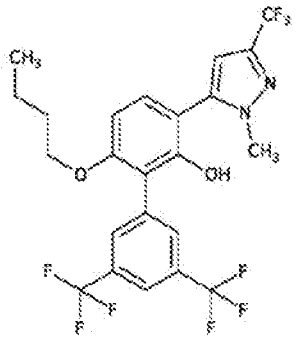
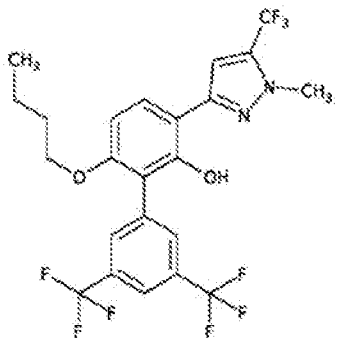
NUCC-0201227	492.9		B
NUCC-0201630	527.9		B
NUCC-0201631	527.9		B
NUCC-0201632	484.9		B

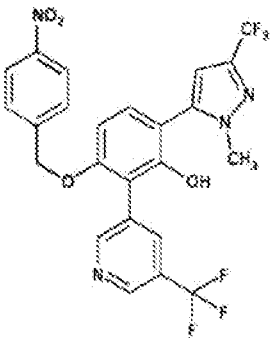
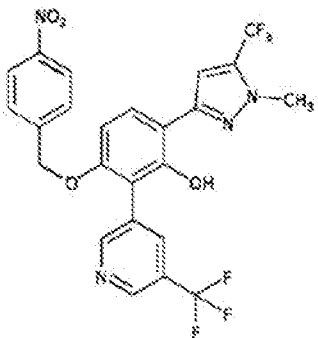
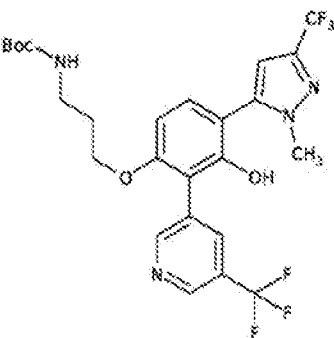
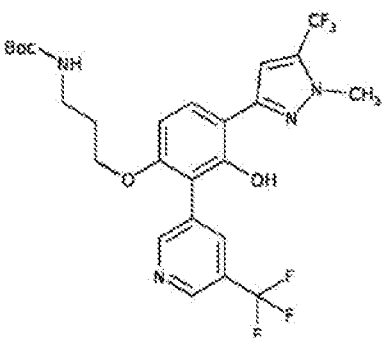
NUCC-0201633	484.9		B
NUCC-0201634	492.9		B
NUCC-0201635	506.9		B
NUCC-0201636 (referencia)	459.4		B

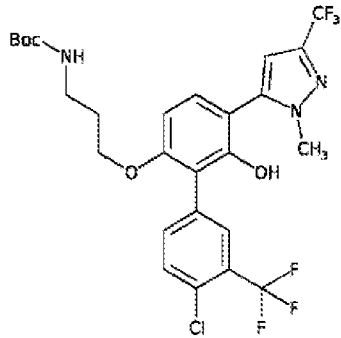
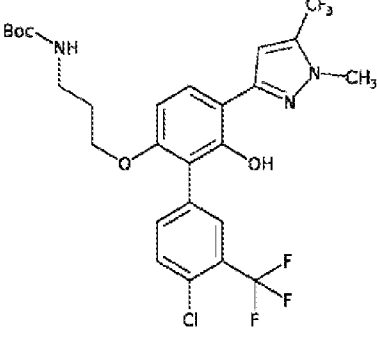
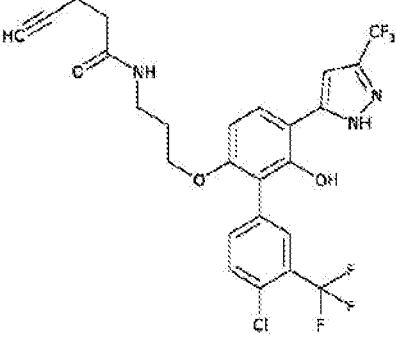
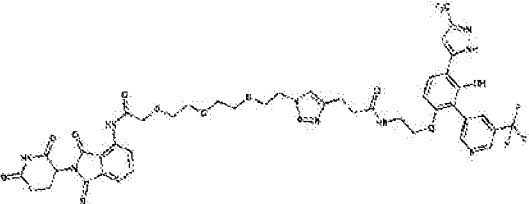
NUCC-0201637 (referencia)	445.4		B
NUCC-0201638	416.4		B
NUCC-0201639 (referencia)	416.4		B
NUCC-0201640 (referencia)	479.8		B

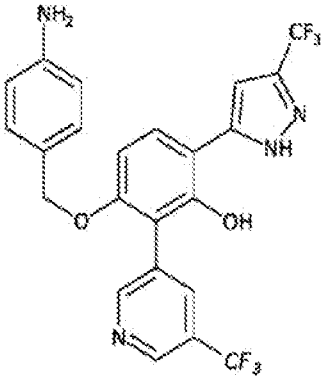
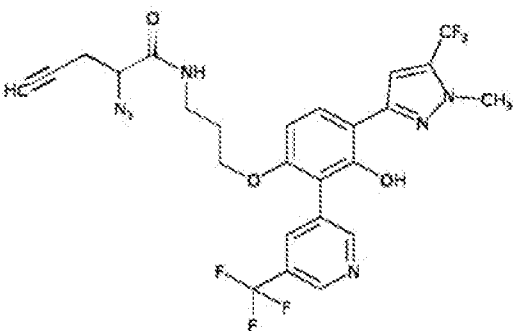
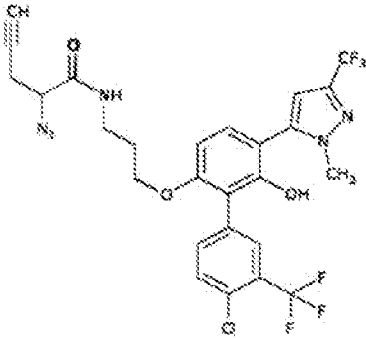
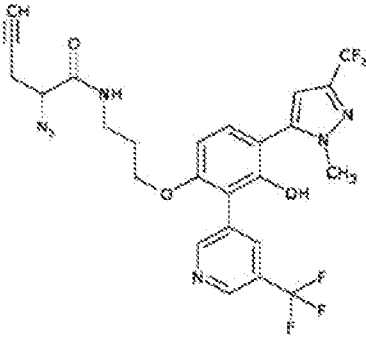
NUCC-0201641 (referencia)	479.8		B
NUCC-0201642 (referencia)	493.8		B
NUCC-0201643 (referencia)	493.8		B
NUCC-0201644	532.4		B

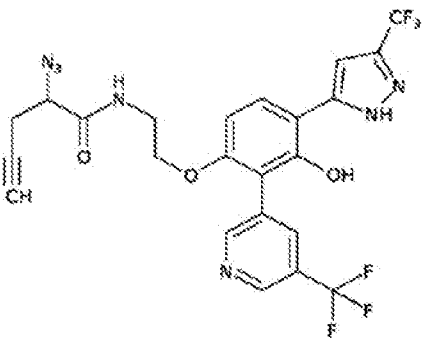
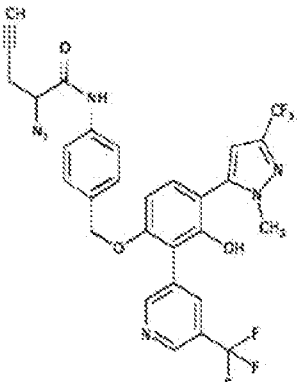
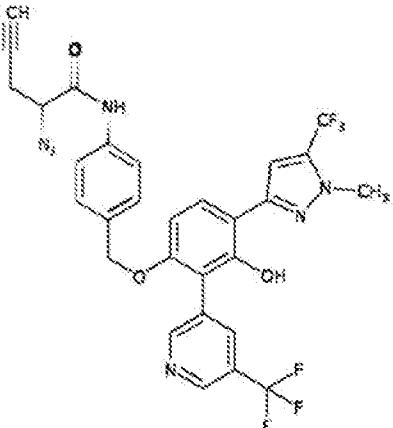
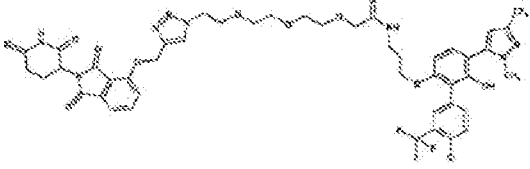
NUCC-0201645 (referencia)	432.3		
NUCC-0201646 (referencia)	479.8		B
NUCC-0201647 (referencia)	465.8		B
NUCC-0201648 (referencia)	605.4		B

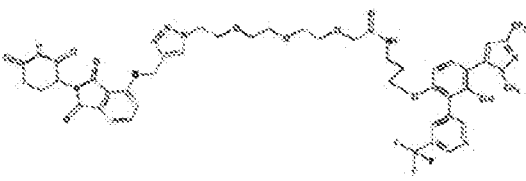
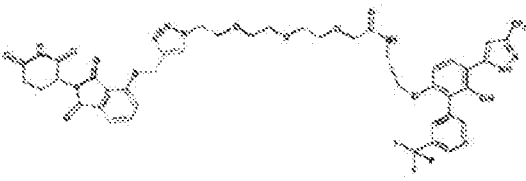
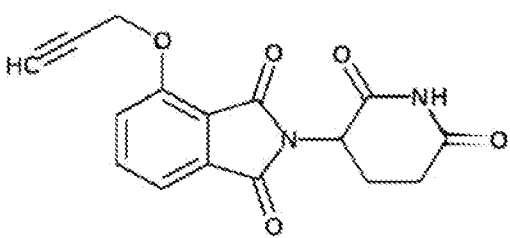
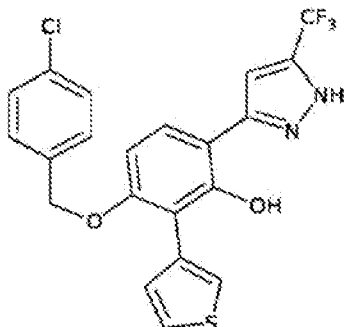
NUCC-0201649 (referencia)	605.4		B
NUCC-0201650 (referencia)	600.9		
NUCC-0201651	526.4		B
NUCC-0201652 (referencia)	526.4		B

NUCC-0201653	538.4		B
NUCC-0201654 (referencia)	538.4		B
NUCC-0201655	560.5		B
NUCC-0201656 (referencia)	560.5		B

NUCC-0201657 (referencia)	594.0		B
NUCC-0201658 (referencia)	594.0		B
NUCC-0201659 (referencia)	559.9		I
NUCC-0201660	1000.9		J

NUCC-0201661	434		B
NUCC-0201694 (referencia)	581.5		I
NUCC-0201695 (referencia)	614.9		I
NUCC-0201696 (referencia)	581.5		I

NUCC-0201697	553.4		I
NUCC-0201698	629.5		I
NUCC-0201699	629.5		I
NUCC-0201702 (referencia)	1021.3		J

NUCC-0201703 (referencia)	987.9		J
NUCC-0201704	959.8		J
NUCC-0201705 (referencia)	312.3		J
NUCC-0201909	450.9		B

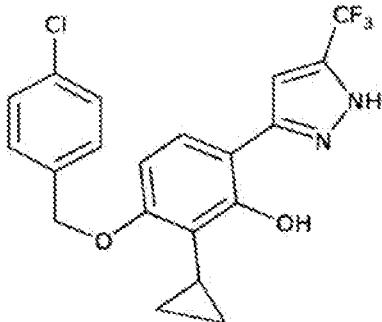
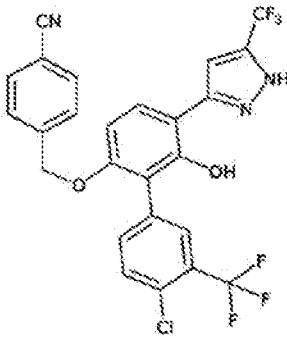
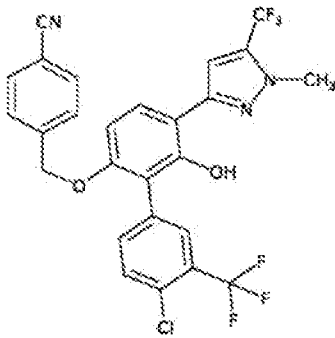
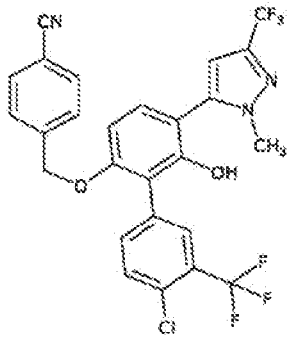
NUCC-0201910	408.8		B
NUCC-0201911	537.9		B
NUCC-0201912	551.9		B
NUCC-0201913	551.9		B

Tabla 2. Actividad biológica de compuestos representativos

Nombre de molécula	Código de potencia	EMSA IC50(uM)
	<u><10 ++++</u>	
	<u>10-30 +++</u>	
	<u>30-40 ++</u>	
	<u>>40 +</u>	

ES 3 028 184 T3

NUCC-0176234 (referencia)	+	123.1
NUCC-0176242 (referencia)	++	89
NUCC-0176243 (referencia)	+	
NUCC-0176244 (referencia)	+	
NUCC-0176245 (referencia)	++	95
NUCC-0176246 (referencia)	+	
NUCC-0176247 (referencia)	+	
NUCC-0176248 (referencia)	+	96
NUCC-0176249 (referencia)	+	
NUCC-0176250 (referencia)	+	
NUCC-0176251 (referencia)	+	
NUCC-0176252 (referencia)	+	
NUCC-0176253 (referencia)	+	
NUCC-0176254 (referencia)	+	
NUCC-0176255 (referencia)	+	
NUCC-0176256 (referencia)	+	
NUCC-0176257 (referencia)	+	
NUCC-0176258 (referencia)	+	

ES 3 028 184 T3

NUCC-0176259 (referencia)	+	
NUCC-0176260 (referencia)	+	
NUCC-0176261 (referencia)	+	
NUCC-0176262 (referencia)	+	
NUCC-0196282 (referencia)	+	
NUCC-0196283 (referencia)	++++	49
NUCC-0196284 (referencia)	+	
NUCC-0196285 (referencia)	+	
NUCC-0196286 (referencia)	+	
NUCC-0196287 (referencia)	+	
NUCC-0196288 (referencia)	+	
NUCC-0196289 (referencia)	+	
NUCC-0196290 (referencia)	+	
NUCC-0196291 (referencia)	+	
NUCC-0196294 (referencia)	+	
NUCC-0196295 (referencia)	+++	66.8
NUCC-0196296 (referencia)	+	
NUCC-0196297 (referencia)	+	

ES 3 028 184 T3

NUCC-0196298 (referencia)	++	
NUCC-0196299 (referencia)	+	
NUCC-0196301 (referencia)	+	
NUCC-0196302 (referencia)	+	
NUCC-0196303 (referencia)	+	
NUCC-0196304 (referencia)	+++	
NUCC-0196305 (referencia)	++++	
NUCC-0196306 (referencia)	+	
NUCC-0196311 (referencia)	+	
NUCC-0196312 (referencia)	+	
NUCC-0196313 (referencia)	++++	
NUCC-0196314 (referencia)	+	
NUCC-0196340 (referencia)	++	
NUCC-0196341 (referencia)	+	
NUCC-0196342 (referencia)	++++	64.4
NUCC-0196343 (referencia)	+	
NUCC-0196344 (referencia)	+++	
NUCC-0196345 (referencia)	+	

ES 3 028 184 T3

NUCC-0196346 (referencia)	+	
NUCC-0196347	+	
NUCC-0196348	+++	
NUCC-0196349 (referencia)	+	
NUCC-0196350 (referencia)	+++	
NUCC-0196351 (referencia)	+	
NUCC-0196352 (referencia)	+	
NUCC-0196353 (referencia)	+	
NUCC-0196354 (referencia)	+	
NUCC-0196355 (referencia)	+++	
NUCC-0196356 (referencia)	+	
NUCC-0196357 (referencia)	+++	
NUCC-0196358 (referencia)	+	
NUCC-0196359 (referencia)	+	
NUCC-0196360	+	
NUCC-0196361	++++	63
NUCC-0196362	++	102.2
NUCC-0196363	++++	61.8
NUCC-0196364	+	
NUCC-0196365	+	
NUCC-0196366	+	
NUCC-0198293 (referencia)	+	

