

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 904 615**

(51) Int. Cl.:

C07D 401/14 (2006.01)
C07D 417/04 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- (86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.03.2017 PCT/US2017/022587**
(87) Fecha y número de publicación internacional: **21.09.2017 WO17161045**
(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.03.2017 E 17713568 (8)**
(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.12.2021 EP 3430005**

(54) Título: **Compuestos y métodos para la modulación de quinasas e indicaciones al respecto**

(30) Prioridad:

16.03.2016 US 201662309336 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
05.04.2022

(73) Titular/es:

**PLEXXIKON INC. (100.0%)
329 Oyster Point Boulevard
South San Francisco, CA 94080, US**

(72) Inventor/es:

**LIN, JACK;
IBRAHIM, PRABHA N.;
ALBERS, AARON;
BUELL, JOHN;
GUO, ZUOJUN;
PHAM, PHUONGLY;
POWERS, HANNAH;
SHI, SONGYUAN;
SPEVAK, WAYNE;
WU, GUOXIAN;
ZHANG, JIAZHONG;
ZHANG, YING y
WU, JEFFREY**

(74) Agente/Representante:

SÁNCHEZ SILVA, Jesús Eladio

ES 2 904 615 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

Compuestos y métodos para la modulación de quinasas e indicaciones al respecto

5 Referencia cruzada a solicitudes relacionadas

Esta solicitud reivindica el beneficio bajo 35 USC §119(e) de la solicitud provisional de Estados Unidos núm. 62/309,336, presentada el 16 de marzo de 2016.

10 Campo

La presente descripción se refiere a las proteínas quinasas y los compuestos que modulan selectivamente las quinasas, y a los usos de estos. Las modalidades particulares contemplan indicaciones de enfermedades que son susceptibles al tratamiento mediante la modulación de la actividad de quinasas por los compuestos de la presente descripción.

15 Antecedentes

20 La tirosina quinasa 3 similar a FMS (FLT3) está mutada en aproximadamente un tercio de los casos de leucemia mieloide aguda. Las mutaciones de FLT3 más frecuentes en la leucemia mieloide aguda son las mutaciones por duplicación interna en tandem (ITD) en el dominio yuxtamembrana (23 %) y las mutaciones puntuales en el dominio de tirosina quinasa (10 %). La mutación del dominio de quinasa más frecuente es la sustitución de ácido aspártico en la posición 838 (equivalente al residuo de ácido aspártico humano en la posición 835) con una tirosina (FLT3/D835Y), lo cual convierte el ácido aspártico en tirosina. Aunque ambas mutaciones activan constitutivamente a FLT3, los pacientes con una mutación ITD tienen un pronóstico mucho más precario. Se ha demostrado previamente que los ratones con inserción génica FLT3/D835Y sobreviven significativamente más tiempo que los ratones con inserción génica FLT3/ITD. La mayoría de estos ratones desarrollan neoplasias mieloproliferativas con un fenotipo menos agresivo.

25 30 Las mutaciones secundarias en el dominio de tirosina quinasa (KD) son una de las causas más comunes de resistencia clínica adquirida a los inhibidores de tirosina quinasa de molécula pequeña (TKI) en el cáncer humano. Los esfuerzos farmacéuticos recientes se centran en el desarrollo de inhibidores de quinasa de "tipo II", los cuales se unen a una conformación de quinasa inactiva relativamente no conservada y explotan un sitio alostérico adyacente a la región de unión de ATP como un medio potencial para aumentar la selectividad de la quinasa. Las mutaciones en 35 FLT3 son la alteración genética común en pacientes con leucemia mieloide aguda (AML) (TCGA, N Engl J Med. 2013, 368: 2059-74) y se componen principalmente de mutaciones por duplicación interna en tandem (ITD) que activan constitutivamente (de 1-100 aminoácidos) en el dominio yuxtamembrana y, en menor medida, mutaciones puntuales, típicamente dentro del lazo de activación de la quinasa. Las mutaciones secundarias de KD en FLT3-ITD que pueden provocar resistencia a los inhibidores de FLT3 de tipo II altamente potentes, tales como quizartinib, que 40 logró una tasa de remisión completa compuesta (CRc) de aproximadamente el 50 % en pacientes con AML de FLT3-ITD+ en recaída o refractaria a la quimioterapia tratados en grandes estudios de monoterapia de fase II (Tallman y otros, Blood, 2013; 122:494). Un cribado de mutagénesis de saturación *in vitro* de FLT3-ITD identificó cinco mutaciones de KD resistentes a quizartinib en tres residuos: el residuo F691 "guardián" y dos posiciones de aminoácidos dentro del lazo de activación de la quinasa (D835 e Y842), un espectro de mutaciones 45 sorprendentemente limitado para un inhibidor de tipo II. Posteriormente se identificaron mutaciones en dos de estos residuos (F691L y D835V/Y/F) en cada una de las ocho muestras analizadas en el momento de la resistencia clínica adquirida a quizartinib (Smith y otros, Nature, 2012; 485:260-3). Este hallazgo validó a FLT3 como un objetivo terapéutico en la AML. El inhibidor multiquinasa de tipo II sorafenib, el cual también tiene alguna actividad clínica en AML de FLT3-ITD+, es ineficaz contra todos los mutantes que provocan resistencia a quizartinib identificados, 50 además de otras isoformas mutantes (Smith y otros). El inhibidor de tipo I crenolanib se identificó como un inhibidor de tipo I de mutantes D835 resistentes a quizartinib (Zimmerman y otros, Blood, 2013; 122:3607-15); sin embargo, ningún inhibidor de FLT3 ha demostrado una inhibición equipotente del mutante F691L, que incluye el inhibidor ponatinib de ABL/FLT3, el cual se diseñó para retener la actividad contra el mutante T3151 guardián problemático en BCR-ABL (Smith y otros, Blood, 2013; 121:3165-71).

55 55 Por lo tanto, existe una gran necesidad de nuevos inhibidores de FLT3 que superen los inconvenientes de los inhibidores de FLT3 conocidos en la técnica.

Resumen

60 65 La presente descripción se refiere a las proteínas quinasas y los compuestos que modulan selectivamente las quinasas, y a los usos de estos. Las modalidades particulares contemplan indicaciones de enfermedades que son susceptibles al tratamiento mediante la modulación de la actividad de quinasas por los compuestos de la presente descripción.

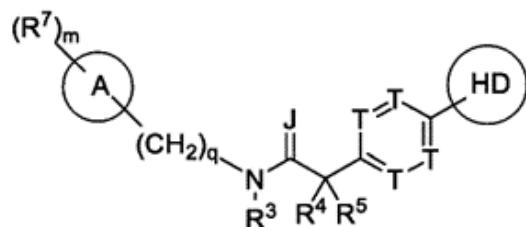
Una modalidad de la descripción se refiere a nuevos compuestos, como se describe cualquiera de las modalidades en la presente descripción, o una sal, un solvato, un tautómero, un estereoisómero o un análogo deuterado farmacéuticamente aceptable de estos, en donde estos nuevos compuestos pueden modular a FLT3. En otra modalidad, los compuestos descritos en la presente descripción modulan adicionalmente c-Kit, CSF-1R o tanto c-Kit como CSF-1R. En otra modalidad, los compuestos descritos en la presente descripción pueden modular adicionalmente a FLT3 que tiene una mutación ITD y opcionalmente una mutación F691L y/o una mutación D835Y.

La presente invención se refiere a un compuesto de Fórmula I(a) o Fórmula I(b) que tiene Fórmula II(a) o II(b).