NUCC-0198294 (referencia)	+	
NUCC-0198295 (referencia)	++++	53.3
NUCC-0198296 (referencia)	+	
NUCC-0198297 (referencia)	+	
NUCC-0198298 (referencia)	+	
NUCC-0198299 (referencia)	+	
NUCC-0198300 (referencia)	+	
NUCC-0198301 (referencia)	+	
NUCC-0198302 (referencia)	+	
NUCC-0198303 (referencia)	+	
NUCC-0198304 (referencia)	+	
NUCC-0198305 (referencia)	+	
NUCC-0198306 (referencia)	+	
NUCC-0198307 (referencia)	+	
NUCC-0198308 (referencia)	+	
NUCC-0198309 (referencia)	++++	61.2
NUCC-0198310 (referencia)	+	
NUCC-0198311 (referencia)	+	

NUCC-0198312 (referencia)	+	
NUCC-0198313 (referencia)	+	
NUCC-0198314 (referencia)	+	
NUCC-0198315 (referencia)	+	
NUCC-0198316 (referencia)	+	
NUCC-0198317 (referencia)	+	
NUCC-0198318 (referencia)	++	
NUCC-0198319 (referencia)	+	
NUCC-0198320 (referencia)	+	
NUCC-0198321 (referencia)	+	
NUCC-0198322 (referencia)	++	
NUCC-0198323 (referencia)	+	
NUCC-0198324 (referencia)	+	
NUCC-0198325 (referencia)	+	
NUCC-0198326 (referencia)	+	
NUCC-0198352 (referencia)	+	
NUCC-0198353 (referencia)	+	
NUCC-0198354 (referencia)	+	

ES 3 028 184 T3

NUCC-0198355 (referencia)	+	
NUCC-0198356 (referencia)	+	
NUCC-0198357 (referencia)	+	
NUCC-0198358 (referencia)	+	
NUCC-0198359 (referencia)	++	
NUCC-0198360 (referencia)	+	
NUCC-0198361 (referencia)	+	
NUCC-0198362 (referencia)	+	
NUCC-0198391	++++	
NUCC-0198392	+	
NUCC-0198393	+	
NUCC-0198394	++	
NUCC-0198395	+	
NUCC-0198396	+	
NUCC-0198397	+	
NUCC-0198398	++++	
NUCC-0198399	++++	
NUCC-0198400	+	
NUCC-0198401	+	
NUCC-0198402	+	
NUCC-0198403	+	
NUCC-0198404	+	
NUCC-0198405	+	
NUCC-0198406 (referencia)	++++	
NUCC-0198407	+++	
NUCC-0198408	+	

ES 3 028 184 T3

NUCC-0198409	+	
NUCC-0198410	+	
NUCC-0198411 (referencia)	+++	
NUCC-0198412 (referencia)	+	
NUCC-0200489	+	
NUCC-0200490	+	
NUCC-0200491 (referencia)	++++	
NUCC-0200492 (referencia)	+++	
NUCC-0200493 (referencia)	+	
NUCC-0200494 (referencia)	+	
NUCC-0200495	++++	
NUCC-0200496 (referencia)	+	
NUCC-0200497 (referencia)	+	
NUCC-0200498 (referencia)	+	
NUCC-0200499 (referencia)	+	
NUCC-0200500 (referencia)	+	
NUCC-0200501 (referencia)	+	
NUCC-0200502 (referencia)	+	
NUCC-0200503 (referencia)	+	
NUCC-0200557	+	
NUCC-0200558	++++	

NUCC-0200559 (referencia)	++	
NUCC-0200560 (referencia)	+	
NUCC-0200561 (referencia)	+	
NUCC-0200562 (referencia)	+	
NUCC-0200563 (referencia)	+	
NUCC-0200564 (referencia)	+	
NUCC-0200565 (referencia)	+	
NUCC-0200566 (referencia)	+	
NUCC-0200567 (referencia)	+	
NUCC-0200568 (referencia)	+	
NUCC-0200569 (referencia)	+	
NUCC-0200570 (referencia)	+	
NUCC-0200571 (referencia)	+	
NUCC-0200572 (referencia)	+	
NUCC-0200573 (referencia)	+	
NUCC-0200574 (referencia)	+	
NUCC-0200575 (referencia)	++++	
NUCC-0200576 (referencia)	++++	

ES 3 028 184 T3

NUCC-0200677 (referencia)	+	
NUCC-0200678 (referencia)	+	
NUCC-0200679 (referencia)	++	
NUCC-0200680 (referencia)	+	
NUCC-0200681 (referencia)	++++	
NUCC-0200682 (referencia)	+	
NUCC-0200683 (referencia)	+++	
NUCC-0200684 (referencia)	+	
NUCC-0200685 (referencia)	+	
NUCC-0200686	+	
NUCC-0200687 (referencia)	+	
NUCC-0200688 (referencia)	+	
NUCC-0200689 (referencia)	+	
NUCC-0200690 (referencia)	+	
NUCC-0200691 (referencia)	+	
NUCC-0200692 (referencia)	+	
NUCC-0200721 (referencia)	++++	
NUCC-0200722 (referencia)	+	
NUCC-0200723	++	

ES 3 028 184 T3

NUCC-0200724	+	
NUCC-0200725	+	
NUCC-0200726	+	
NUCC-0200727	+	
NUCC-0200728	+	
NUCC-0200729	+	
NUCC-0200730	+	
NUCC-0200731	+	
NUCC-0200732	+	
NUCC-0200733	+	
NUCC-0200734	+	
NUCC-0200735	+	
NUCC-0200736	+	
NUCC-0200737	+	
NUCC-0200738	+++	
NUCC-0200739	+	
NUCC-0200740	+	
NUCC-0200741 (referencia)	+	
NUCC-0200742 (referencia)	+	
NUCC-0200743 (referencia)	+	
NUCC-0200744 (referencia)	+	
NUCC-0200745 (referencia)	+	
NUCC-0200746 (referencia)	+	
NUCC-0200747 (referencia)	+	
NUCC-0196314.2 (referencia)	+	
NUCC-0198412.2 (referencia)	+	

ES 3 028 184 T3

NUCC-0200812 (referencia)	+	
NUCC-0200813 (referencia)	+	
NUCC-0200814 (referencia)	+	
NUCC-0200815 (referencia)	+	
NUCC-0200816 (referencia)	+	
NUCC-0200817 (referencia)	+	
NUCC-0200970	+	
NUCC-0200971	++++	
NUCC-0200972	+	
NUCC-0200973	++++	
NUCC-0200974	+	
NUCC-0200975	+	
NUCC-0200976 (referencia)	+	
NUCC-0200977 (referencia)	+	
NUCC-0200978 (referencia)	+	
NUCC-0200979 (referencia)	+	
NUCC-0201023	+	
NUCC-0201024	++++	
NUCC-0201025	++	
NUCC-0201026	+	
NUCC-0201027	+++	
NUCC-0201028	+	
NUCC-0201029	+	
NUCC-0201030	+	
NUCC-0201031	+	

ES 3 028 184 T3

NUCC-0201032	+	
NUCC-0201033	+	
NUCC-0201034	+	
NUCC-0201035	+	
NUCC-0201036	++	
NUCC-0201037	+++	
NUCC-0201038	++++	
NUCC-0201039	+++	
NUCC-0201040	+++	
NUCC-0201041	+	
NUCC-0201042	+	
NUCC-0201043	+	
NUCC-0201192	+++	
NUCC-0201193	++++	
NUCC-0201194	+	
NUCC-0201195	++++	
NUCC-0201196	+++	
NUCC-0201197	+++	
NUCC-0201198	+++	
NUCC-0201199	+++	
NUCC-0201200	+	
NUCC-0201201	++++	
NUCC-0201202	+++	
NUCC-0201203	++	
NUCC-0201204	+++	
NUCC-0201205	++++	
NUCC-0201206	++++	
NUCC-0201207	+++	
NUCC-0201208	++++	
NUCC-0201209 (referencia)	+	
NUCC-0201210 (referencia)	+	
NUCC-0201211 (referencia)	+	

NUCC-0201212	+	
NUCC-0201213	++++	
NUCC-0201219	++++	
NUCC-0201220	++++	
NUCC-0201221	+	
NUCC-0201222	+++	
NUCC-0201223	++++	
NUCC-0201224	++++	
NUCC-0201225	+	
NUCC-0201226	+++	
NUCC-0201227	++++	
NUCC-0201630	+	
NUCC-0201631	+	
NUCC-0201632	+++	
NUCC-0201633	+	
NUCC-0201634	++	
NUCC-0201635	+	
NUCC-0201636 (referencia)	+	
NUCC-0201637 (referencia)	+	
NUCC-0201638	+	
NUCC-0201639 (referencia)	+	
NUCC-0201640 (referencia)	+	
NUCC-0201641 (referencia)	+	
NUCC-0201642 (referencia)	+	
NUCC-0201643 (referencia)	+	
NUCC-0201644	+	
NUCC-0201646 (referencia)	+	

NUCC-0201647 (referencia)	+	
NUCC-0201648 (referencia)	+	
NUCC-0201649 (referencia)	+	
NUCC-0201651	+	
NUCC-0201652 (referencia)	+	
NUCC-0201653	+++	
NUCC-0201654 (referencia)	+	
NUCC-0201655	+	
NUCC-0201656 (referencia)	+	
NUCC-0201657 (referencia)	+	
NUCC-0201658 (referencia)	++	
NUCC-0201659 (referencia)	+	
NUCC-0201660	+	
NUCC-0201661	+	
NUCC-0201694 (referencia)	+	
NUCC-0201695 (referencia)	+	
NUCC-0201696 (referencia)	++	
NUCC-0201697	+	
NUCC-0201698	+	
NUCC-0201699	+	
NUCC-0201702 (referencia)	+	

NUCC-0201703 (referencia)	+	
NUCC-0201704	+	
NUCC-0201705 (referencia)	+	
NUCC-0201909	+	
NUCC-0201910	+	
NUCC-0201911	+	
NUCC-0201912	+	
NUCC-0201913	+	

Tabla 3. Actividad biológica de compuestos representativos

Nombre de Molécula	MYCCAP IC50(uM) ^a	PC12 LC50 ^b	MLM % a los 60 min ^c	Unión de proteínas plasmáticas (ratón)
NUCC-0176242 (referencia)	3.1	9.8		
NUCC-0176245 (referencia)	4.1			
NUCC-0176248 (referencia)	3.4	7.8		
NUCC-0196283 (referencia)	2.3			
NUCC-0196295 (referencia)	12.2			
NUCC-0196312 (referencia)	4.8			
NUCC-0196313 (referencia)	4.2			
NUCC-0196342 (referencia)	3.5		87.4	
NUCC-0196344	6.6			
NUCC-0196348	110.0			
NUCC-0196350 (referencia)	4.3			

ES 3 028 184 T3

NUCC-0196355 (referencia)	11.8			
NUCC-0196357 (referencia)	6.9			
NUCC-0196360	39.6			
NUCC-0196361	3.8	30.7	72.9	> 99.9 %
NUCC-0196362	4.0			
NUCC-0196363	4.0		88.6	
NUCC-0198295 (referencia)	4.6			
NUCC-0198309 (referencia)	4.0		74	
NUCC-0198318 (referencia)	4.3			
NUCC-0198322 (referencia)	6.5			
NUCC-0198359 (referencia)	7.6			
NUCC-0198391	3.4			
NUCC-0198394	7.3			
NUCC-0198398	4.3			
NUCC-0198399	2.5		80.3	
NUCC-0198406 (referencia)	17.5			
NUCC-0198407	7.8			
NUCC-0200558	49.3	31.0		
NUCC-0200739	2.2	19.4	46.4	
NUCC-0200972	5.1	81.0	60.3	> 99.9 %
NUCC-0200973	68.3	29.6		
NUCC-0200974	10.2			
NUCC-0200975	6.1	38.4		
NUCC-0200976 (referencia)	3.9	63.3	21.8	> 99.9 %
NUCC-0201032	1.0	11.0	30.5	> 99.9 %
NUCC-0201038	6.8	18.3		

NUCC-0201039	13.6			
NUCC-0201041	12.6	127.7		
NUCC-0201194	4.2	59.8		
NUCC-0201195	14.9	70.3		
NUCC-0201196	4.5		66.6	
NUCC-0201197	3.4	18.6		
NUCC-0201198	2.6	8.2		
NUCC-0201199	3.0	12.7		
NUCC-0201202	4.0	23.1		
NUCC-0201203	32.4			
NUCC-0201204	23.0			
NUCC-0201205	9.5	36.3		
NUCC-0201206	5.0			
NUCC-0201207	5.7		52.7	
NUCC-0201209 (referencia)	4.4		10.3	
NUCC-0201212	23.7	30.8		
NUCC-0201219	9.5			
NUCC-0201220	4.9	91.6		
NUCC-0201221	1.2			
NUCC-0201223	5.1	40.6	75.8	
NUCC-0201224	1.1	11.6		
NUCC-0201225	19.0	82.6		
NUCC-0201227	4.5	1.0		
NUCC-0201630	15.4	42.3		
NUCC-0201633	4.6	27.3		
NUCC-0201656 (referencia)	5.5	18.0		
NUCC-0201699	24.3			

^a Viabilidad celular de las células MycCap

^b Viabilidad celular de las células PC12

^c % restante del compuesto después de un tratamiento de 60 min con microsomas de hígado de ratón

REFERENCIAS

- 5 [1] Huang M, Weiss WA. 2013. Neuroblastoma and MYNC. Cold Spring Harb Perspect Med 3: a014415.
- [2] Roussel MF, Robinson GW. 2013. Role of MYC in medulloblastoma. Cold Spring Harb Perspect Med 3: a014308.

[3] Gabay M, Li Y, Felsher DW. 2014. MYC activation is a hall mark of cancer initiation and maintenance. Cold Spring Harb Perspect Med doi: 10.1101/cshperspect.a014241.

[4] Schmitz R, Ceribelli M, et. al. 2014. Oncogenic mechanisms in Burkitt lymphoma. Cold Spring Harb Perspect Med 4: a014282.

5 [5] Michael R. McKeown and James E. Bradner, Cold Spring Harb Perspect Med 2014;4:a014266

[6] Soucek L, Whitfield JR, et. al. 2013. Inhibition of MYC family proteins eradicates KRas-driven lung cancer in mice. Genes Dev 27: 504-513.

[7] S. Fletcher, E.V. Prochownik, Small-molecule inhibitors of the MYC oncoprotein, Biochim. Biophys. Acta (2014).

10 Ejemplo 2 - Ensayos biológicos

Ensayo de proliferación (Figura 11). La estirpe celular de cáncer de próstata PC3 con alto nivel de Myc y la estirpe celular tumoral de feocromocitoma PC12 con proteína Max no funcional, que no depende del complejo Myc-Max, se sometieron a fases de ATCC. Las células se sembraron en una placa de 96 pocillos a 1000 células por pocillo, y al día siguiente se agregó a las células el inhibidor de Myc 361 en varias concentraciones. Después de 3 días de tratamiento, se volvió a agregar medio fresco con 361 y se midió la viabilidad celular mediante el ensayo MTS al día 5 después del tratamiento. (Véase Figura 11).

Ensayo indicador de luciferasa de MYC E-box (Figura 12). Las células MycCap que expresan luciferasa de manera estable con el promotor de CMV (MycCap-luc) o el indicador de luciferasa de c-Myc E-box (MycCap Ebox-luc) se sembraron a 10000 células por pocillo en una placa de pared blanca de 96 pocillos. Al día siguiente se trataron diluciones seriadas de 361. A las 4 horas de tratamiento, se determinó la señal de luminiscencia inmediatamente después de agregar 150 µg/ml de Luciferina al pocillo. (Véase Figura 12).

Ensayo de Desplazamiento Térmico Celular (CETSA) (Figura 13). Las células PC3 con 70 a 80 % de confluencia en placa de cultivo de 15 cm se trataron con 6 µM de 361 o vehículo (DMSO) durante 30 min. Las células se recolectaron y lavaron una vez con PBS, luego se suspendieron en 1 mL de PBS suplementado con inhibidores de proteinasa y fosfatasa. El PBS contenía 6 µM de 361 o vehículo (DMSO) de acuerdo con lo anterior en esta etapa. La suspensión celular se distribuyó en siete a diez tubos de PCR de 0.2 ml con un volumen de 100 µl (aproximadamente 1 millón de células) y a cada tubo se le asignó un punto de temperatura. Las muestras se calentaron a sus temperaturas designadas durante 2 min en un termociclador AB de 96 pocillos. Inmediatamente después de calentar, se retiraron e incubaron los tubos a temperatura ambiente durante 3 min. Después de esta incubación de 3 min, se congeló inmediatamente en nitrógeno líquido y se almacenó a -80 °C. Para las células de lisis, se realizaron tres ciclos de congelación y descongelación en LN. Los tubos se agitan en vórtice brevemente después de cada descongelación. Se recolectó la lisis celular y los desechos celulares junto con las proteínas precipitadas y agregadas se eliminaron mediante centrifugación de muestras a 20,000 g durante 20 min a 4 °C. Las muestras de lisis celular se hirvieron durante 5 min a 90 °C después de agregar tampón de carga y estuvieron listas para el análisis de transferencia de Western. El anticuerpo c-Myc es de Abeam (Ab32072). Los datos se generaron a partir de tres experimentos independientes y la intensidad de la proteína c-Myc se cuantificó a través de ImageJ. (Véase Figura 13).

Análisis de perfiles de expresión génica (Figura 14). Las células PC3 se trataron con 10 µM de Min9-S1 durante 24 horas. El ARNm se extrajo utilizando el mini kit RNAeasy Plus (Qiagen, Cat. 74134). El perfil de expresión génica se analizó utilizando HTA 2.0 de Affymetrix. GSEA de cuatro conjuntos de firmas génicas dependientes de Myc (Zeller et al., 2003; Schuhmacher et al., 2001; Kim et al., 2006; Schlosser et al., 2005) en los perfiles transcripcionales de PC3 tratados con Min9-S1 o vehículo (VEH) muestra una fuerte correlación con la regulación a la baja de la expresión por el tratamiento con Min9-S1. Los conjuntos de genes suprimidos en las células PC3 tratadas con Min9-S1 que incluyen el número de genes en cada conjunto (n), la puntuación de enriquecimiento normalizado (NES) y la prueba de significación estadística (valor q de FDR) se enumeraron en la tabla. (Véase Figura 14).

Modelo de aloinjerto de FVB de MycCap (Figura 15). Los ratones FVB se inocularon con 1×10^6 de células MycCap en 100 µl de matrigel por vía subcutánea en ambos flancos de los ratones. Cuando el tamaño del tumor alcanzó un tamaño promedio de 150 mm³, los ratones se asignaron aleatoriamente en base al volumen tumoral a 2 grupos. A los ratones se les administró 50 mg/kg de 361 o vehículo (Veh) dos veces al día por vía intraperitoneal durante dos días. El tratamiento se suspendió durante 10 días y se inició el tratamiento con una dosis inferior de 70 mg/kg diarios durante otros 9 días. El tamaño del tumor se midió dos veces por semana durante el experimento. (Véase Figura 15).

Combinación de inhibidor de Myc 361 con inmunoterapia (Figura 16). El modelo de aloinjerto de FVB de MycCap se trató con 361 (50 mg/kg) durante dos días, seguido de dos días de anticuerpo anti-PD-1 (100 µg/día), y mantuvo este ciclo de tratamiento de 4 días durante 4 ciclos. (Véase Figura 16).

Tratamiento de combinación de inhibidor de Myc con Ara-C en modelo de xenoinjerto de AML (Figura 17). Los ratones CB17 SCID se inocularon con células MV411 a la densidad de 5×10^6 suspendidas en PBS y matrigel (1:1). Los ratones se aleatorizaron en base al volumen tumoral en 6 grupos diferentes después de que el tumor alcanzara ~200 a 500 mm³. Los ratones se trataron con vehículo, NU031, NU975 solo o en combinación con citarabina (Ara-C). El tratamiento de combinación muestra diferencias significativas en comparación con el grupo control. (Véase Figura 17).

Perfil del NCI60 - Cribado de dosis única de célula del NCI 60

Descripción general. A principios de 2007, todos los compuestos sometidos al cribado de células NCI 60 se prueban inicialmente con una sola dosis alta (10-5 M) en el panel completo de células NCI 60. Solo los compuestos que satisfagan los criterios de inhibición de umbral predeterminados en un número mínimo de estirpes celulares progresarán al ensayo completo de 5 dosis. Se seleccionaron los criterios de inhibición del umbral para la progresión al cribado de 5 dosis para capturar de manera eficiente compuestos con actividad antiproliferativa en base a un análisis cuidadoso de los datos históricos de cribado de DTP. Los criterios de umbral se pueden actualizar a medida que se disponga de datos adicionales.

Interpretación de los datos de una dosis. Los datos de una dosis se informarán como un gráfico medio del porcentaje de crecimiento de las células tratadas y serán similares en apariencia a los gráficos medios del ensayo de 5 dosis. El número reportado para el ensayo de una dosis es el crecimiento en relación con el control sin fármaco y en relación con el número de células en el tiempo cero. Esto permite la detección de tanto la inhibición del crecimiento (valores entre 0 y 100) como la letalidad (valores menores de 0). Esto es lo mismo que para el ensayo de 5 dosis, que se describe a continuación. Por ejemplo, un valor de 100 significa que no hay inhibición del crecimiento. Un valor de 40 significaría un 60 % de inhibición del crecimiento. Un valor de 0 significa que no hay crecimiento neto en el transcurso del experimento. Un valor de -40 significaría un 40 % de letalidad. Un valor de -100 significa que todas las células están muertas. La información del gráfico de medias de una dosis está disponible para el análisis COMPARE.

Cribado de cinco dosis de células NCI 60 (Figura 18, Figura 19 y Figura 20). Los compuestos que exhiben una inhibición significativa del crecimiento en el cribado de una dosis se evalúan en comparación con el panel de células 60 en cinco niveles de concentración.

Las estirpes celulares tumorales humanas del panel de cribado de cáncer se cultivan en medio RPMI 1640 que contiene un suero fetal bovino al 5 % y L-glutamina 2 mM. Para un experimento de cribado típico, las células se inoculan en placas de microtitulación de 96 pocillos en 100 µL a densidades de siembra que varían desde 5,000 hasta 40,000 células/pocillo, dependiendo del tiempo de duplicación de las estirpes celulares individuales. Después de la inoculación celular, las placas de microtitulación se incuban a 37 °C, CO₂ al 5 %, de aire al 95 % y humedad relativa al 100 % durante 24 horas antes de la adición de fármacos experimentales.

Después de 24 h, dos placas de cada estirpe celular se fijan *in situ* con TCA, para representar una medida de la población celular de cada estirpe celular en el momento de la adición del fármaco (Tz). Los fármacos experimentales se solubilizan en sulfóxido de dimetilo a 400 veces la concentración máxima de prueba final deseada y se almacenan congelados antes de uso. En el momento de la adición del fármaco, se descongela una alícuota de concentrado congelado y se diluye hasta dos veces la concentración máxima final de prueba deseada con un medio completo que contiene 50 µg/ml de gentamicina. Se realizan diluciones seriadas adicionales de cuatro, 10 veces o ½ log para proporcionar un total de cinco concentraciones de fármaco más el control. Se agregan alícuotas de 100 µl de estas diferentes diluciones de fármaco a los pocillos de microtitulación apropiados que ya contienen 100 µl de medio, lo que da como resultado las concentraciones de fármaco finales requeridas.

Después de la adición del fármaco, las placas se incuban durante 48 h adicionales a 37 °C, CO₂ al 5 %, aire al 95 % y humedad relativa al 100 %. Para las células adherentes, el ensayo se finaliza con la adición de TCA frío. Las células se fijan *in situ* mediante la adición suave de 50 µl de TCA frío al 50 % (p/v) (concentración final, TCA al 10 %) y se incuban durante 60 minutos a 4 °C. El sobrenadante se desecha y las placas se lavan cinco veces con agua del grifo y se secan al aire. Se agrega a cada pocillo una solución de sulfododamina B (SRB) (100 µl) al 0.4 % (p/v) en ácido acético al 1 %, y las placas se incuban durante 10 minutos a temperatura ambiente. Después de la tinción, el tinte no unido se elimina al lavar cinco veces con ácido acético al 1 % y las placas se secan al aire. Posteriormente, la tinción unida se solubiliza con una base de trizma 10 mM y la absorbancia se lee en un lector de placas automatizado a una longitud de onda de 515 nm. Para las células en suspensión, la metodología es la misma, excepto que el ensayo se termina al fijar las células sedimentadas en el fondo de los pocillos al agregar gentilmente 50 µl de TCA al 80 % (concentración final, TCA al 16 %). Utilizando las siete mediciones de absorbancia [tiempo cero, (Tz), crecimiento de control, (C) y crecimiento de prueba en presencia de fármaco en los cinco niveles de concentración (Ti)], se calcula el crecimiento porcentual en cada uno de los niveles de concentración de fármaco. El porcentaje de inhibición del crecimiento se calcula de la siguiente manera:

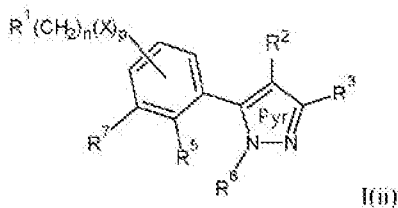
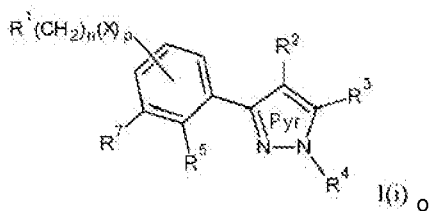
$$[(Ti - Tz) / (C - Tz)] \times 100 \text{ para concentraciones para las que } Ti \geq Tz$$

$[(Ti-Tz)/Tz] \times 100$ para concentraciones para las que $Ti < Tz$.

- Se calculan tres parámetros de respuesta de dosis para cada agente experimental. La inhibición del crecimiento del 50 % (GI50) se calcula a partir de $[(Ti-Tz)/(C-Tz)] \times 100 = 50$, que es la concentración del fármaco que da lugar a una reducción del 50 % en el aumento neto de proteínas (medido por la tinción SRB) en las células control durante la incubación del fármaco. La concentración del fármaco que resulta en la inhibición total del crecimiento (TGI) se calcula a partir de $Ti = Tz$. La LC50 (concentración del fármaco que resulta en una reducción del 50 % en la proteína medida al final del tratamiento de fármaco en comparación con la del principio) que indica una pérdida neta de células después del tratamiento se calcula a partir de $[(Ti-Tz)/Tz] \times 100 = -50$. Los valores se calculan para cada uno de estos tres parámetros si se alcanza el nivel de actividad; sin embargo, si no se alcanza o se supera el efecto, el valor de ese parámetro se expresa como mayor o menor que la concentración máxima o mínima probada. Los resultados se muestran en la Figura 18, la Figura 19 y la Figura 20.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene una fórmula I(i) o I(ii):



5 en la que

R¹ es hidrógeno o R¹ es un grupo arilo, un grupo bencilo, un grupo heteroarilo, un grupo cicloalquilo o un grupo cicloheteroalquilo, opcionalmente R¹ se sustituye en una o más posiciones con uno o más de alquilo, alcoxi, haloalquilo, haloalcoxi, arilo, hidroxilo, halo, ciano, amido, hidrazonilo, carbonilo, carboxilo y alcoxycarbonilo;

n es 0, 1, o 2;

10 p es 0 o 1;

X es O o NH, o R¹(CH₂)_n(X)_p- es N-piperazinilo opcionalmente N-sustituido con alquilo;

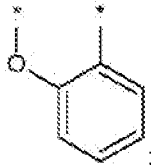
R² es hidrógeno o halo;

R³ es alquilo, alcoxi, haloalquilo, haloalcoxi, arilo, bencilo, hidroxilo, halo, amido, hidrazonilo, carboxilo y alcoxycarbonilo;

15 R⁴ es hidrógeno, amino, alquilo o R⁴ es arilo o bencilo; R⁴ opcionalmente se sustituye en una o más posiciones con uno o más de alquilo, alcoxi, haloalquilo, haloalcoxi, arilo, hidroxilo, halo, ciano, amido, hidrazonilo, carbonilo, carboxilo, alcoxycarbonilo, ariloxi y alquilariloxi;

R⁵ es alquilo, alcoxi, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxilo o halo;

20 R⁶ es hidrógeno, amino, alquilo o R⁶ es arilo o bencilo; R⁶ opcionalmente se sustituye en una o más posiciones con uno o más de alquilo, alcoxi, haloalquilo, haloalcoxi, arilo, hidroxilo, halo, ciano, amido, hidrazonilo, carbonilo, carboxilo, alcoxycarbonilo, ariloxi y alquilariloxi, o R⁶ y R⁵ juntos forman una estructura de anillo que

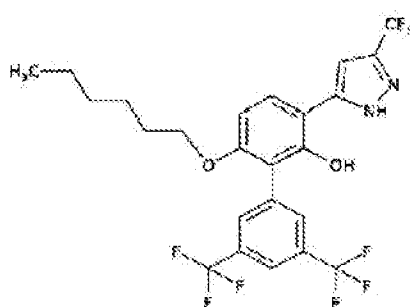
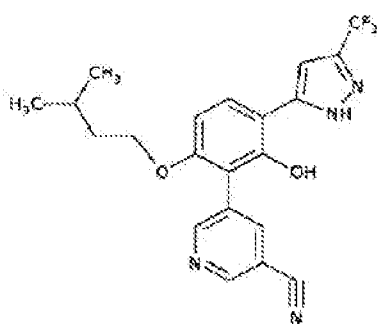
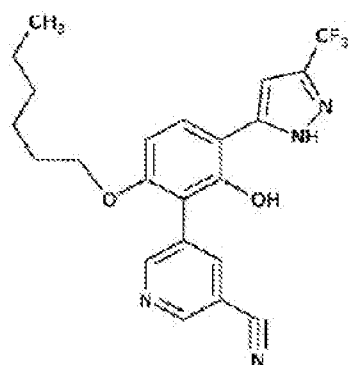
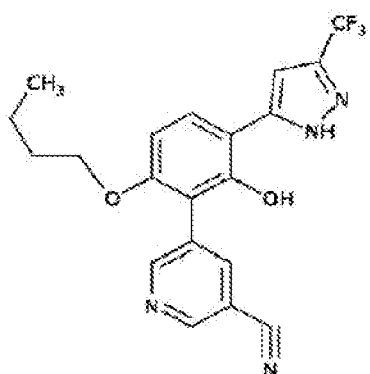
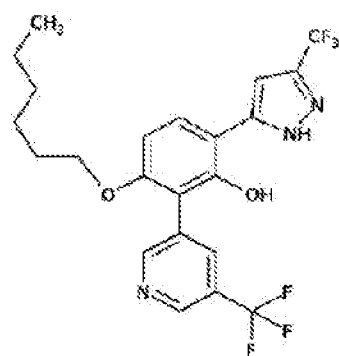
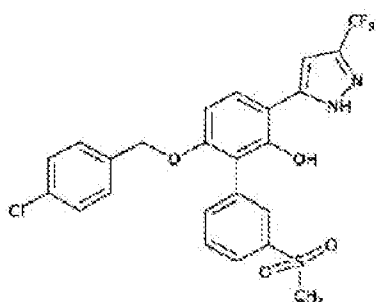
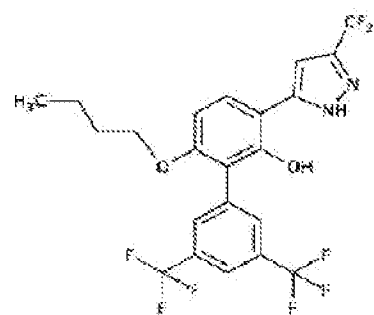
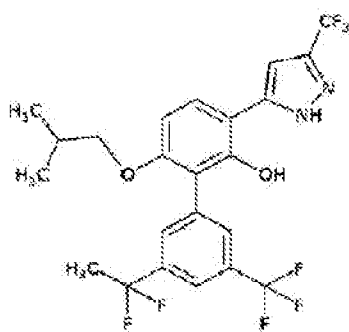