10

Fórmula I(a):

15



20

I(a)

25

o una sal, un solvato, un tautómero, un estereoisómero o un análogo deuterado farmacéuticamente aceptable de este, en donde

30

J es O S;

R³ es hidrógeno, alquilo o haloalquilo;

R⁴ y R⁵ son cada uno independientemente hidrógeno, halo, alquilo, haloalquilo, hidroxi, alcoxi o amino; cada T es C(R⁶); o una T es N y las tres T variables restantes son C(R⁶);

cada R⁶ es independientemente hidrógeno, halo, alquilo o alcoxi;

35

cada R⁷ es independientemente halo, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, ciano, -S(O)2R²¹ o —R²⁰OR²¹, en donde cada alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, -S(O)2R²¹ o —R²⁰OR²¹ está opcionalmente sustituido independientemente con 1 a 4 grupos, cada uno independientemente hidroxi, halo, ciano, alquilo o haloalquilo;

40

El anillo A es fenilo o un heteroarilo de 6 miembros opcionalmente condensado con un anillo de 5 o 6 miembros; El anillo HD es:

45

(i) un grupo heterocicloalquilo o heteroarilo bicíclico condensado de 9 miembros que tiene 2-3 átomos de nitrógeno, en donde el grupo heterocicloalquilo o heteroarilo bicíclico condensado de 9 miembros está sustituido con 1 a 3 grupos que se seleccionan de alquilo, alcoxi, ciano, -C(O)NH-alquilo, -C(O)-alquilo, -C(O)-cicloalquilo, -(CH₂)₀₋₂-N(R^{1b})₂, halo, -NHC(O)-alquilo, -NHC(O)-haloalquilo, cicloalquilo, oxo, fenilo opcionalmente sustituido con 1-2 grupos R¹¹, heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con 1-2 grupos R¹¹ o alquinilo opcionalmente sustituido con R¹⁰;

50

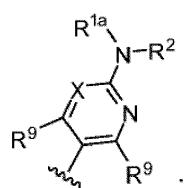
cada R^{1b} es independientemente hidrógeno o alquilo;

R¹⁰ es alquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, cicloalquilo, -(CH₂)₀₋₃C(O)O-alquilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con 1-3 R²² o -(CH₂)₀₋₃C(O)OH;

cada R¹¹ es independientemente un heterocicloalquilo de 4-6 miembros, ciano, cianoalquilo, alcoxi, alquilo o haloalquilo; o

55

(ii)



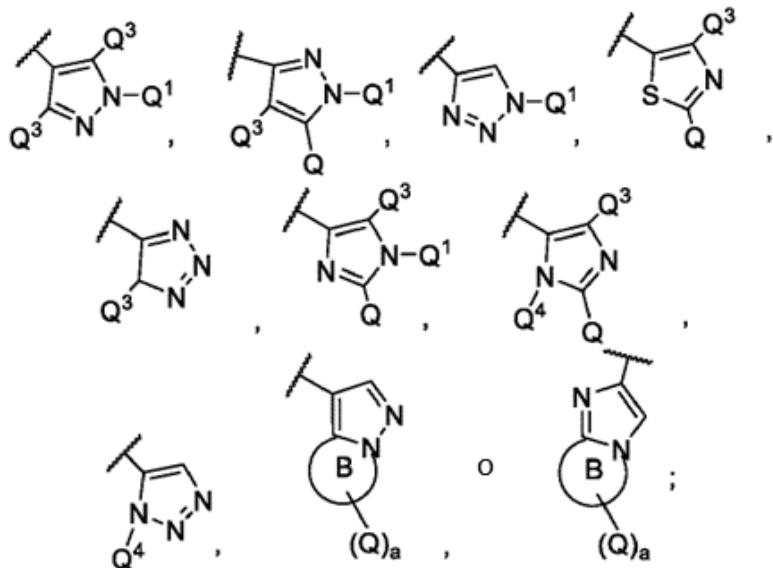
60

X es N o C(R⁹);

65

R^{1a} es hidrógeno o alquilo;

cada R⁹ es independientemente hidrógeno, halo, amino, alquilo opcionalmente sustituido con alcoxi o hidroxi, haloalquilo o alcoxi;
R² es



el anillo B es un anillo saturado o insaturado de 5 o 6 miembros que tiene 0-3 heteroátomos que se seleccionan de O, N o S:

Q es hidrógeno, alquilo, halo, ciano, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, oxo, $-R^{20}OR^{21}$, $-R^{20}OR^{23}OR^{21}$, $-R^{20}OC(O)R^{21}$, $-R^{20}C(O)OR^{21}$, $-R^{20}C(O)N(R^{24})R^{25}$, $-R^{20}S(O)R^{22}$, $-R^{20}N(R^{24})R^{25}$ o $-R^{20}N(R^{24})C(O)R^{21}$, en donde cada alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido independientemente con 1 a 3 grupos, cada uno independientemente halo, oxo, amino, alquilo, haloalquilo o $-R^{20}OR^{21}$.

grupos, cada uno independientemente halo, oxo, amino, alquilo, haloalquilo o $-R^1 OR^1$, Q^1 es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, $-R^{23}OR^{21}$, $-R^{23}OR^{23}OR^{21}$, $-R^{23}C(O)R^{21}$, $-R^{23}N(R^{24})(R^{25})$, $-R^{23}OC(O)R^{21}$, $-R^{23}C(O)OR^{21}$, $-R^{23}C(O)N(R^{24})(R^{25})$ o $-R^{23}S(O)R^{22}$, en donde cada alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido independientemente con 1 a 3 grupos, cada uno independientemente halo, oxo, amino, alquilo, haloalquilo o $-R^{20}OR^{21}$.

Q^3 es hidrógeno, ciano, $-S\text{-alquilo C}_1\text{-C}_2$, halo, alquenilo $C_2\text{-C}_3$, alquinilo $C_2\text{-C}_3$, alcoxi $C_1\text{-C}_3$, ciclopropilo, amino, $N(H)\text{alquilo C}_1\text{-C}_3$.

-N(H)C(O)C(H)=CH₂ o alquilo C₁-C₃, en donde cada Q³ está opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes, cada uno independientemente halo, hidroxi o metoxi;

sustituyentes, cada uno independientemente halo, hidroxi o metoxi; Q⁴ es hidrógeno, ciclopropilo, alcoxi C₁-C₄ o alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes, cada uno independientemente halo, hidroxi o metoxi;

cada uno independientemente ha, nido
a es un número entero de 0 a 3;
cada t es independientemente 0, 1 o 2;

cada R^{20} es independientemente alquíleno, alquenileno, alquinileno o un enlace directo.

cada R²¹ es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, alquenilo, alquinilo o cicloalquilo;

cada R²² es independientemente alquilo, haloalquilo, alquenilo, alquinilo o cicloalquilo;

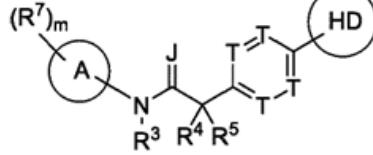
cada R²³ es independientemente alquieno, alquenileno o alquinileno;

R²⁴ y R²⁵ son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo;

m es un número entero de 0 a 3; y

q es 0, 1 o 2.

Formula I(b).



I(b)

o una sal, un solvato, un tautómero, un estereoisómero o un análogo deuterado farmacéuticamente aceptable de este, en donde

5 J es O S;

R³ es hidrógeno, alquilo o haloalquilo;

R⁴ y R⁵ son cada uno independientemente hidrógeno, halo, alquilo, haloalquilo, hidroxi, alcoxi o amino;

cada T es C(R⁶); o una T es N y las tres T variables restantes son C(R⁶);

cada R⁶ es independientemente hidrógeno, halo, alquilo o alcoxi;

10 cada R⁷ es independientemente halo, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, ciano, -S(O)₂R²¹ o —R²⁰OR²¹, en donde cada alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, -S(O)₂R²¹ o —R²⁰OR²¹ está opcionalmente sustituido independientemente con 1 a 4 grupos, cada uno independientemente hidroxi, halo, ciano, alquilo o haloalquilo;

15 El anillo A es fenilo o un heteroarilo de 6 miembros opcionalmente condensado con un anillo de 5 o 6 miembros; El anillo HD es:

(i) un grupo heterocicloalquilo o heteroarilo bicíclico condensado de 9 miembros que tiene 2-3 átomos de nitrógeno, en donde el grupo heterocicloalquilo o heteroarilo bicíclico condensado de 9 miembros está sustituido con 1 a 3 grupos que se seleccionan de alquilo, alcoxi, ciano, -C(O)NH-alquilo, -C(O)-alquilo, -C(O)-cicloalquilo, -(CH₂)₀₋₂-N(R^{1b})₂, halo, -NHC(O)-alquilo, -NHC(O)-haloalquilo, cicloalquilo, oxo, fenilo opcionalmente sustituido con 1-2 grupos R¹¹, heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con 1-2 grupos R¹¹ o alquinilo opcionalmente sustituido con R¹⁰;

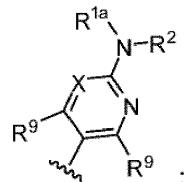
25 cada R^{1b} es independientemente hidrógeno o alquilo;

R¹⁰ es alquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, cicloalquilo, -(CH₂)₀₋₃C(O)O-alquilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con 1-3 R²² o -(CH₂)₀₋₃C(O)OH;

cada R¹¹ es independientemente un heterocicloalquilo de 4-6 miembros, ciano, cianoalquilo, alcoxi, alquilo o haloalquilo;

30 o

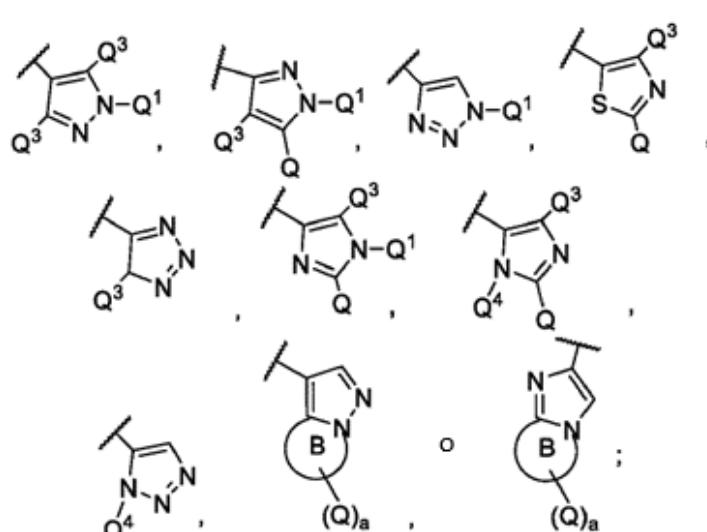
(ii)



40 X es N o C(R⁹);
R^{1a} es hidrógeno o alquilo;

cada R⁹ es independientemente hidrógeno, halo, amino, alquilo opcionalmente sustituido con alcoxi o hidroxi, haloalquilo o alcoxi;

45 R² es



el anillo B es un anillo saturado o insaturado de 5 o 6 miembros que tiene 0-3 heteroátomos que se seleccionan de O, N o S;

5 Q es hidrógeno, alquilo, halo, ciano, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, oxo, -R²⁰OR²¹, -R²⁰OR²³OR²¹, -R²⁰OC(O)R²¹, -R²⁰C(O)OR²¹, -R²⁰C(O)N(R²⁴)(R²⁵), -R²⁰S(O)R²², -R²⁰N(R²⁴)(R²⁵) o -R²⁰N(R²⁴)C(O)R²¹, en donde cada alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido independientemente con 1 a 3 grupos, cada uno independientemente halo, oxo, amino, alquilo, haloalquilo o —R²⁰OR²¹;

10 Q¹ es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, -R²³OR²¹, -R²³OR²³OR²¹, -R²³C(O)R²¹, -R²³N(R²⁴)(R²⁵), -R²³OC(O)R²¹, -R²³C(O)OR²¹, -R²³C(O)N(R²⁴)(R²⁵) o -R²³S(O)R²², en donde cada alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido independientemente con 1 a 3 grupos, cada uno independientemente halo, oxo, amino, alquilo, haloalquilo o -R²⁰OR²¹;

15 Q³ es hidrógeno, ciano, -S-alquilo C₁-C₂, halo, alquenilo C₂-C₃, alquinilo C₂-C₃, alcoxi C₁-C₃, ciclopropilo, amino, -N(H)(alquilo C₁-C₃), -N(H)C(O)C(H)=CH₂ o alquilo C₁-C₃, en donde cada Q³ está opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes, cada uno independientemente halo, hidroxi o metoxi;

20 Q⁴ es hidrógeno, ciclopropilo, alcoxi C₁-C₄ o alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes, cada uno independientemente halo, hidroxi o metoxi;

a es un número entero de 0 a 3;

25 cada t es independientemente 0, 1 o 2;

cada R²⁰ es independientemente alquieno, alquenileno, alquinileno o un enlace directo;

cada R²¹ es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, alquenilo, alquinilo o cicloalquilo;

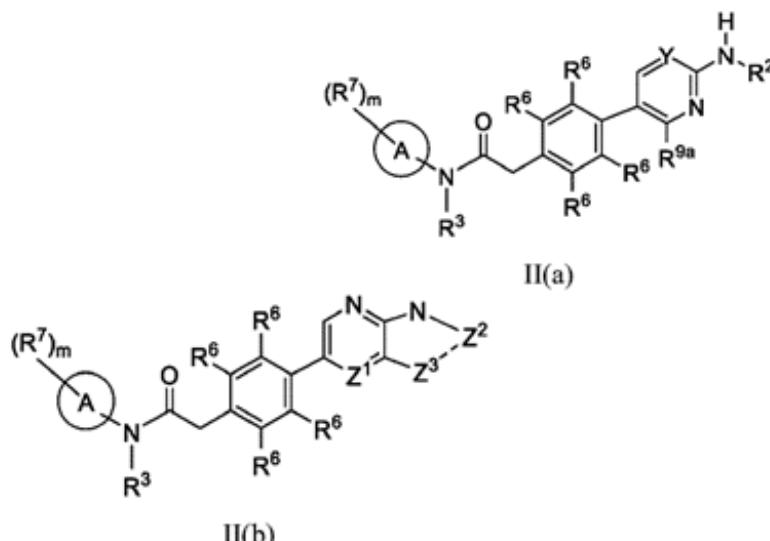
30 cada R²² es independientemente alquilo, haloalquilo, alquenilo, alquinilo o cicloalquilo;

cada R²³ es independientemente alquieno, alquenileno o alquinileno;

35 R²⁴ y R²⁵ son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo; y

m es un número entero de 0 a 3.

30 Fórmula II(a) y II(b):



55 o una sal, un solvato, un tautómero, un estereoisómero o un análogo deuterado farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

El anillo A es fenilo, piridilo, pirimidinilo o piridazinilo;

Y es N o CR⁹;

R⁹ es hidrógeno, halo, amino, alquilo opcionalmente sustituido con alcoxi o hidroxi, haloalquilo o alcoxi;

60 (i) --- es un enlace simple, en donde:

Z¹ es CH o N, Z² es C(R¹²)(R^{12a}) y Z³ es C(R¹³)(R^{13a}); o

Z¹ es CH, Z² es N(R¹²) y Z³ es C(R¹³)(R^{13a}); o

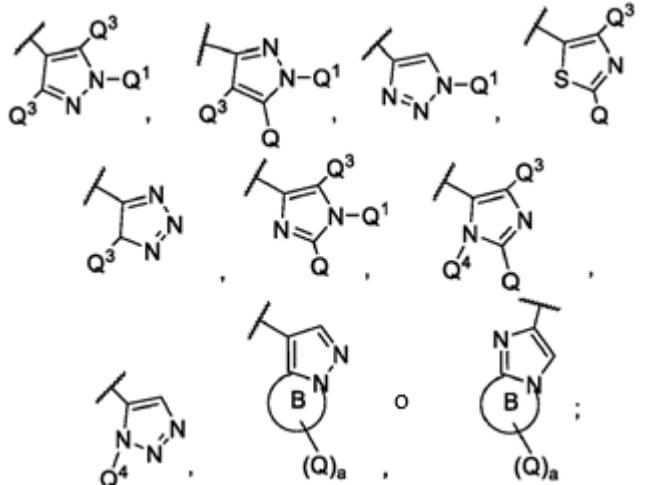
Z¹ es CH, Z² es C(R¹²)(R^{12a}) y Z³ es N(R¹³);

o
(ii) --- es un enlace doble, en donde:

5 Z¹ es CH o N, Z² es C(R¹²) y Z³ es C(R¹³); o
Z¹ es CH, Z² es N y Z³ es C(R¹³); o
Z¹ es CH, Z² es C(R¹²) y Z³ es N;

R² es

10



15

20

25

30

en donde:

el anillo B es un anillo saturado o insaturado de 5 o 6 miembros que tiene 0-3 heteroátomos que se seleccionan de O, N o S;

35 cada Q es independientemente hidrógeno, alquilo, halo, ciano, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, oxo, -R²⁰OR²¹, -R²⁰OR²³OR²¹, -R²⁰OC(O)R²¹, -R²⁰C(O)OR²¹, -R²⁰C(O)N(R²⁴)(R²⁵), -R²⁰S(O)R²², -R²⁰N(R²⁴)(R²⁵) o -R²⁰N(R²⁴)C(O)R²¹, en donde cada alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido independientemente con 1 a 3 grupos, cada uno independientemente halo, oxo, amino, alquilo, haloalquilo o -R²⁰OR²¹;

40 Q¹ es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, -R²³OR²¹, -R²³OR²³OR²¹, -R²³C(O)R²¹, -R²³N(R²⁴)(R²⁵), -R¹³OC(O)R²¹, -R²³C(O)OR²¹, -R²³C(O)N(R²⁴)(R²⁵) o -R²³S(O)R²², en donde cada alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido independientemente con 1 a 3 grupos, cada uno independientemente halo, oxo, amino, alquilo, haloalquilo o -R²⁰OR²¹;

45 cada Q³ es independientemente hidrógeno, ciano, -S-alquilo C₁-C₂, halo, alquenilo C₂-C₃, alquinilo C₂-C₃, alcoxi C₁-C₃, ciclopropilo, amino, -N(H)(alquilo C₁-C₃), -N(H)C(O)C(H)=CH₂ o alquilo C₁-C₃, en donde cada Q³ está opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes, cada uno independientemente halo, hidroxi o metoxi;

50 Q⁴ es hidrógeno, ciclopropilo, alcoxi C₁-C₄ o alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes, cada uno independientemente halo, hidroxi o metoxi;

a es un número entero de 0 a 3;

cada t es independientemente 0, 1 o 2;

cada R²⁰ es independientemente alqueno, alquenileno, alquinileno o un enlace directo;

55 cada R²¹ es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, alquenilo, alquinilo o cicloalquilo;

cada R²² es independientemente alquilo, haloalquilo, alquenilo, alquinilo o cicloalquilo;

cada R²³ es independientemente alquieno, alquenileno o alquinileno;

a es un número entero de 0 a 3;

cada t es independientemente 0, 1 o 2;

60 R²⁴ y R²⁵ son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo;

R³ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

65 cada R⁶ es independientemente hidrógeno, halo, alquilo C₁-C₃ o alcoxi C₁-C₃;

5 cada R⁷ es independientemente halo, ciano, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, heterocicloalquilo de 4-6 miembros, cicloalquilalquilo C₃-C₆, -S(O)₂alquilo, o un heterocicloalquilo de 4-6 miembros-alquilo C₁-C₆, en donde el alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, heterocicloalquilo de 4-6 miembros, cicloalquilalquilo C₃-C₆, -S(O)₂alquilo, o heterocicloalquilo de 4-6 miembros-alquilo C₁-C₆ está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos, cada uno independientemente hidroxi, halo, alquilo C₁-C₆, ciano o haloalquilo C₁-C₆;

10 R^{9a} es hidrógeno, halo, hidroxi-alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆; cada R¹¹ es independientemente un heterocicloalquilo de 5-6 miembros, ciano, alcoxi C₁-C₆, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, -C(O)OCH₃ o -C(O)OH;

15 R¹⁰ es alquilo C₁-C₆, hidroxi-alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido con alquilo, cicloalquilo C₃-C₆, -C(O)OCH₃ o -C(O)OH;

20 R¹² es hidrógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -(CH₂)₀₋₂N(R^{1b})₂, halo, cicloalquilo C₃-C₆, -C(O)-cicloalquilo C₃-C₆, fenilo opcionalmente sustituido con 1-2 grupos R¹¹, heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con 1-2 grupos R¹¹ o alquinilo opcionalmente sustituido con R¹⁰;

25 R¹³ es hidrógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -C(O)-alquilo C₁-C₄, halo, ciano, -(CH₂)₀₋₂N(R^{1b})₂, -C(O)NHCH₃, amino, -NHC(O)CF₃, cicloalquilo C₃-C₆, -C(O)-cicloalquilo C₃-C₆, fenilo opcionalmente sustituido con 1-2 grupos R¹¹, heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con 1-2 grupos R¹¹ o alquinilo opcionalmente sustituido con R¹⁰;

30 cada R^{1b} es independientemente hidrógeno o alquilo;

35 R^{12a} es hidrógeno; o

R¹² y R^{12a}, junto con el carbono al que están unidos, se unen para formar un espirocicloalquilo C₃₋₆; o

R¹² y R^{12a} forman un grupo oxo;

R^{13a} es hidrógeno;

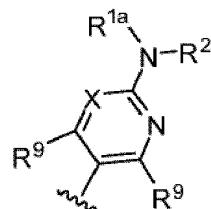
40 R¹³ y R^{13a}, junto con el carbono al que están unidos, se unen para formar un espirocicloalquilo C₃₋₆; o

45 R¹³ y R^{13a} forman un grupo oxo; y

50 m es 0, 1 o 2.

Las modalidades preferidas de la invención se establecen en las reivindicaciones dependientes.

30 Los compuestos de esta descripción en donde HD se define como



40 , y el anillo A es un fenilo o un heteroarilo de seis miembros opcionalmente condensado con un anillo de 5 o 6 miembros, tienen una estructura nueva y una función inesperadamente ventajosa. Los compuestos de esta descripción superan las deficiencias de los inhibidores de FLT3 anteriores, que incluyen los descritos en el documento núm. WO 2011/022473. Más específicamente, los compuestos de esta descripción son una invención de selección del documento núm. WO 2011/022473 en donde los compuestos de esta descripción tienen un motivo estructural nuevo y un resto sin describir específicamente en el documento núm. WO 2011/022473, que es un grupo cíclico, tal como se define por R², unido a un grupo amino, y en donde el grupo amino está unido a un resto heteroarilo del anillo HD en el lado derecho de los compuestos como se describe en la presente descripción, en combinación con el anillo A que se define como un fenilo o un heteroarilo de seis miembros opcionalmente condensado con un anillo de 5 o 6 miembros en el lado izquierdo de los compuestos como se describe en la presente descripción. Los nuevos compuestos de esta descripción que tienen el motivo estructural nuevo mencionado anteriormente exhiben una potencia superior e inesperadamente mejor contra las formas mutadas de las enzimas tirosina quinasa FLT3, particularmente la mutación F691L y/o la mutación D835Y en comparación con los compuestos estructuralmente similares en el documento núm. WO 2011/022473.

55 Otras modalidades y submodalidades de Fórmula II(a) y II(b) se describen adicionalmente en la presente descripción.

60 Otra modalidad de la descripción se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la Fórmula II(a) o II(b), o cualquier modalidad y submodalidad de la Fórmula II(a) o II(b) descrita en la presente descripción, o una sal, un solvato, un tautómero, un estereoisómero o un análogo deuterado farmacéuticamente aceptable de cualquiera de estos compuestos, y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

65 Otra modalidad de la descripción se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la Fórmula II(a) o II(b), o cualquier modalidad y submodalidad de la Fórmula II(a) o II(b) descrita en la

presente descripción, o una sal, un solvato, un tautómero, un estereoisómero o un análogo deuterado farmacéuticamente aceptable de cualquiera de estos compuestos y otro agente terapéutico.

- Otra modalidad de la descripción se refiere a un compuesto para su uso en un método para tratar a un sujeto con una enfermedad o afección mediada por FLT3, c-Kit o CSF1R, dicho método que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la Fórmula II(a) o II(b), o cualquier modalidad y submodalidad de Fórmula II(a) o II(b) descrita en la presente descripción, o una sal, un solvato, un tautómero, un estereoisómero o un análogo deuterado farmacéuticamente aceptable de cualquiera de estos compuestos, en donde la enfermedad o la afección es leucemia mieloide aguda, ablación de células madre y mielopreparación para trasplante de células madre, esclerosis múltiple progresiva primaria, lesión cerebral traumática, epilepsia, tauopatías, enfermedad de Erdheim-Chester, histiocitosis de células de Langerhans, leucemia de células pilosas, VIH, glioblastoma, esclerodermia, enfermedad del ojo anterior o posterior (que incluyen enfermedades de la córnea, conjuntiva, esclerótica o glándulas lagrimales), enfermedades de almacenamiento lisosómico que incluyen mucolipidosis, alfa-manosidosis, aspartilglucosaminuria, enfermedad de Batten, beta-manosidosis, cistinosis, enfermedad de Danon, enfermedad de Fabry, enfermedad de Farber, fucosidosis, galactosialidosis, enfermedad de Gaucher, gangliosidosis (por ejemplo, gangliosidosis GM1 y variante AB de gangliosidosis GM2), enfermedad de Krabbe; leucodistrofia metacromática, trastornos de las mucopolisacaridos (por ejemplo, MPS I — síndrome de Hurler, MPS II — síndrome de Hunter, MPS III — Sanfilippo (A, B, C, D), MPS IVA — Morquio, MPS IX — deficiencia de hialuronidasa, MPS VI — Maroteaux -Lamy o MPS VII — síndrome de Sly), mucolipidosis tipo I (sialidosis), mucolipidosis tipo II (enfermedad de células I), mucolipidosis tipo III (polidistrofia seudo-Hurler), mucolipidosis tipo IV, deficiencia múltiple de sulfatasa, tipos A, B, C de Niemann—Pick; enfermedad de Pompe (enfermedad por almacenamiento de glucógeno), picnodisostosis, enfermedad de Sandhoff, enfermedad de Schindler, enfermedad de Salla/enfermedad por almacenamiento de ácido siálico, enfermedad de Tay—Sachs y Wolman] síndrome de dolor regional complejo, distrofia simpática refleja, distrofia muscular, distrofia muscular de Duchenne, causalgia, neuroinflamación, trastornos neuroinflamatorios, olvido benigno, VIH, demencia tipo Binswager, demencia con cuerpos de Lewy, prosencfalía, microencefalía, parálisis cerebral, hidrocefalia congénita, hidropesía abdominal, parálisis supranuclear progresiva, glaucoma, trastornos de adicción, dependencias, alcoholismo, temblores, enfermedad de Wilson, demencias vasculares, demencia por infarto múltiple, demencia fronto temporal, seudodemencia, cáncer de vejiga, carcinoma de células basales, colangiocarcinoma, cáncer de colon, cáncer de endometrio, cáncer de esófago, sarcoma de Ewing, cáncer gástrico, glioma, carcinoma hepatocelular, linfoma de Hodgkin, carcinoma de laringe, leucemia, cáncer de hígado, cáncer de pulmón (tales como cáncer de pulmón de células no pequeñas y cáncer de pulmón de células pequeñas), melanoma, mesotelioma, cáncer de páncreas, cáncer de recto, cáncer de riñón, carcinoma de células escamosas, linfoma de linfocitos T, cáncer de tiroides, leucemia monocítica, feocromocitoma, tumores malignos de células nerviosas periféricas, tumores malignos de la vaina del nervio periférico (MPNST), neurofibromas cutáneos y plexiformes, tumor leiomioadenomatoido, fibromas, fibromas uterinos, leiomiosarcoma, cáncer de tiroides papilar, cáncer de tiroides anaplásico, cáncer de tiroides medular, cáncer de tiroides folicular, carcinoma de células de Hurthle, cáncer de tiroides, ascitis, ascitis maligna, mesotelioma, tumores de glándulas salivares, carcinoma mucoepidermoide de la glándula salival, carcinoma de células acínicas de la glándula salival, tumores del estroma gastrointestinal (GIST), tumores que provocan derrames en espacios potenciales del cuerpo, derrames pleurales, derrames pericárdicos, derrames peritoneales también conocidos como ascitis, tumores de células gigantes (GCT), GCT de hueso, angiogénesis tumoral, crecimiento tumoral paracrino o tumores que expresan de forma aberrante o de otro modo un FLT3, CSF1R, c-Kit o mutaciones activadoras o translocaciones de cualquiera de los anteriores.
- Otra modalidad de la descripción se refiere a un compuesto para su uso en un método para el tratamiento de un sujeto que padece una enfermedad o afección como se describe en la presente descripción, dicho método que comprende administrar al sujeto una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la Fórmula II(a) o II(b), o cualquier modalidad o submodalidad de la Fórmula II(a) o II(b) descrita en la presente descripción, o una sal, un solvato, un tautómero, un estereoisómero o un análogo deuterado farmacéuticamente aceptable de cualquiera de estos compuestos, y otro agente terapéutico, en donde el otro agente terapéutico se selecciona de: i) un agente alquilante que se selecciona de adozelesina, altretamina, bizelesina, busulfán, carboplatino, carbocuona, carmustina, clorambucilo, cisplatino, ciclofosfamida, dacarbazina, estramustina, fotemustina, hepsulfam, ifosfamida, improsulfán, irofulven, lomustina, mecloretamina, melfalán, oxaliplatino, piposulfán, semustina, estreptozocina, temozolomida, tiotepa y treosulfán; ii) un antibiótico que se selecciona de bleomicina, dactinomicina, daunorrubicina, doxorubicina, epirrubicina, idarrubicina, menogaril, mitomicina, mitoxantrona, neocarzinostatina, pentostatina y plicamicina; un antimetabolito, que incluye, pero no se limita a, azacitidina, capecitabina, cladribina, clofarabina, citarabina, decitabina, floxuridina, fludarabina, 5-fluorouracilo, florafur, gemcitabina, hidroxiurea, mercaptoperúra, metotrexato, nelarabina, pemtrexed, raltitrexed, tioguanina, y trimetrexato; iii) un agente de terapia con anticuerpos que se selecciona de alemtuzumab, bevacizumab, cetuximab, galiximab, gemtuzumab, panitumumab, pertuzumab, rituximab, tositumomab, trastuzumab y ibritumomab tiuxetán 90 Y; una hormona o un antagonista de hormonas, que incluye, pero no se limita a, anastrozol, andrógenos, buserelin, dietilestilbestrol, exemestano, flutamida, fulvestrant, goserelina, idoxifeno, letrozol, leuprolide, magestrol, raloxifeno, tamoxifeno y toremifeno; iv) un taxano que se selecciona de DJ-927, docetaxel, TPI 287, paclitaxel y DHA-paclitaxel; v) un retinóide que se selecciona de alitretinoína, bexaroteno, fenretinida, isotretinoína y tretinoína; vi) un alcaloide que se selecciona de etopósido, homoharringtonina, tenipósido, vinblastina, vincristina, vindesina y vinorelbina; vii) un agente antiangiogénico que se selecciona de AE-941 (GW786034, Neovastat), ABT-510, 2-metoxiestradiol,