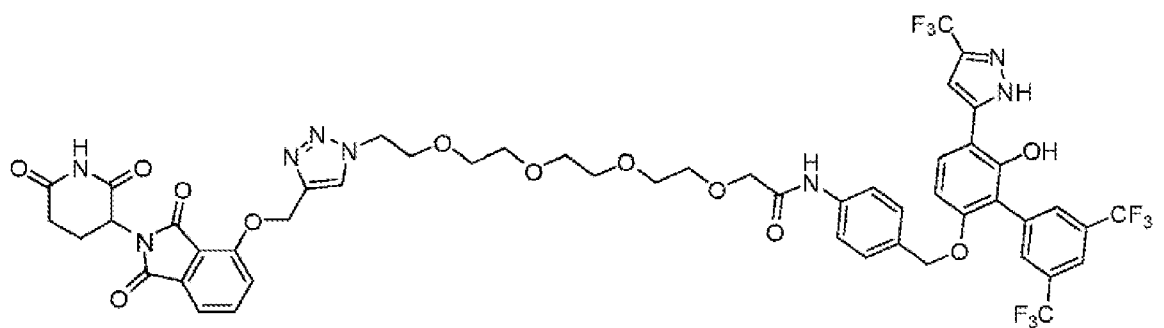
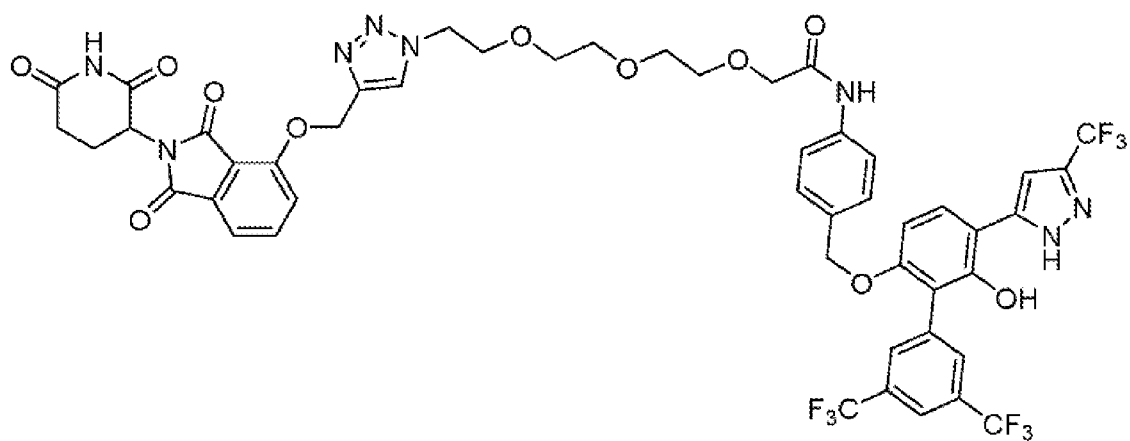
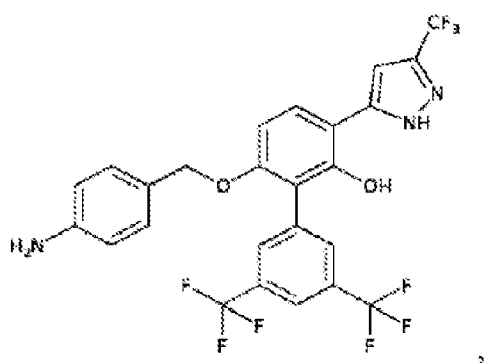
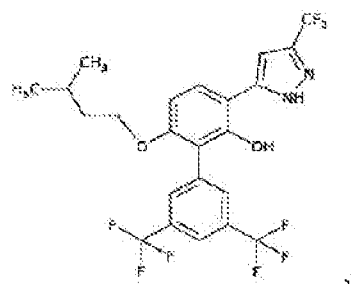
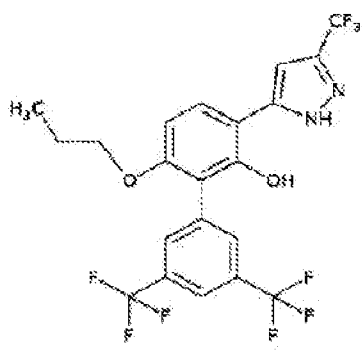
tiene una fórmula

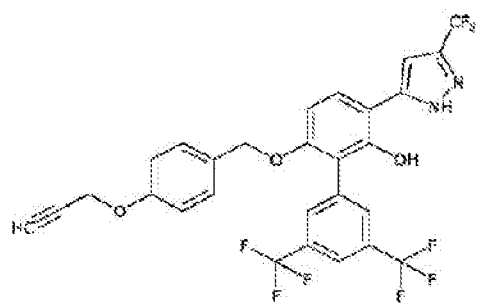
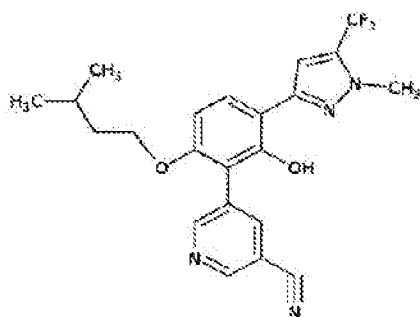
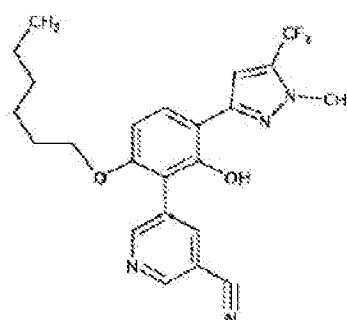
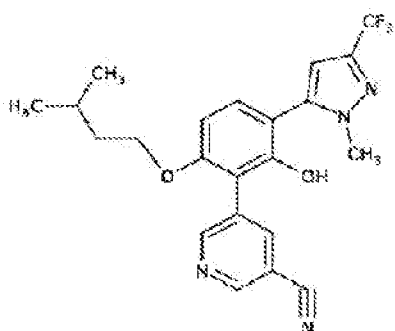
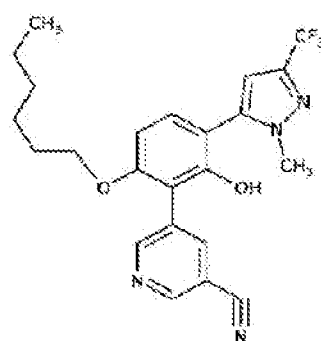
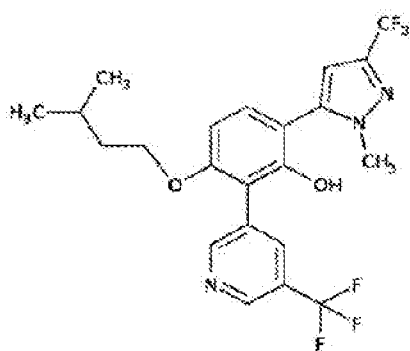
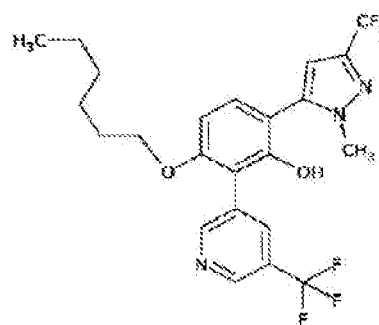
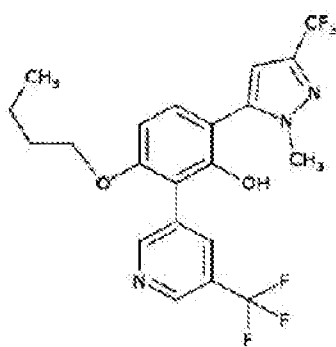
25 R⁷ es halo, o R⁷ es un grupo alquilo, un grupo arilo, un grupo bencilo, un grupo heteroarilo, un grupo cicloalquilo o un grupo cicloheteroalquilo, opcionalmente R⁷ se sustituye en una o más posiciones con uno o más de alquilo, alcoxi, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxilo, halo, ciano, amido, hidrazonilo, carbonilo, carboxilo y alcoxycarbonilo;

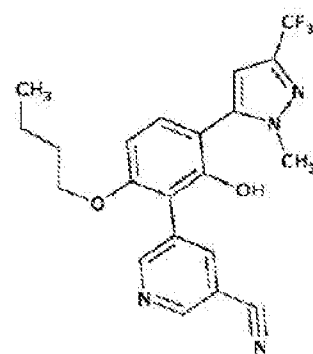
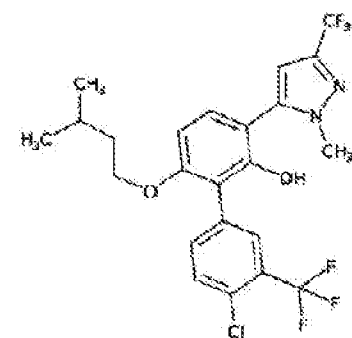
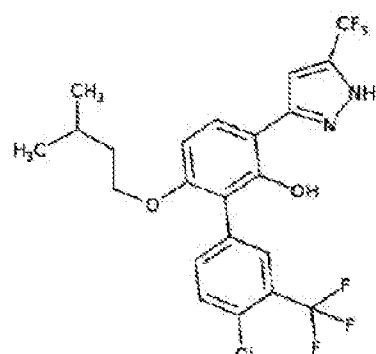
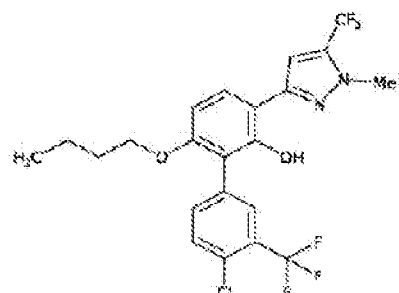
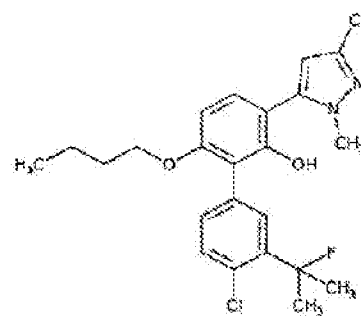
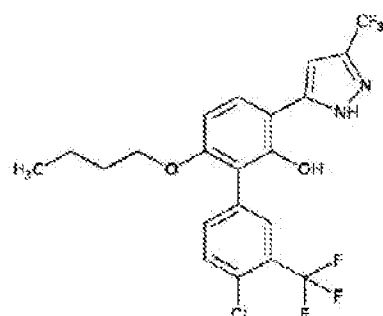
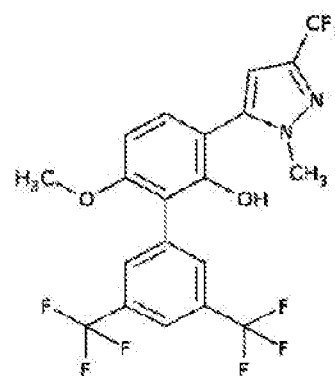
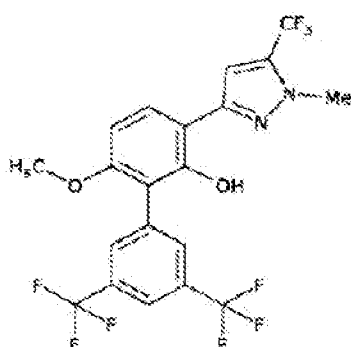
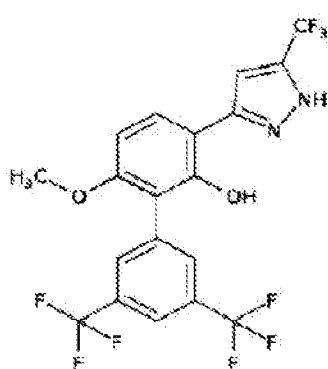
con la condición de que si R¹(CH₂)_n(X)_p- es hidrógeno, hidroxilo o alquilo y R⁵ es hidroxilo, entonces al menos uno de R² y R³ no es hidrógeno;

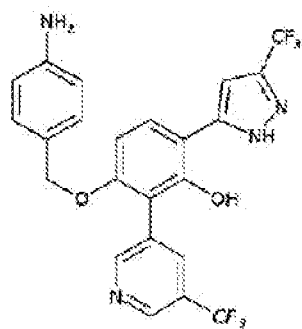
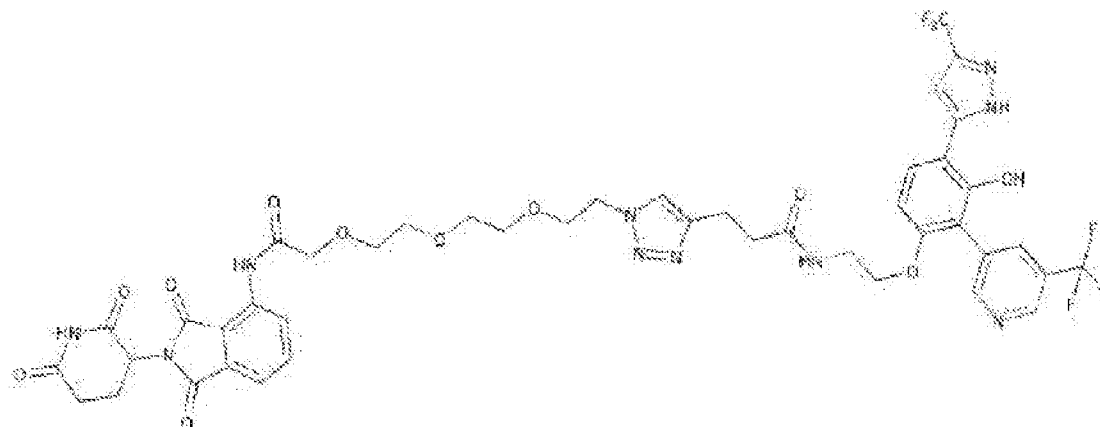
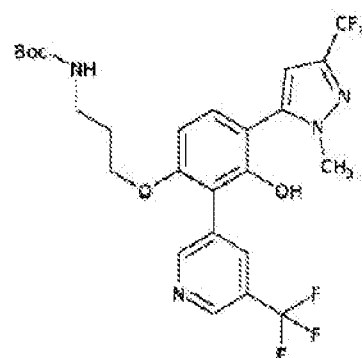
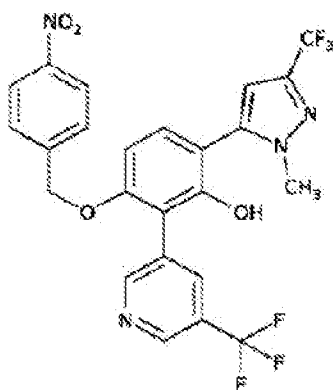
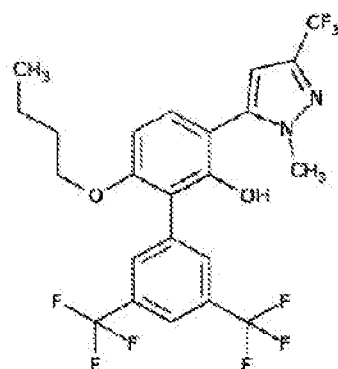
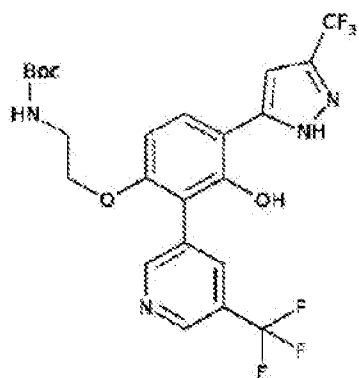
o un compuesto seleccionado del grupo que consiste en











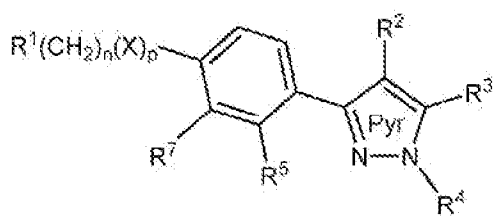
y

- 5 2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que al menos uno de R^2 y R^7 es un grupo arilo, un grupo bencilo, un grupo heteroarilo, un grupo cicloalquilo o un grupo cicloheteroalquilo, y R^2 y R^7 opcionalmente se sustituyen en una o más posiciones con uno o más de alquilo, alcoxi, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxilo, halo, ciano, amido, hidrazonilo, carbonilo, carboxilo y alcocarbonilo.
3. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R^2 es hidrógeno; o en el que R^7 es hidrógeno.

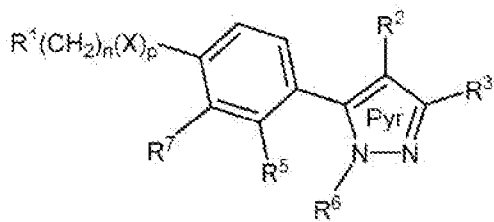
4. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R^2 es un grupo arilo, un grupo bencilo, un grupo heteroarilo, un grupo cicloalquilo o un grupo cicloheteroalquilo, y R^2 opcionalmente se sustituye en una o más posiciones con uno o más de alquilo, alcoxi, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxilo, halo, ciano, amido, hidrazonilo, carbonilo, carboxilo y alcóxicarbonilo; y en el que R^7 es hidrógeno.

5. El compuesto de la reivindicación 1, en el que m es 0 y R^2 es hidrógeno; y en el que R^7 es un grupo arilo, un grupo bencilo, un grupo heteroarilo, un grupo cicloalquilo o un grupo cicloheteroalquilo, y R^7 opcionalmente se sustituye en una o más posiciones con uno o más de alquilo, alcoxi, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxilo, halo, ciano, amido, hidrazonilo, carbonilo, carboxilo y alcóxicarbonilo.

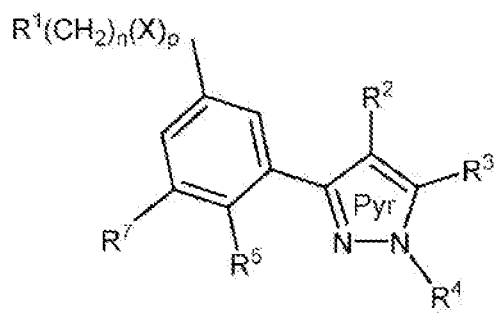
6. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene una fórmula seleccionada de Ia(i), Ia(ii), Ib(i), Ib(ii), Ic(i), y Ic(ii):



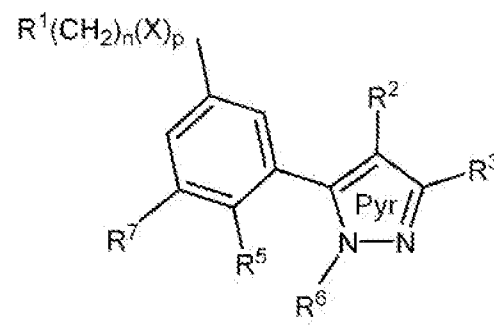
Ia(i),



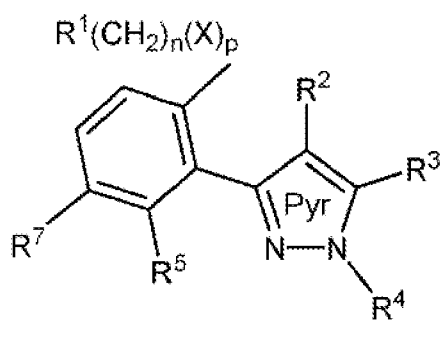
Ia(ii),



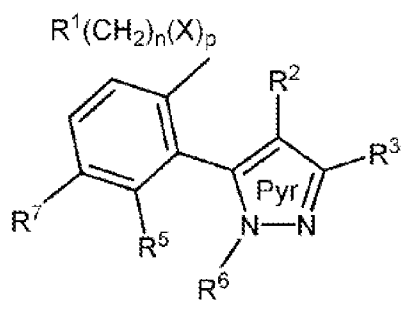
Ib(i),



Ib(ii),



Ic(i),



Ic(ii).

7. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la reivindicación 1, y un portador, excipiente o diluyente farmacéutico adecuado.