lenalidomida y talidomida; viii) un inhibidor de la topoisomerasa que se selecciona de amsacrina, edotecarina, exatecán, irinotecán (también metabolito activo SN-38 (7-etil-10-hidroxi-camptotecina)), rubitecán, topotecán y 9-aminocamtotecina; ix) un inhibidor de quinasa que se selecciona de erlotinib, gefitinib, flavopiridol, mesilato de imatinib, lapatinib, sorafenib, malato de sunitinib, AEE-788, AG-013736, AMG 706, AMN107, BMS-354825, BMS-599626, UCN-01 (7-hidroxistaurosporina), vemurafenib, dabrafenib, trametinib, cobimetinib, selumetinib y vatalanib; 5 x) un inhibidor de la transducción de señales dirigido que se selecciona de bortezomib, geldanamicina y rapamicina; 10 xi) un modificador de la respuesta biológica que se selecciona de imiquimod, interferón-alfa e interleucina-2; y xii) un agente quimioterapéutico que se selecciona de 3-AP (3-amino-2-carboxialdehído tiosemicarbazona), altrasentán, aminoglutetimida, anagrelida, asparaginasa, briostatina-1, cilengitida, elesclomol, mesilato de eribulina (E7389), 15 ixabepilona, ionidamina, masoprolol, mitoguanazona, oblimersen, sulindac, testolactona, tiazofurina, inhibidores de mTOR (por ejemplo, sirolimus, temsirolimus, everolimus, deforolimus), inhibidores de PI3K (por ejemplo, BEZ235, GDC-0941, XL147, XL765), inhibidores de Cdk4 (por ejemplo, PD-332991), inhibidores de Akt, inhibidores de Hsp90 (por ejemplo, geldanamicina, radicicol, tanespimicina), inhibidores de farnesiltransferasa (por ejemplo, tipifarnib) e inhibidores de aromatasa (anastrozol letrozol exemestano); xiii) un inhibidor de Mek; xiv) un inhibidor de tirosina 20 quinasa como se describe en la presente descripción; o xv) un inhibidor de EGFR.

Otra modalidad de la descripción se refiere a un compuesto para su uso en un método de (1) identificar la presencia de un tumor en un paciente; y (2) tratar al paciente, identificado como que necesita el tratamiento, mediante la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la Fórmula II(a) o II(b), o una sal, un solvato, un tautómero, un estereoisómero o un análogo deuterado farmacéuticamente aceptable de cualquiera de estos compuestos, o cualquier composición de este como se describe en la especificación, en donde la etapa de identificar al paciente incluye identificar a un paciente que tiene un mutante de FLT3 oncogénico que está codificado por un gen FLT3 que tiene una mutación ITD y opcionalmente una mutación F691L y/o mutación D835Y.

25 Descripción detallada

I. Definiciones

30 Como se usa en la presente descripción se aplican las siguientes definiciones a menos que se indique claramente lo contrario:

Se indica aquí que, como se usa en la presente descripción y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "una" y "el/la" incluyen una referencia a los plurales a menos que el contexto indique claramente lo contrario.

35 A menos que un punto de unión indique lo contrario, los restos químicos enumerados en las definiciones de las variables de Fórmula I de esta descripción, y todas las modalidades de esta, deben leerse de izquierda a derecha, en donde el lado derecho está directamente unido a la estructura parental definida. Sin embargo, si se muestra un punto de unión en el lado izquierdo del resto químico (por ejemplo, -alquilo-(alquilo C₁-C₂₅)), entonces el lado izquierdo de este resto químico se une directamente al resto original como se definió. Se asume que cuando se consideran descripciones genéricas de compuestos de los descritos en la presente descripción con el propósito de construir un compuesto, tal construcción da como resultado la creación de una estructura estable. Es decir, un experto en la técnica reconocería que teóricamente algunos constructos que normalmente no se considerarían como compuestos estables (es decir, estéricamente prácticos y/o sintéticamente factibles).

45 "Alquilo", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, significa, a menos que se indique lo contrario, un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada, que tiene el número de átomos de carbono designado (es decir, C₁₋₆ significa de uno a seis carbonos). Los grupos alquilo representativos incluyen los grupos alquilo de cadena lineal y ramificada que tienen 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 átomos de carbono. Otros grupos alquilo representativos incluyen grupos alquilo de cadena lineal y ramificada que tienen 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, isobutilo, sec-butilo, n-pentilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo y similares. Para cada una de las definiciones en la presente descripción (por ejemplo, alquilo, alcoxi, arilalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, heteroarilalquilo), cuando no se incluye un prefijo para indicar el número de átomos de carbono en una porción de alquilo, el resto o porción de alquilo de este tendrá 50 12 o menos átomos de carbono de cadena principal u 8 o menos átomos de carbono de cadena principal o 6 o menos átomos de carbono de cadena principal. Por ejemplo, el alquilo C₁₋₆ se refiere a un hidrocarburo lineal o ramificado que tiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono e incluye, pero no se limita a, alquilo C₁₋₂, alquilo C₁₋₄, alquilo C₂₋₆, alquilo C₂₋₄, alquilo C₁₋₆, alquilo C₂₋₈, alquilo C₁₋₇, alquilo C₂₋₇ y alquilo C₃₋₆. Si bien se entiende que las sustituciones están unidas en cualquier átomo disponible para producir un compuesto estable, cuando el alquilo opcionalmente sustituido es un grupo R de un resto como -OR (por ejemplo, alcoxi), -SR (por ejemplo, tioalquilo), -NHR (por ejemplo, alquilamino), -C(O)NHR, y similares, la sustitución del grupo alquilo R es tal que la sustitución del carbono alquilo unido a cualquier O, S o N del resto (excepto cuando N es un átomo del anillo heteroarilo) excluye sustituyentes que darían como resultado que cualquier O, S o N del sustituyente (excepto cuando N es un átomo del anillo heteroarilo) se una al carbono de alquilo unido a cualquier O, S o N del resto.

"Alquieno" por sí mismo o como parte de otro sustituyente significa un resto de hidrocarburo divalente saturado lineal o ramificado derivado de un alcano que tiene el número de átomos de carbono indicado en el prefijo. Por ejemplo, (es decir, C₁₋₆ significa de uno a seis carbonos; alquieno C₁₋₆ pretende incluir metileno, etileno, propileno, 2-metilpropileno, pentileno, hexileno y similares). El alquieno C₁₋₄ incluye metileno -CH₂-, etileno -CH₂CH₂-, propileno -CH₂CH₂CH₂-, e isopropileno -CH(CH₃)CH₂-, -CH₂CH(CH₃)-, -CH₂(CH₂)₂CH₂-, -CH₂-CH(CH₃)CH₂-, -CH₂-C(CH₃)₂-, -CH₂-CH₂CH(CH₃)-. Típicamente, un grupo alquilo (o alquieno) tendrá de 1 a 24 átomos de carbono, con aquellos grupos que tengan 10 o menos, 8 o menos o 6 o menos átomos de carbono. Cuando no se incluye un prefijo para indicar el número de átomos de carbono en una porción de alquieno, el resto de alquieno o porción de este tendrá 12 o menos átomos de carbono de cadena principal u 8 o menos átomos de carbono de cadena principal, 6 o menos átomos de carbono de cadena principal o 4 o menos átomos de carbono de cadena principal, o 3 o menos átomos de carbono de cadena principal, o 2 o menos átomos de carbono de cadena principal, o 1 átomo de carbono.

"Alquenilo" se refiere a un radical de hidrocarburo monovalente lineal o un radical de hidrocarburo monovalente ramificado que tiene el número de átomos de carbono indicado en el prefijo y que contiene al menos un enlace doble. Por ejemplo, alquenilo C_{2-C₆} se entiende que incluye etenilo, propenilo y similares.

El término "alquinileno" se refiere a un radical de hidrocarburo monovalente lineal o un radical de hidrocarburo monovalente ramificado que tiene al menos un enlace doble y el número de átomos de carbono indicado en el prefijo.

El término "alquinilo" se refiere a un monorradical de un hidrocarburo insaturado, en algunas modalidades, que tiene de 2 a 20 átomos de carbono (en algunas modalidades, de 2 a 10 átomos de carbono, por ejemplo, de 2 a 6 átomos de carbono) y que tiene de 1 a 6 enlaces triples carbono-carbono, por ejemplo, 1, 2 o 3 enlaces triples carbono-carbono. En algunas modalidades, los grupos alquinilo incluyen el etinilo (-C≡CH), propargilo (o propinilo, es decir, -C≡CCH₃) y similares. Cuando no se incluye un prefijo para indicar el número de átomos de carbono en una porción de alquenilo o alquinilo, el resto de alquenilo o alquinilo o porción de estos tendrá 12 o menos átomos de carbono de cadena principal u 8 o menos átomos de carbono de cadena principal, 6 o menos átomos de carbono de cadena principal o 4 o menos átomos de carbono de cadena principal.