8. La composición como se define en la reivindicación 7 para uso en un método para tratar el cáncer.

Figura 1

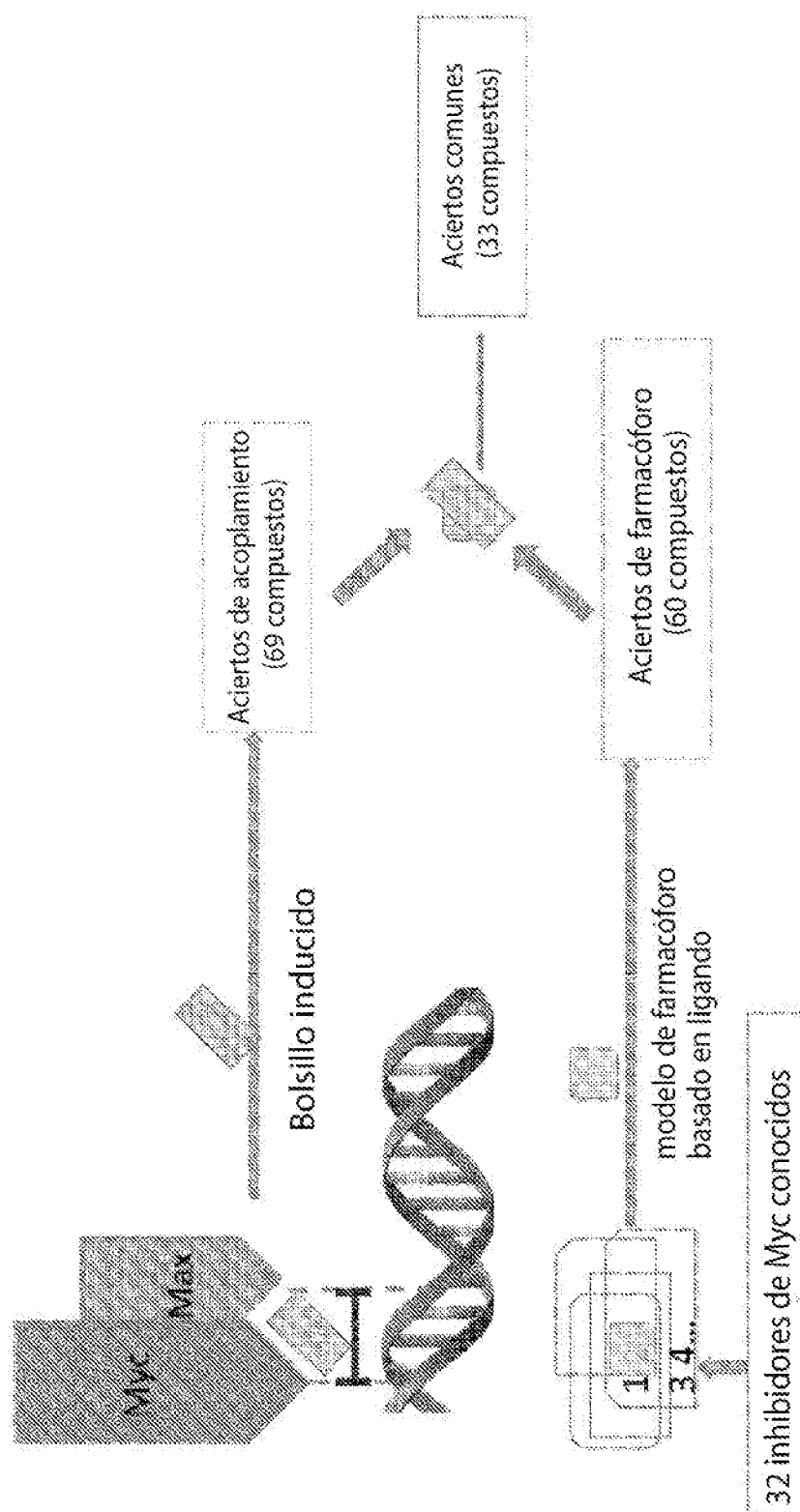


Figura 2

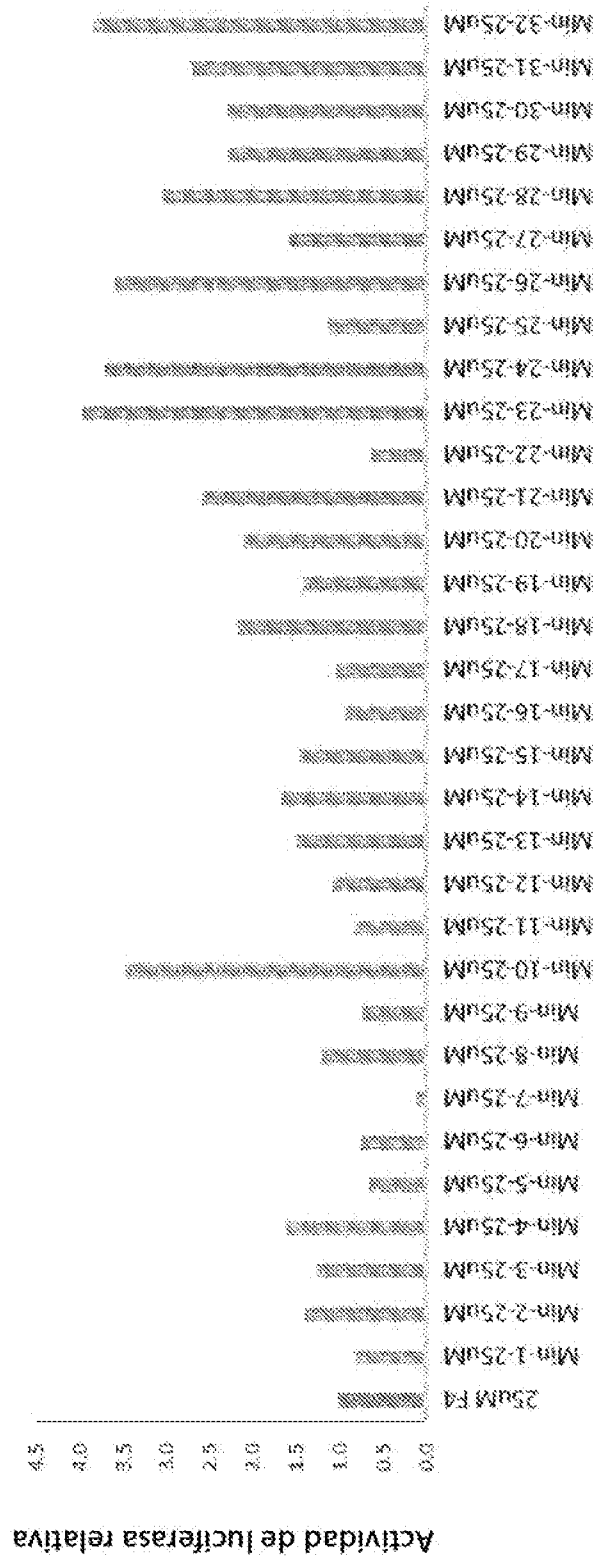


Figura 3

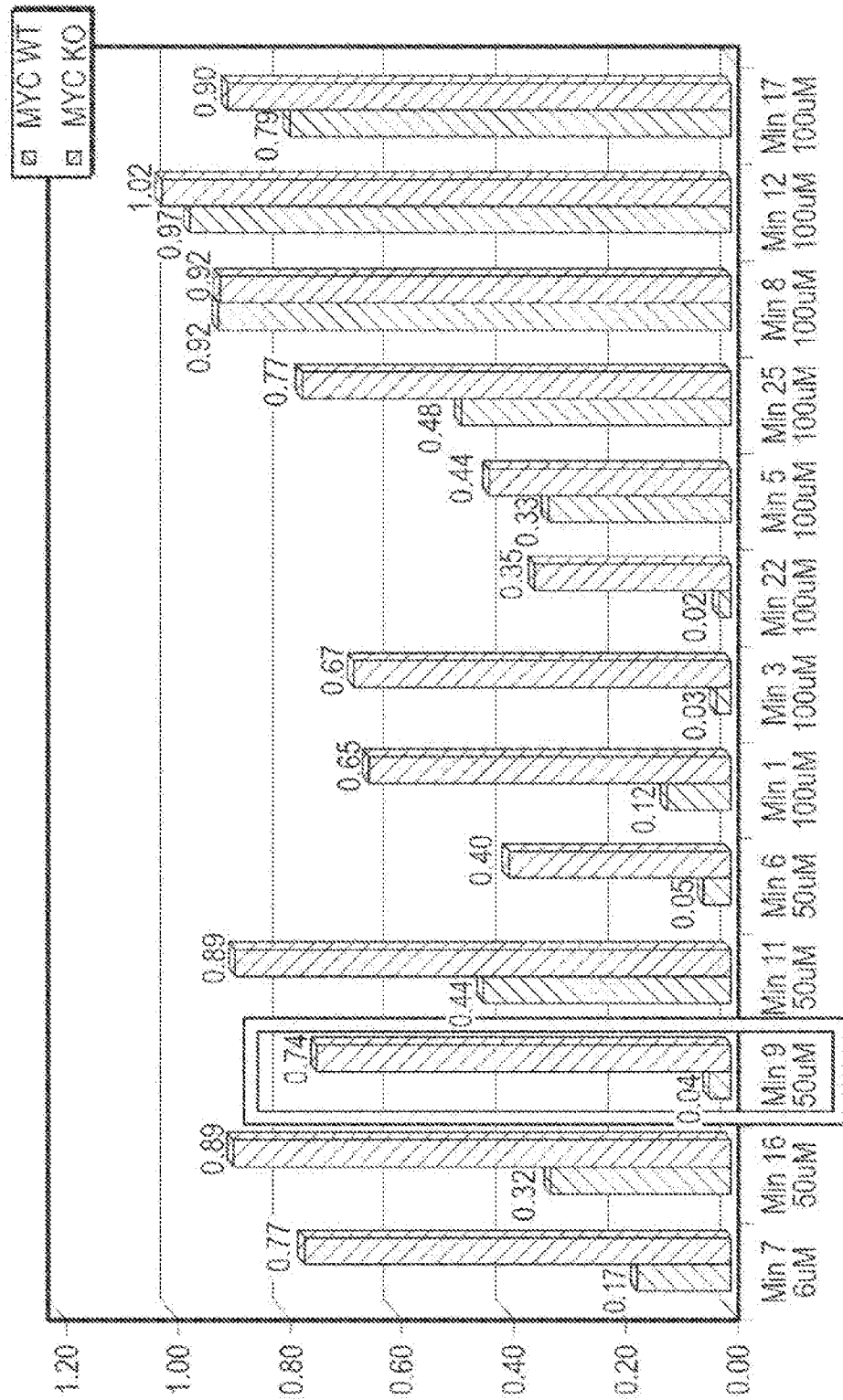


Figura 4
Viabilidad celular después de tratamiento de Min9

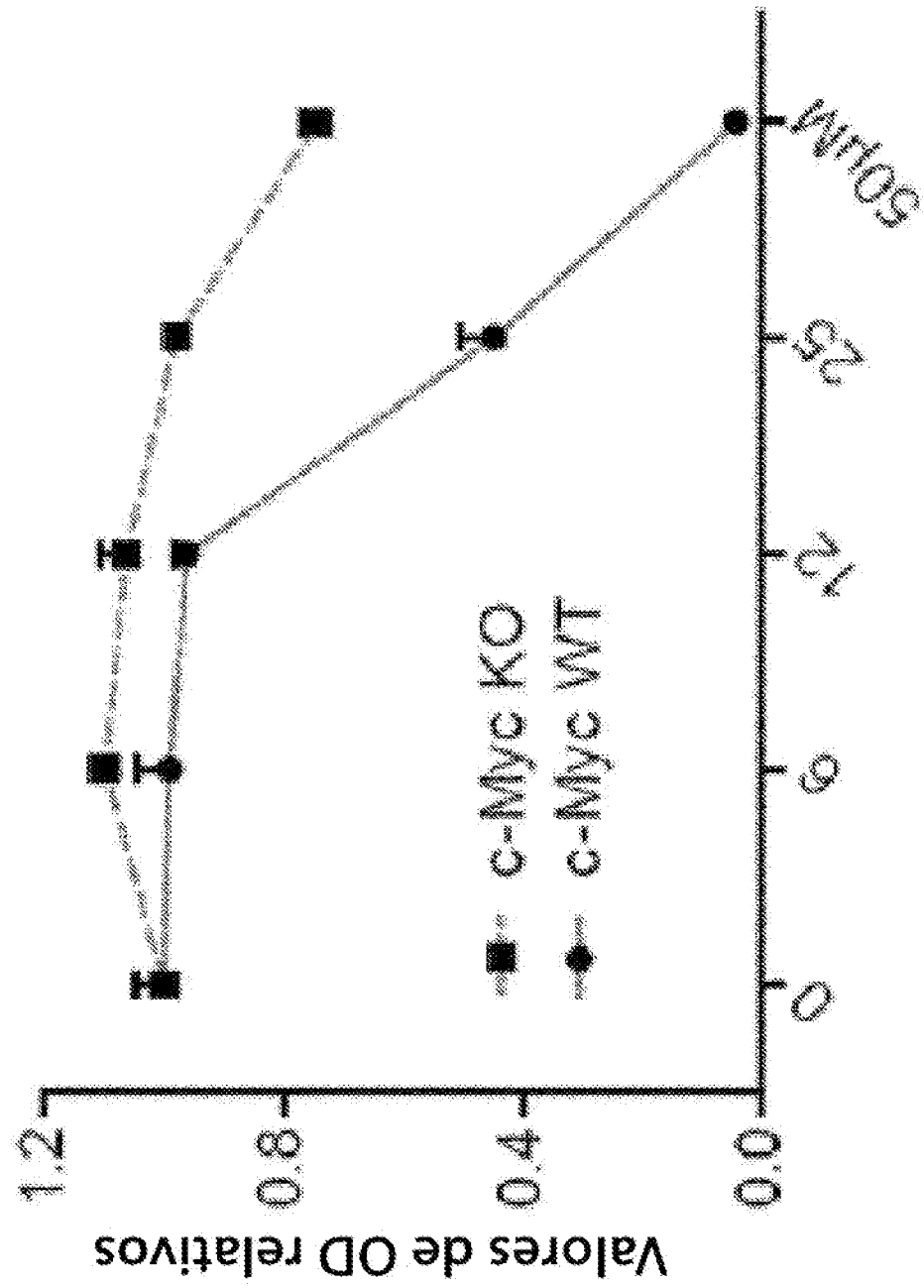


Figura 5

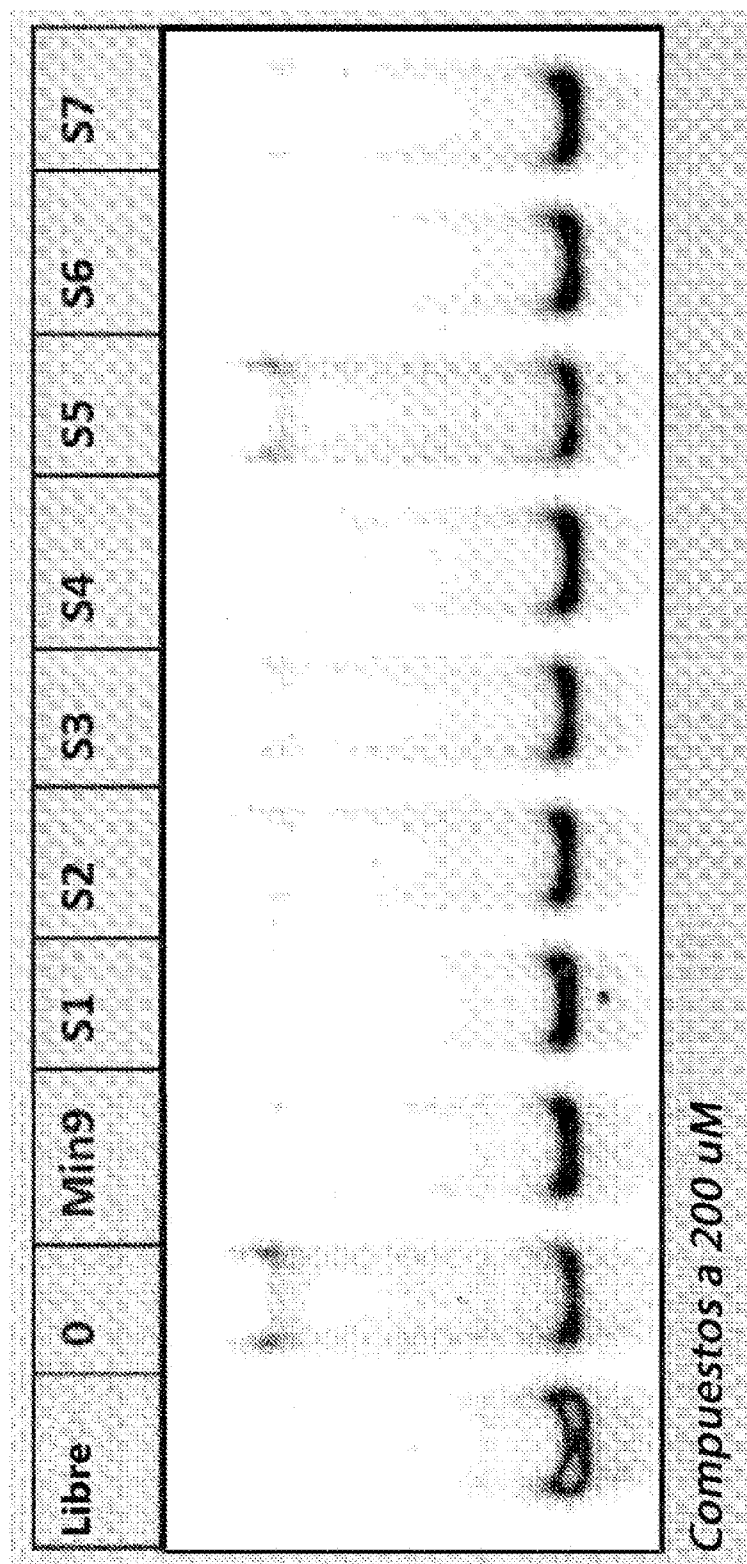


Figura 6

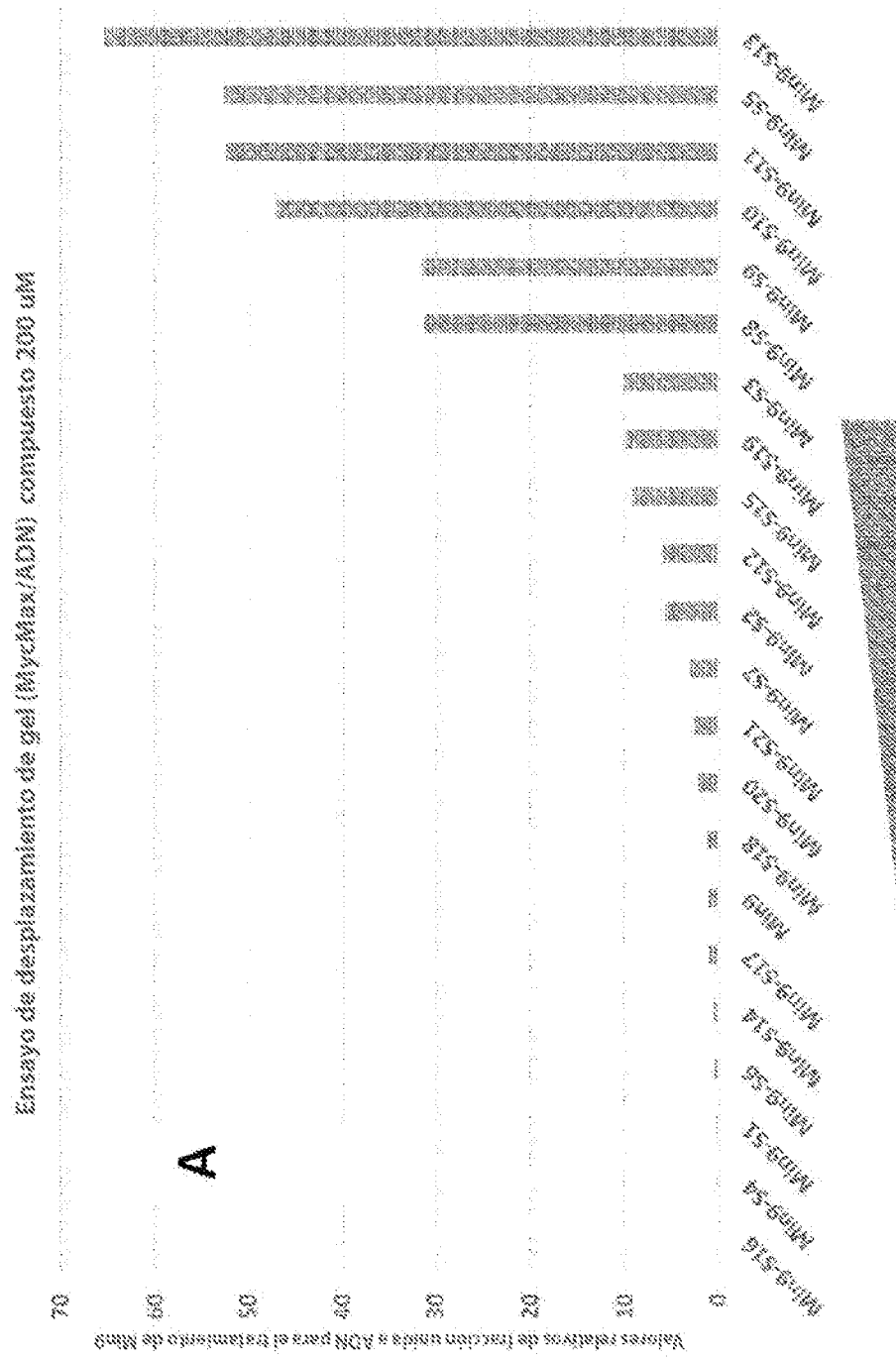


Figura 7

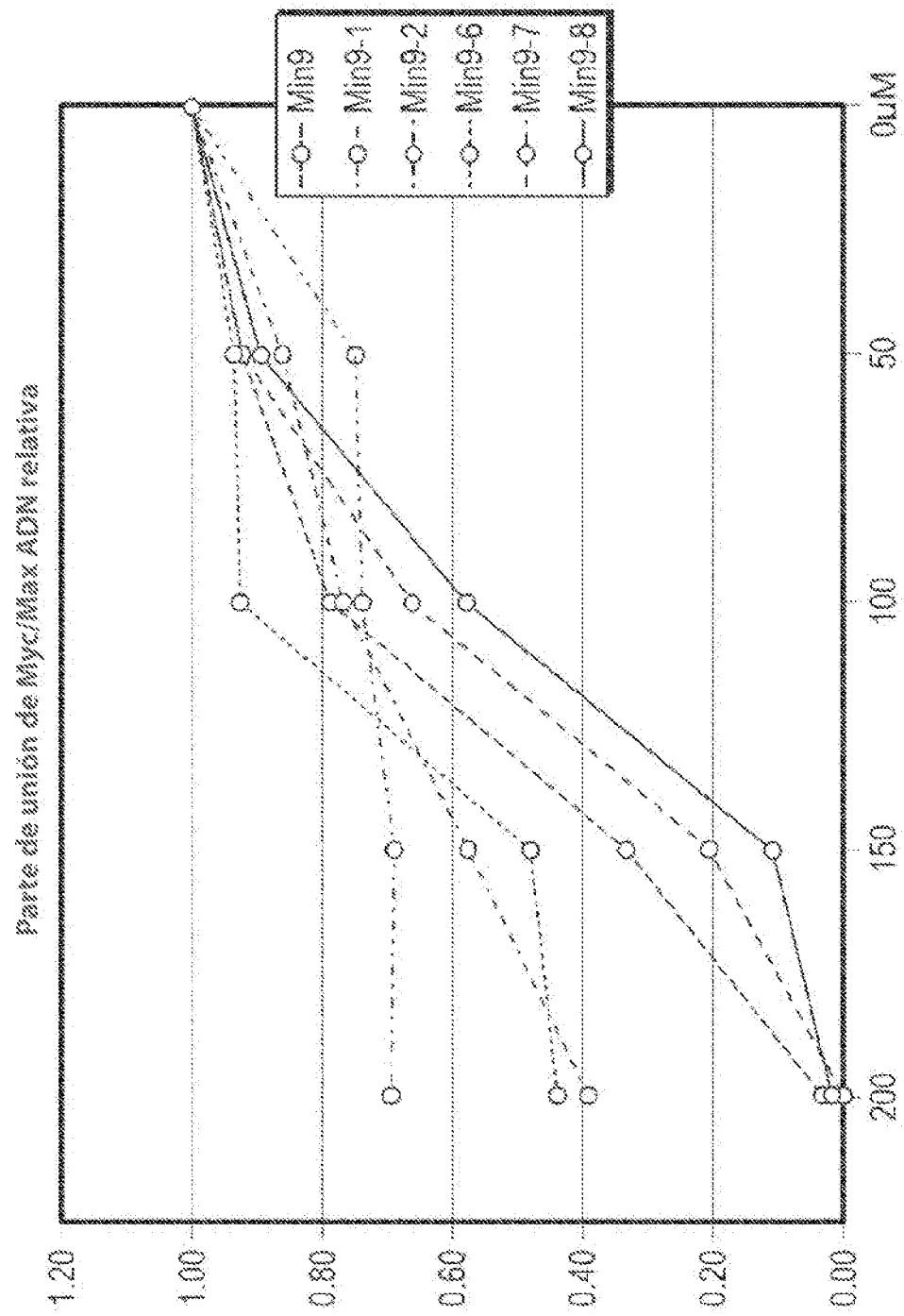


Figura 8

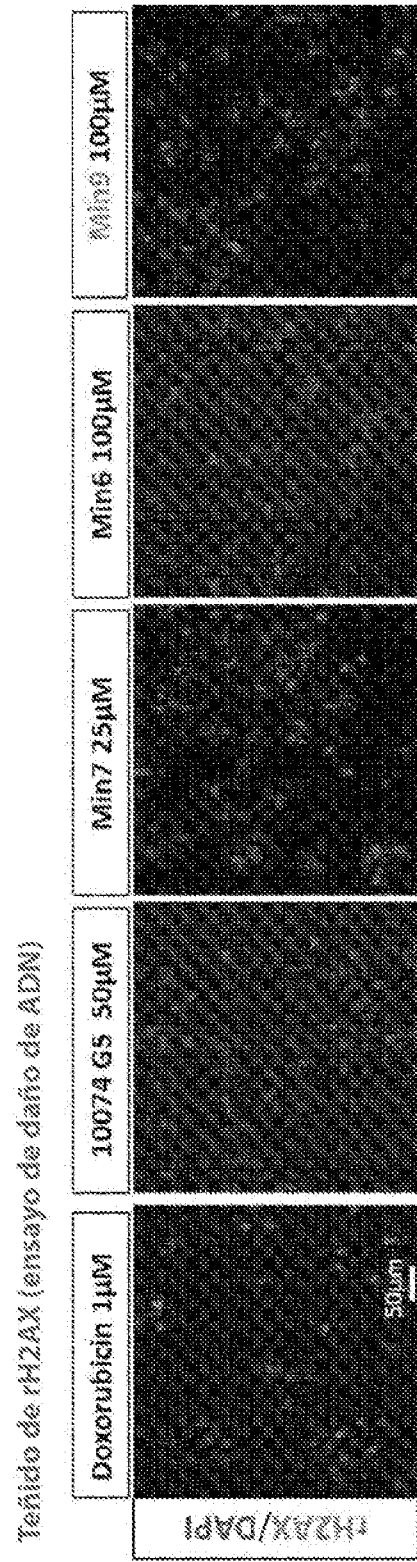


Figura 9

Metabolismo in vitro

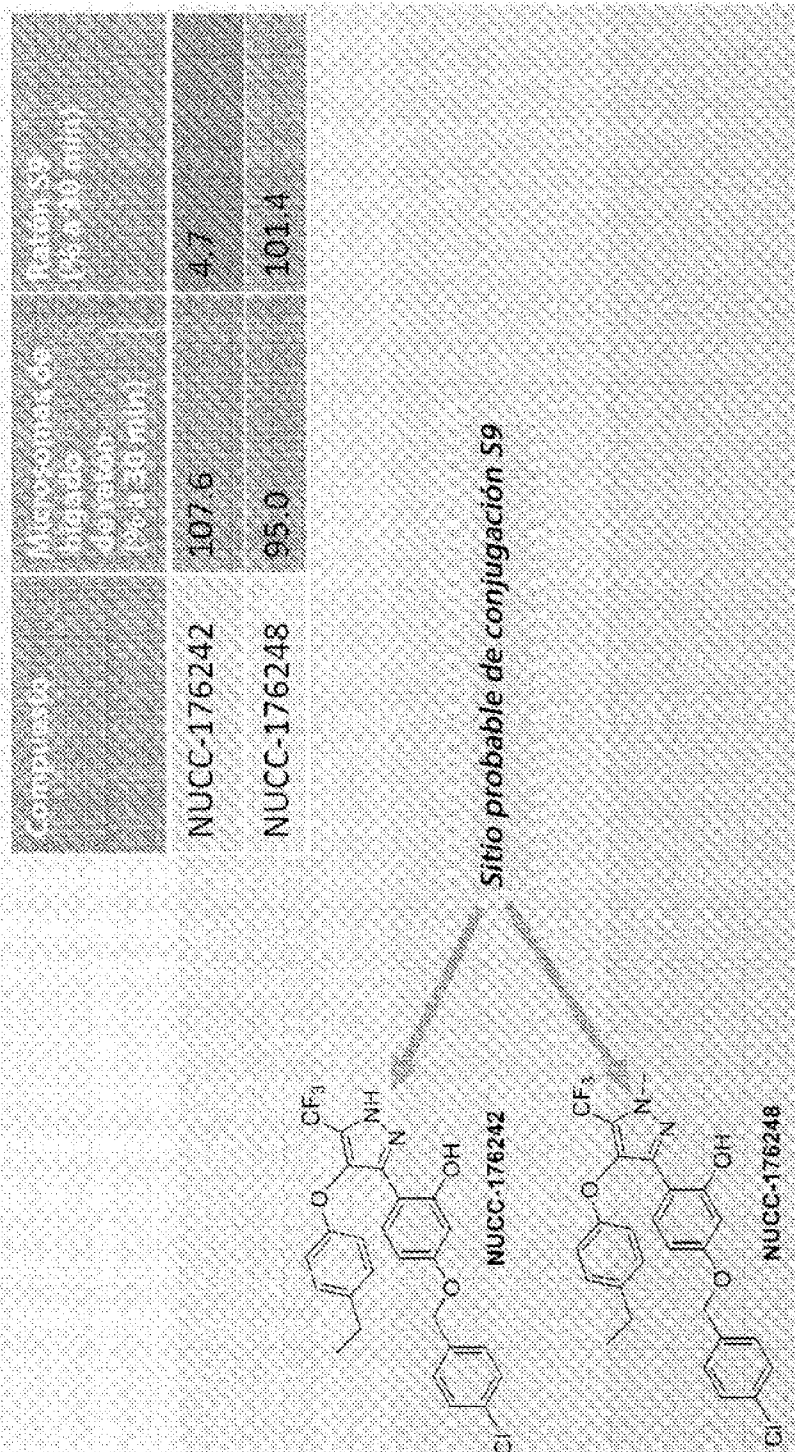


Figura 10

PK exploratorio

La estabilidad metabólica in vitro se correlaciona con PK in vivo

PK de raza

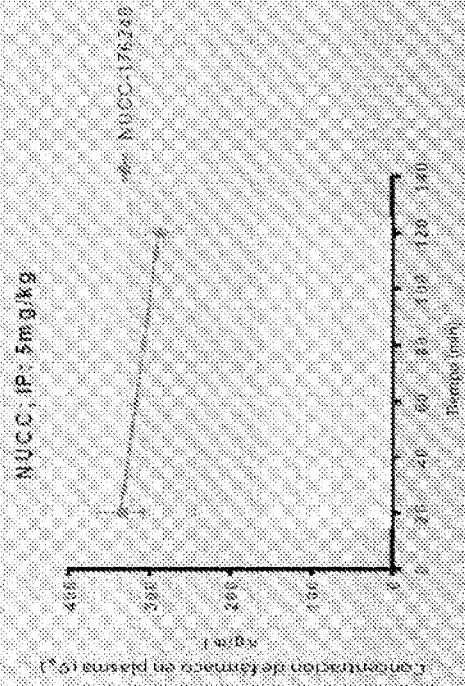
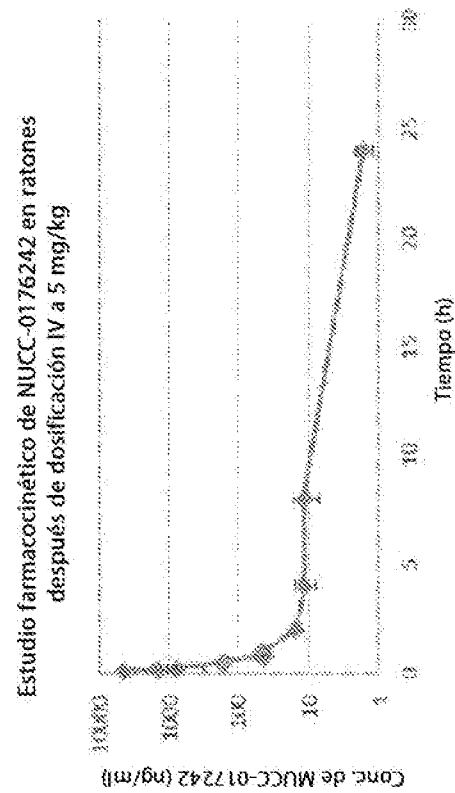