El término "alquinileno" se refiere a un radical de hidrocarburo monovalente lineal o un radical de hidrocarburo monovalente ramificado que contiene al menos un enlace triple y que tiene el número de átomos de carbono indicado en el prefijo. Los ejemplos de tales grupos alquilo insaturados incluyen el vinilo, 2-propenilo, crotilo, 2-isopentenilo, 2-(butadienilo), 2,4-pentadienilo, 3-(1,4-pentadienilo), etinilo, 1- y 3-propinilo, 3-butinilo y los homólogos e isómeros superiores.

"Alcoxi" o "alcoxilo" se refieren a un grupo —O-alquilo, donde alquilo es como se define en la presente descripción. Si bien se entiende que las sustituciones en alcoxi están unidas a cualquier átomo disponible para producir un compuesto estable, la sustitución de alcoxi es tal que el O, S o N (excepto cuando N es un átomo del anillo heteroarilo), no está unido al carbono de alquilo unido al alcoxi O. Además, cuando el alcoxi se describe como un sustituyente de otro resto, el oxígeno de alcoxi no está unido a un átomo de carbono que está unido a un O, S o N del otro resto (excepto cuando N es un átomo del anillo heteroarilo), o a un carbono de alqueno o alquino del otro resto.

El término "alcoxialquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno o más, tal como de uno a tres grupos alcoxi.

"Alquilamino" se refiere a un grupo —NH-alquilo, donde alquilo es como se define en la presente descripción. Los grupos alquilamino ilustrativos incluyen CH₃NH-, etilamino y similares.

"Dialquilamino" se refiere a un grupo —N(alquilo)(alquilo), donde cada alquilo es independientemente como se define en la presente descripción. Los grupos dialquilamino ilustrativos incluyen dimetilamino, dietilamino, etilmethylamino y similares. "Cicloalquilamino" indica el grupo -NR^{dd}R^{ee}, donde R^{dd} y R^{ee} se combinan con el nitrógeno para formar un anillo heterocicloalquilo de 5-7 miembros, donde el heterocicloalquilo puede contener un heteroátomo adicional dentro del anillo, tal como O, N o S, y también puede estar adicionalmente sustituido con alquilo. Alternativamente, el "cicloalquilamino" se refiere a un grupo —NH-cicloalquilo, donde el cicloalquilo es como se define en la presente descripción.

"Amino" o "amina" indica el grupo -NH₂.

"Cicloalquilo" o "carbociclo" por sí mismo o como parte de otro sustituyente, a menos que se indique de otra manera, se refieren a sistemas de anillos de carbono monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos no aromáticos saturados o insaturados que tienen el número de átomos de carbono indicado en el prefijo, o si no se especifica, tienen de 3-10, también de 3-8, y también de 3-6, miembros de anillo por anillo, tales como ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, 1-ciclohexenilo, adamantilo y similares, donde uno o dos átomos de carbono del anillo pueden reemplazarse opcionalmente por un carbonilo. El cicloalquilo se refiere a anillos de hidrocarburo que tienen el número indicado de átomos del anillo (por ejemplo, cicloalquilo C₃₋₈ significa tres a ocho átomos de carbono del anillo). "Cicloalquilo" o "carbociclo" pueden formar un anillo puenteado o un anillo espirocicloalquilo. En algunas modalidades, dos posibles

puntos de unión en un carbono se unen para formar un anillo de espirocicloalquilo. El grupo cicloalquilo puede tener uno o más enlaces dobles o triples, en cuyo caso se denominarían cicloalquenilo y cicloalquinilo respectivamente.

"Cicloalquilalquilo" se refiere a un grupo -(alquíleno)-cicloalquilo donde el alquíleno como se define en la presente descripción tiene el número indicado de átomos de carbono, o si no se especifica, tiene seis o menos, preferentemente cuatro o menos átomos de carbono de cadena principal; y cicloalquilo es como se define en la presente descripción que tiene el número indicado de átomos de carbono, o si no se especifica, tiene de 3-10, y también de 3-8, y también de 3-6, miembros del anillo por anillo. El cicloalquilo C₃₋₈-alquilo C₁₋₂ pretende tener de 3 a 8 átomos de carbono del anillo y 1 a 2 átomos de carbono de cadena de alquíleno. El cicloalquilalquilo ilustrativo incluye, por ejemplo, el ciclopripilmetíleno, ciclobutiletileno, ciclobutilmetíleno y similares.

El término "ciano" se refiere al grupo —CN.

El término "cianoalquilo" o "cianoalquíleno" se refiere a un alquilo o alquíleno como se define en la presente descripción sustituido por al menos un grupo ciano como se define en la presente descripción.

"Ariilo" por sí mismo o como parte de otro sustituyente, a menos que se indique de otra manera, se refiere a un radical de hidrocarburo aromático poliinsaturado monocíclico, bicíclico o policíclico que contiene de 6 a 14 átomos de carbono del anillo, que puede ser un solo anillo o múltiples anillos (hasta tres anillos), los cuales se fusionan juntos o enlazan covalentemente. Los ejemplos no limitantes de grupos arilo no sustituidos incluyen el fenilo, 1-naftilo y 2-naftilo. El término "arileno" se refiere a un arilo divalente, en donde el arilo es como se define en la presente descripción.

"Arilalquilo" o "aralquilo" se refieren a -(alquíleno)-arilo, donde el grupo alquíleno es como se define en la presente descripción y tiene el número indicado de átomos de carbono, o si no se especifica, tiene seis o menos átomos de carbono de cadena principal o cuatro o menos átomos de carbono de cadena principal; y el arilo es como se define en la presente descripción. Los ejemplos de arilalquilo incluyen el bencilo, fenetilo, 1-metilbencilo y similares.

El término "haloalquilo" se refiere a un alquilo sustituido con de uno a siete átomos de halógeno. El haloalquilo incluye el monohaloalquilo o polihaloalquilo. Por ejemplo, el término "haloalquilo C₁₋₆" se entiende que incluye trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 4-clorobutilo, 3-bromopropilo y similares.

"Halógeno" o "halo" se refieren a todos los halógenos, es decir, cloro (Cl), flúor (F), bromo (Br) o yodo (I).

"Heteroátomo" se entiende que incluye oxígeno (O), nitrógeno (N) y azufre (S).

"Heteroarilo" por sí mismo o como parte de otro sustituyente se refiere a un radical de anillo aromático monocíclico que contiene 5 o 6 átomos del anillo, o un radical aromático bicíclico que tiene de 8 a 10 átomos, que contiene uno o más, de 1-4, de 1-3, de 1-2, heteroátomos que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en O, S y N. El heteroarilo también pretende incluir S o N oxidados, tales como sulfinilo, sulfonilo y N-óxido de un nitrógeno del anillo terciario. Un átomo de carbono o nitrógeno es el punto de unión de la estructura del anillo heteroarilo de manera que se produce un compuesto estable. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, pero no se limitan a, piridilo, piridazinilo, pirazinilo, indolizinilo, benzo tienilo, quinazolinilo, purinilo, indolilo, quinolinilo, pirimidinilo, pirrolilo, pirazolilo, oxazolilo, tiazolilo, tienilo, isoxazolilo, oxatiadiazolilo, isotiazolilo, tetrazolilo, imidazolilo, triazolilo, furanilo, benzofurilo, indolilo, triazinilo, quinoxalinilo, cinolinilo, ftalazinilo, benzotriazinilo, bencimidazolilo, benzopirazolillo, benzotriazolilo, bencisoxazolilo, isobenzofurilo, isoindolilo, indolizinilo, benzotriazinilo, tienopiridinilo, tienopirimidinilo, pirazolopirimidinilo, imidazopiridinas, benzotiazolilo, benzotienilo, quinolilo, isoquinolilo, indazolilo, pteridinilo y tiadiazolilo. "Heteroarilo que contiene nitrógeno" se refiere al heteroarilo en donde cualquiera de los heteroátomos es N.