Figura 11

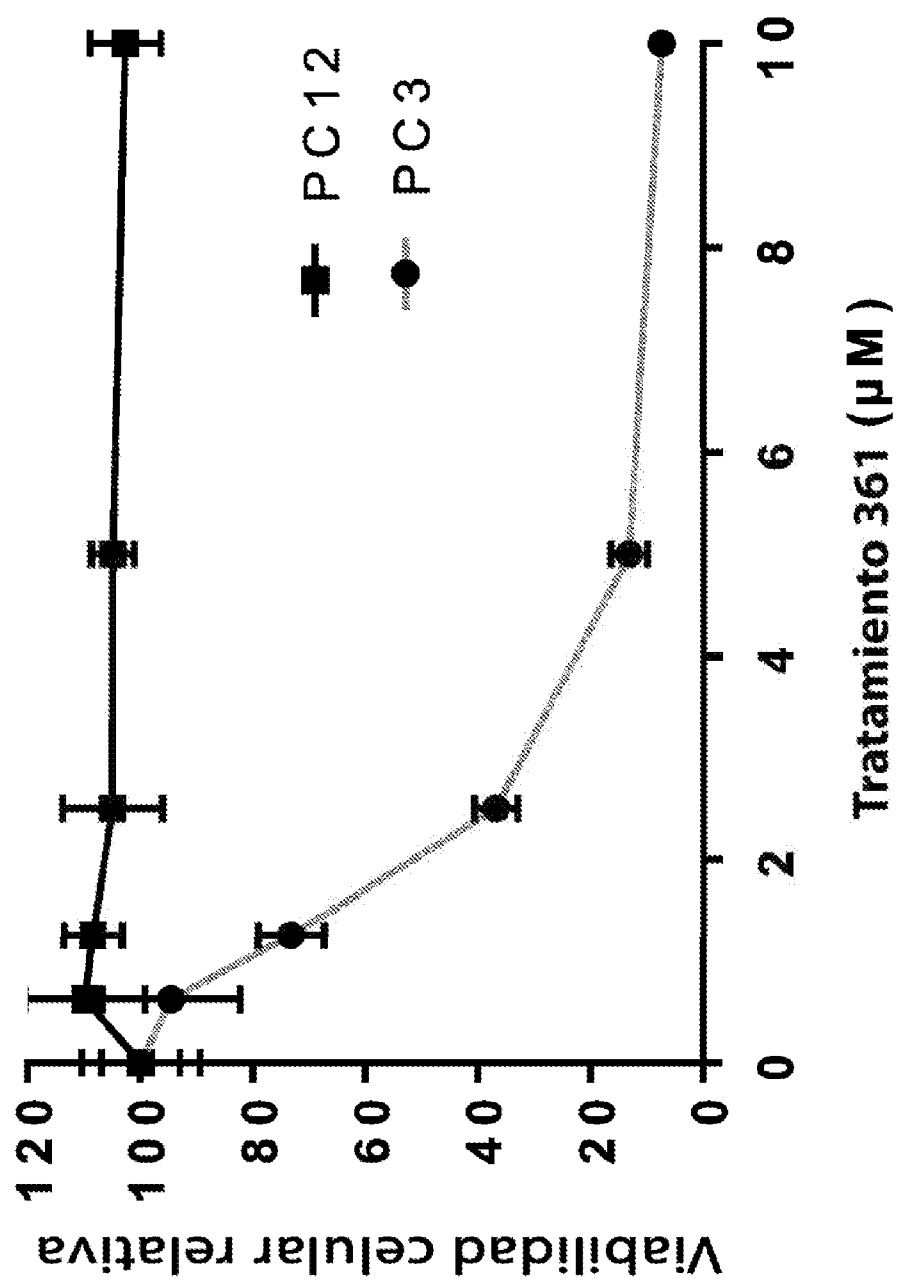
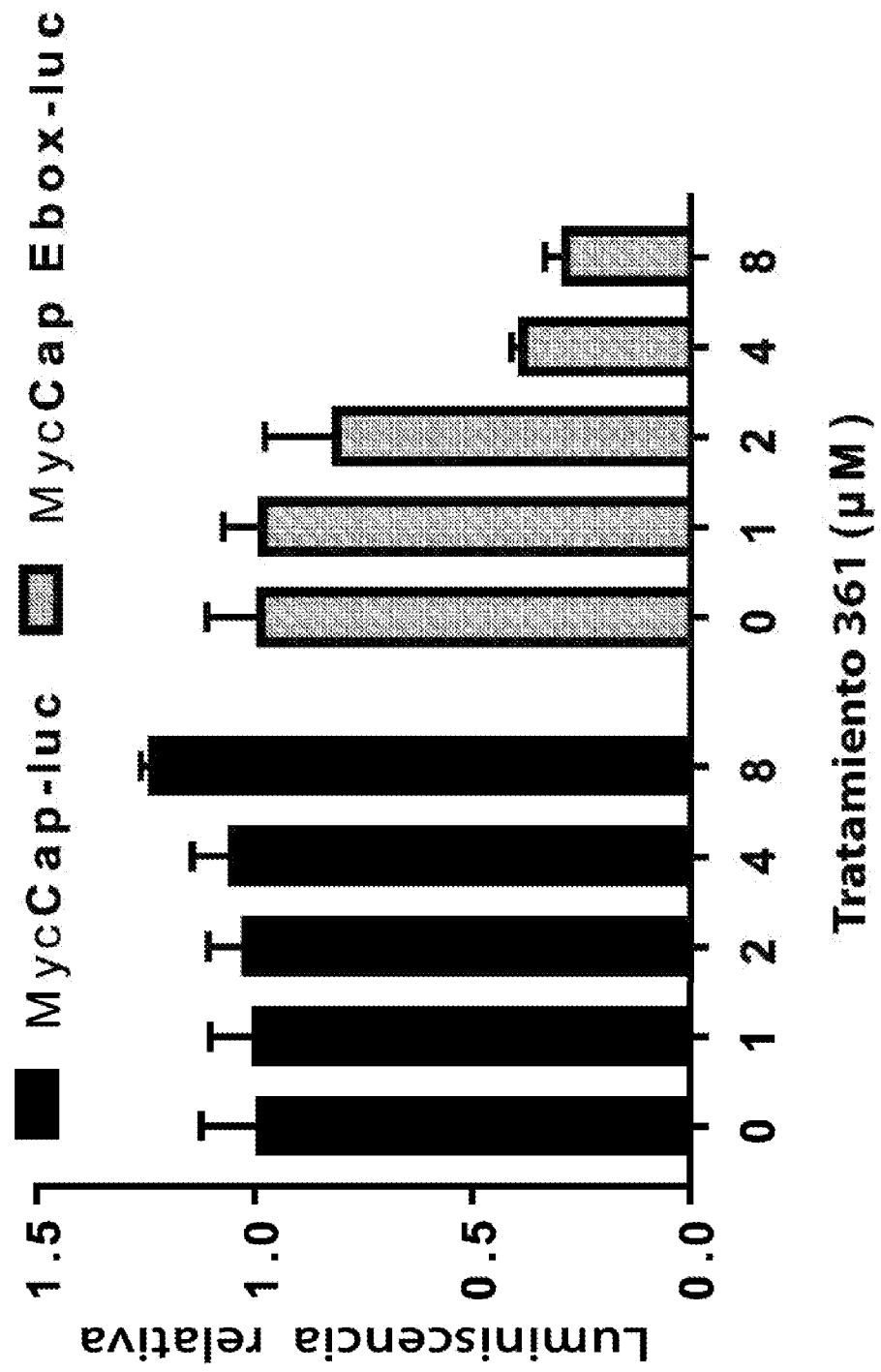


Figura 12



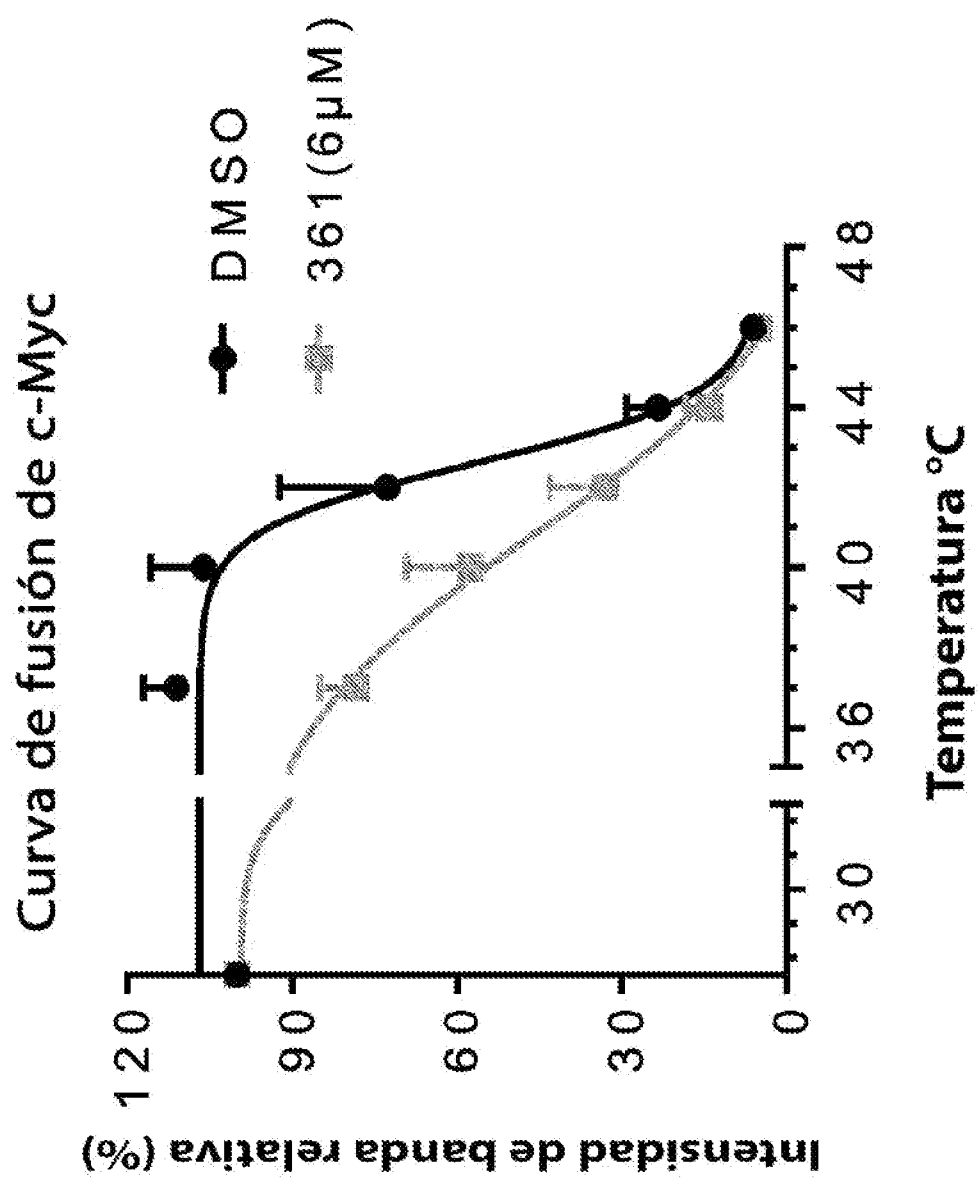


Figura 13

Figura 14

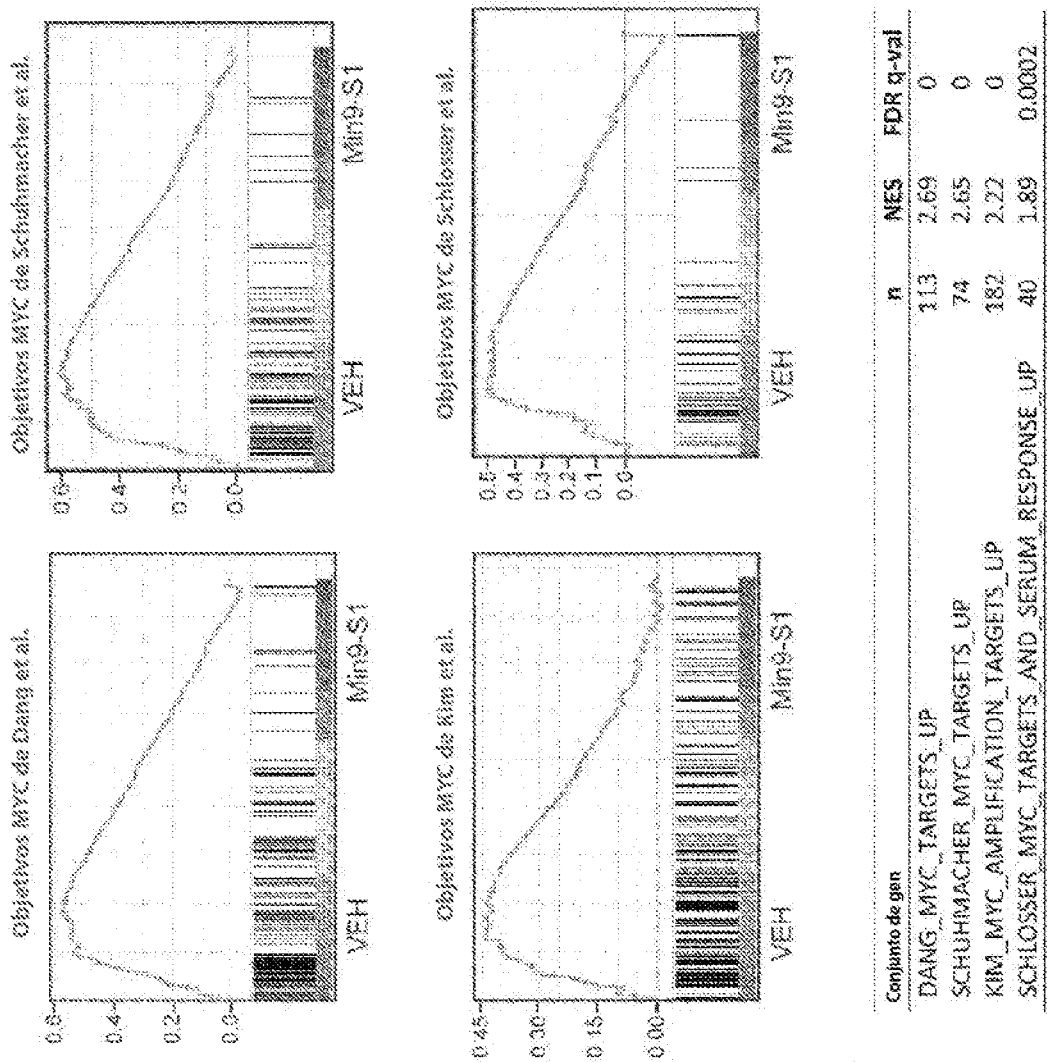


Figura 15

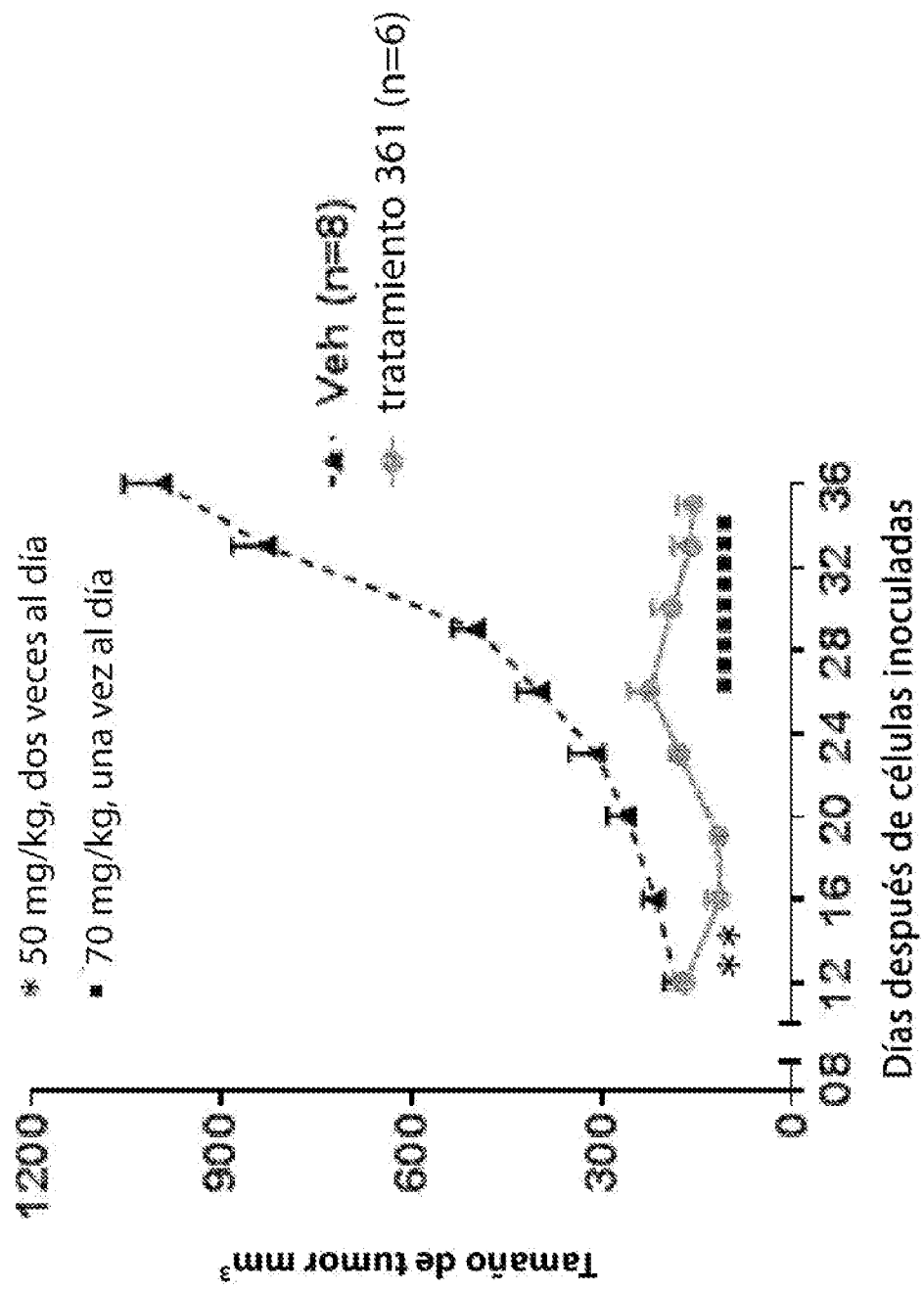


Figura 16

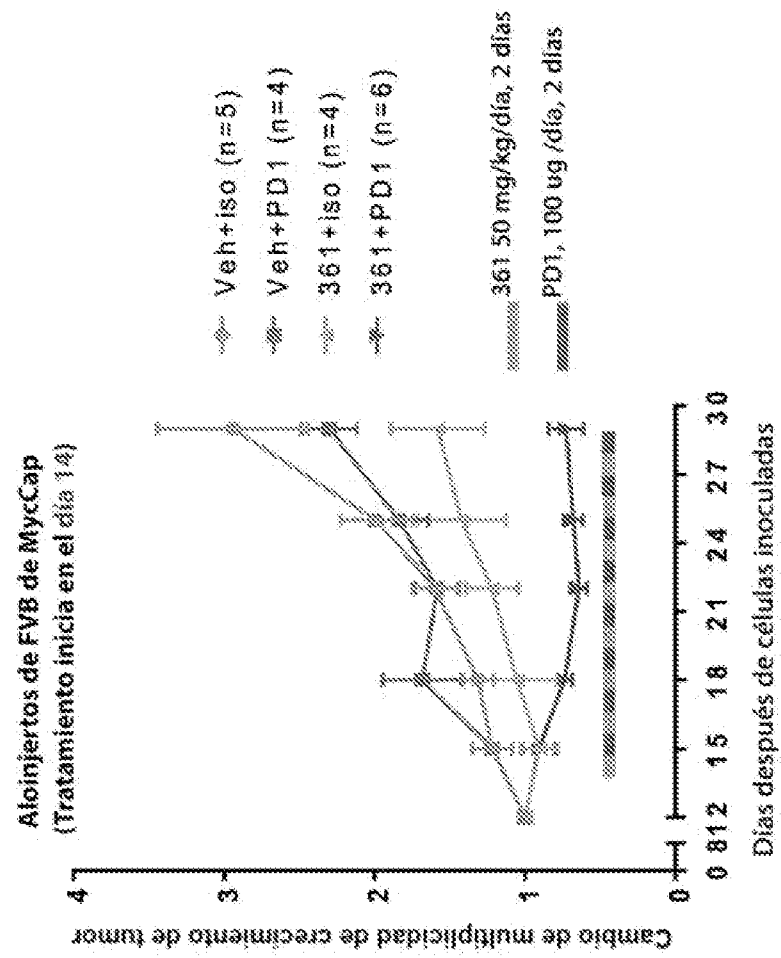


Figura 17

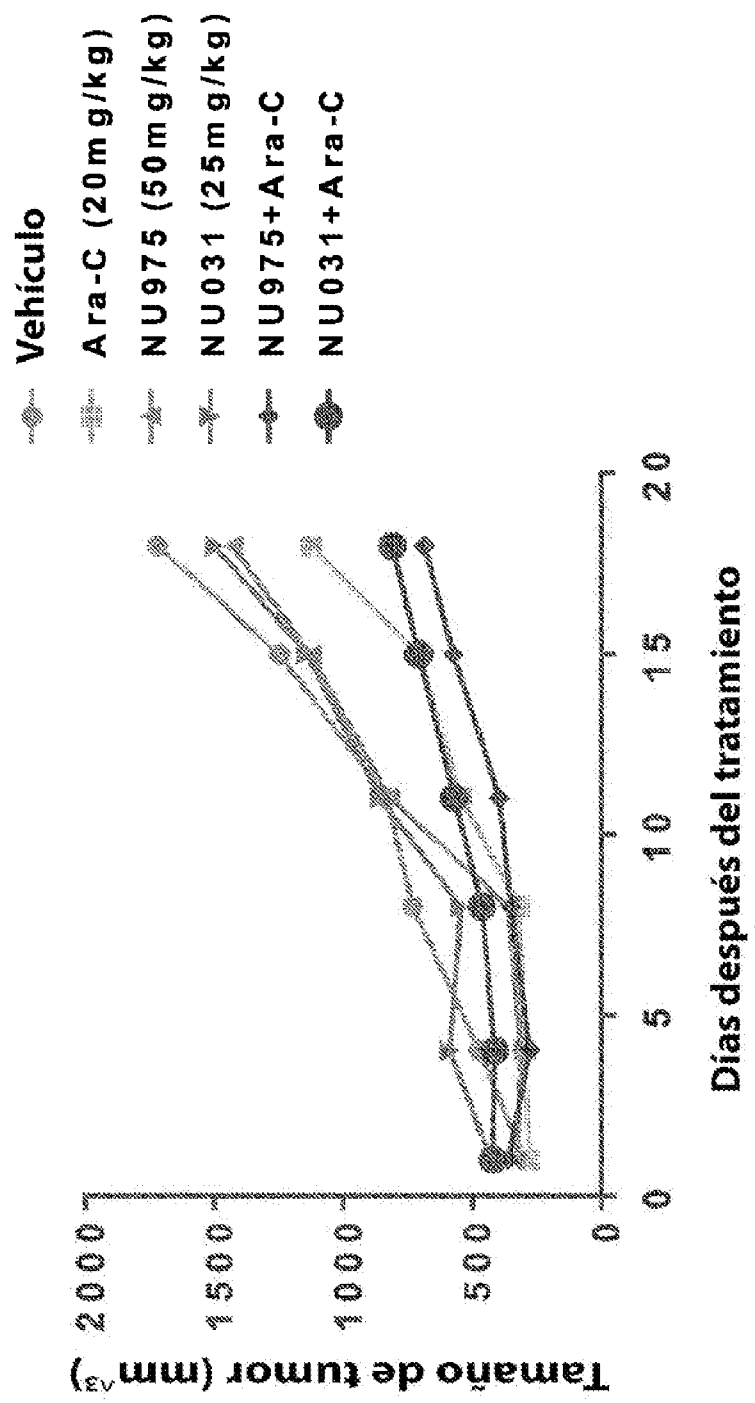


Figura 18

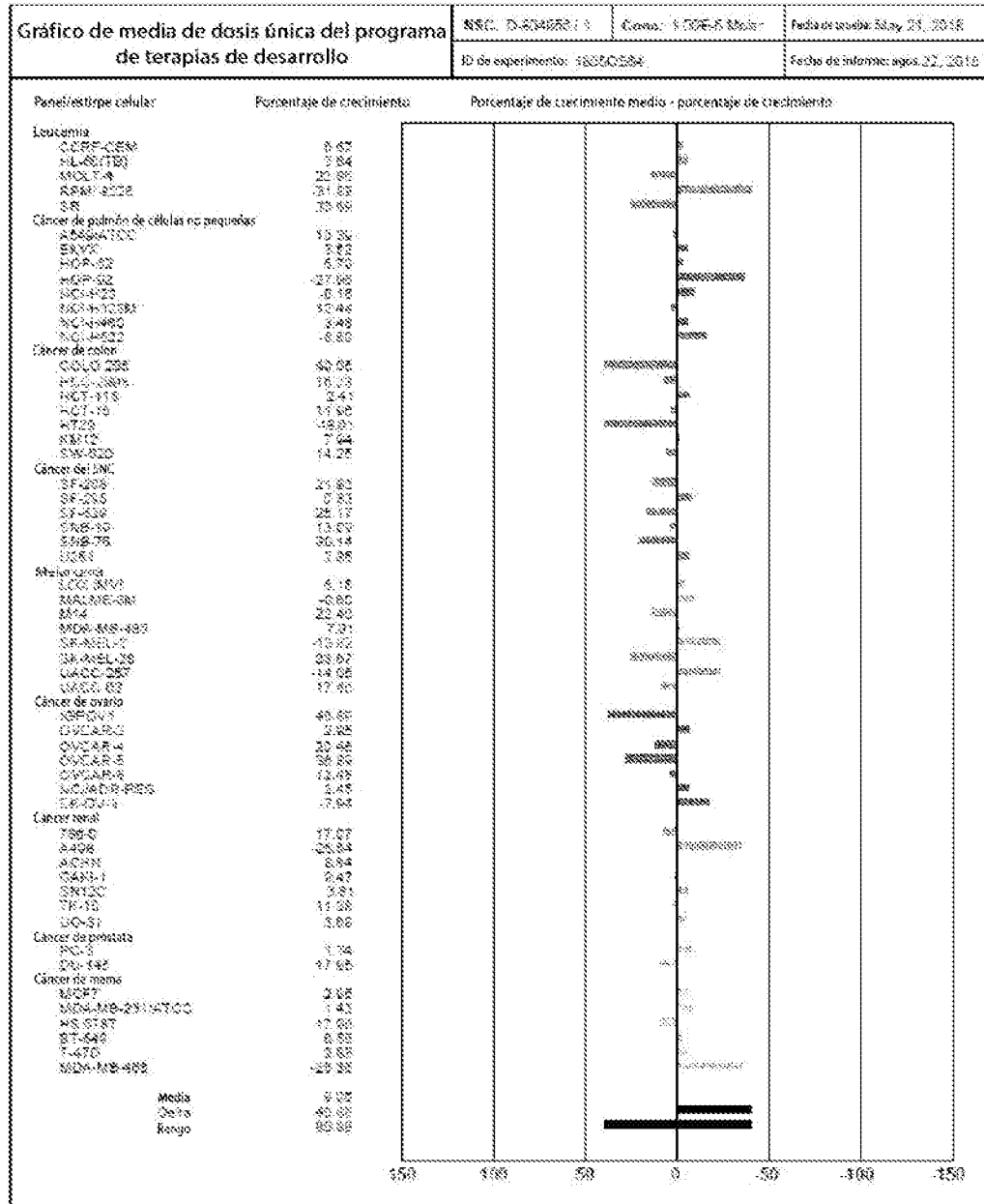


Figura 19

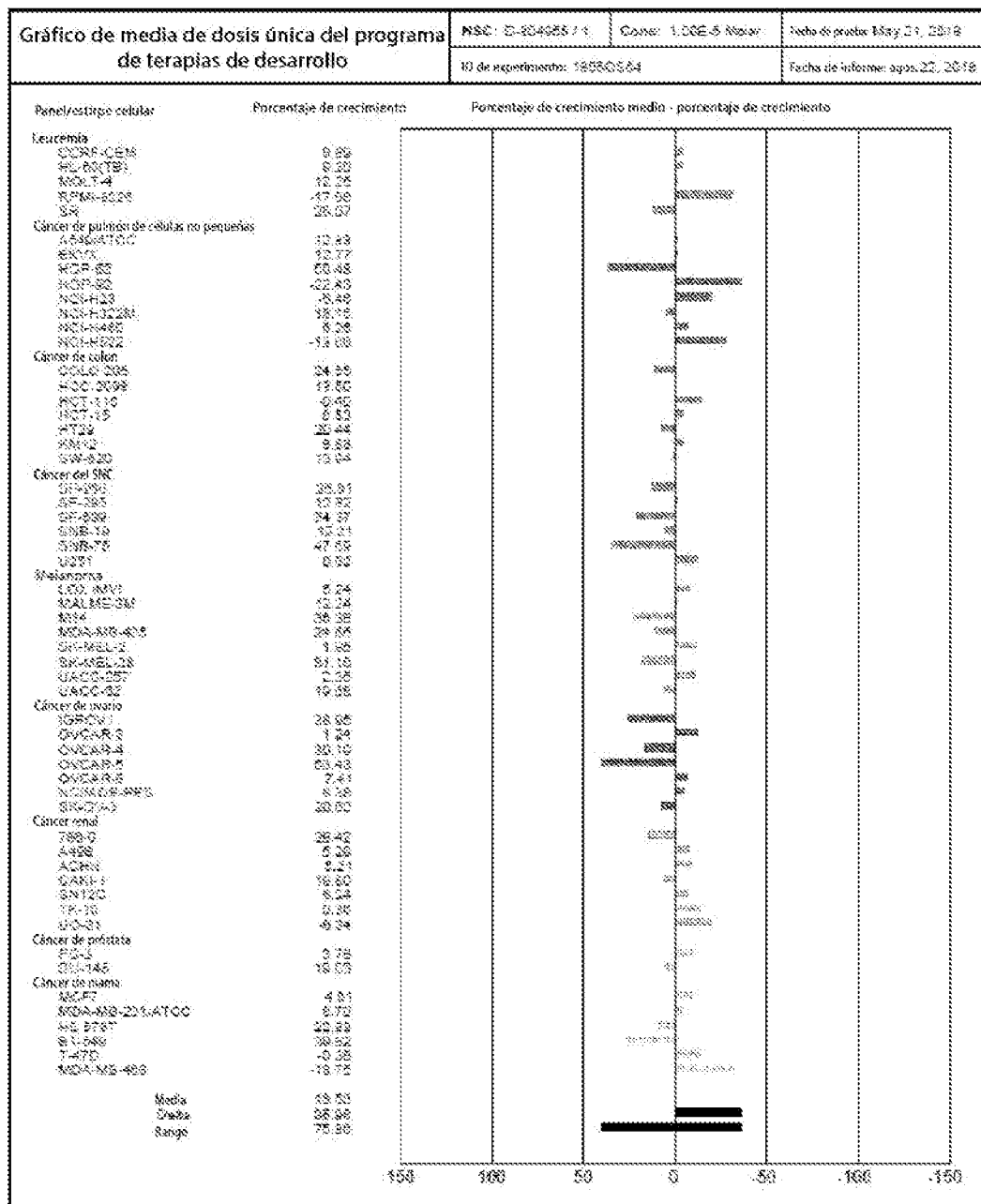


Figura 20