"Heteroarileno" por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un heteroarilo divalente, donde el heteroarilo es como se define en la presente descripción.

"Heteroarylalquilo" se refiere a -(alquíleno)-heteroarilo, donde el grupo alquíleno es como se define en la presente descripción y tiene el número indicado de átomos de carbono, o si no se especifica, tiene seis o menos átomos de carbono de cadena principal, o cuatro o menos átomos de carbono de cadena principal; y el heteroarilo es como se define en la presente descripción.

"Heterocicloalquilo" se refiere a un grupo cicloalquilo no aromático saturado o insaturado que contiene de uno a cinco heteroátomos del anillo que se seleccionan de N, O y S, en donde los átomos de nitrógeno y azufre están opcionalmente oxidados, y el(los) átomo(s) de nitrógeno está(n) opcionalmente cuaternizado(s), los átomos del anillo restantes son C, donde uno o dos átomos de C pueden reemplazarse opcionalmente por un carbonilo. El heterocicloalquilo puede ser un sistema de anillo monocíclico, bicíclico o policíclico de 3 a 12, o de 4 a 10 átomos del anillo, o de 5 a 8 átomos del anillo en el cual de uno a cinco átomos del anillo son heteroátomos que se seleccionan de —N=, -N-, -O-, -S-, -S(O)- o —S(O)₂- y además en donde uno o dos átomos del anillo están opcionalmente reemplazados por un grupo -C(O)-. El heterocicloalquilo también puede ser un anillo de alquilo heterocíclico condensado (que incluye grupos espirocíclicos) con un anillo cicloalquilo, uno arilo o uno heteroarilo. Los ejemplos

no limitantes de grupos heterocicloalquilo incluyen pirrolidinilo, piperidinilo, imidazolidinilo, benzofuranilo, pirazolidinilo, morfolinilo y similares. Puede unirse un grupo heterocicloalquilo al resto de la molécula a través de un carbono del anillo o un heteroátomo.

5 "Heterocicloalquilalquilo" o "heterociclolilalquilo" se refieren a -(alquileno)-heterocicloalquilo, donde el grupo alquileno es como se define en la presente descripción y tiene el número indicado de átomos de carbono, o si no se especifica, tiene seis o menos átomos de carbono de cadena principal o cuatro o menos átomos de carbono de cadena principal; y heterocicloalquilo es como se define en la presente descripción.

10 "Hidroxilo" o "hidroxi" se refieren al grupo -OH.

El término "hidroxialquilo" o "hidroxialquieno" se refiere a un alquilo o alquieno como se define en la presente descripción sustituido por al menos un grupo hidroxi como se define en la presente descripción.

15 El término "oxo" se refiere a C(=O) o (O). En algunas modalidades, dos posibles puntos de unión sobre un carbono forman un grupo oxo.

20 "Grupo protector" se refiere a una agrupación de átomos que cuando se une a un grupo reactivo en una molécula enmascara, reduce o previene esa reactividad. Pueden encontrarse ejemplos de grupos protectores en T.W. Greene y P.G. Wuts, PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC CHEMISTRY, (Wiley, 4ta ed. 2006), Beaucage e Iyer, Tetrahedron 48:2223-2311 (1992), and Harrison y Harrison y otros, COMPENDIUM OF SYNTHETIC ORGANIC METHODS, Vols. 1-8 (John Wiley y Sons. 1971-1996). Los grupos protectores de amino representativos incluyen formilo, acetilo, trifluoroacetilo, bencilo, benciloxicarbonilo (CBZ), *terc*-butoxicarbonilo (Boc), trimetilsililo (TMS), 2-trimetilsililo-etanosulfonilo (SES), tritilo y grupos tritilo sustituidos, aliloxicarbonilo, 9-fluorenilmetiloxicarbonilo (FMOC), nitro-veratriloxicarbonilo (NVOC), triisopropilsililo (TIPS), fenilsulfonilo y similares (ver también, Boyle, A. L. (Editor), carbamatos, amidas, derivados de N-sulfonilo, grupos de fórmula -C(O)OR^a, en donde R^a es, por ejemplo, metilo, etilo, t-butilo, bencilo, feniletilo, CH₂=CHCH₂- y similares, grupos de la fórmula -C(O)R', en donde R' es, por ejemplo, metilo, fenilo, trifluorometilo, y similares, grupos de la fórmula -SO₂R", en donde R" es, por ejemplo, tolilo, fenilo, trifluorometilo, 2,2,5,7,8-pentametilcroman-6-ilo, 2,3,6-trimetil-4-metoxifenilo y similares, y grupos que contienen silanilo, tales como 2-trimetilsililetoximetilo, t-butildimetsililo, triisopropilsililo y similares, CURRENT PROTOCOLS IN NUCLEIC ACID CHEMISTRY, John Wiley and Sons, Nueva York, Volumen 1, 2000).

35 "Opcional" u "opcionalmente", tal como se usa en toda la descripción, significa que el evento o la circunstancia descrita posteriormente puede producirse o no, y que la descripción incluye casos en los que se produce el evento o la circunstancia y casos en los que no se producen. Por ejemplo, la frase "el grupo aromático está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes alquilo" significa que el alquilo puede, pero no necesita estar presente, y la descripción incluye situaciones en las que el grupo aromático está sustituido con un grupo alquilo y situaciones en las que el grupo aromático no está sustituido con el grupo alquilo.

40 Como se usa en la presente descripción, el término "composición" se refiere a una formulación adecuada para la administración a un sujeto animal destinado para fines terapéuticos que contiene al menos un compuesto farmacéuticamente activo y al menos un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

45 El término "farmacéuticamente aceptable" indica que el material indicado no tiene propiedades que pudieran provocar que un médico prudente evite razonablemente la administración del material a un paciente, al tomar en consideración la enfermedad o las afecciones a tratar y la vía de administración respectiva. Por ejemplo, se requiere comúnmente que dicho material sea esencialmente estéril, por ejemplo, para inyectables.

50 "Sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal que es aceptable para la administración a un paciente, tal como un mamífero (por ejemplo, sales que tienen seguridad aceptable en mamíferos para un régimen de dosificación dado). Dichas sales pueden derivarse de bases inorgánicas u orgánicas farmacéuticamente aceptables y de ácidos inorgánicos u orgánicos farmacéuticamente aceptables, en dependencia de los sustituyentes particulares encontrados en los compuestos descritos en la presente descripción. Cuando los compuestos de la presente descripción contienen funcionalidades relativamente ácidas, pueden obtenerse sales de adición de base mediante el contacto de la forma neutra de dichos compuestos con una cantidad suficiente de la base deseada, ya sea pura o en un disolvente inerte adecuado. Las sales derivadas de bases inorgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen aluminio, amonio, calcio, cobre, férrico, ferroso, litio, magnesio, mangánico, manganoso, potasio, sodio, zinc y similares. Las sales derivadas de bases orgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias, terciarias y cuaternarias, que incluyen aminas sustituidas, aminas cíclicas, aminas de origen natural y similares, tales como arginina, betaina, cafeína, colina, N,N'-dibenciletilendiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietilamina, trimetilamina, tripripilamina, trometamina, N,N'-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, meglumina (N-metilglucamina) y similares. Cuando los compuestos de la presente descripción contienen funcionalidades relativamente básicas, pueden obtenerse sales de adición de ácido mediante el contacto de la forma neutra de dichos compuestos con una

- cantidad suficiente del ácido deseado ya sea puro o en un disolvente inerte adecuado. Las sales derivadas de ácidos farmacéuticamente aceptables incluyen acético, trifluoroacético, propiónico, ascórbico, bencenosulfónico, benzoico, camfosulfónico, cítrico, etanosulfónico, fumárico, glicólico, glucónico, glucorónico, glutámico, hipúrico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, lactobiónico, maleico, mágico, mandélico, metanosulfónico, mágico, naftalenosulfónico, nicotínico, nítrico, pamoico, pantoténico, fosfórico, succínico, sulfúrico, hidroxídico, carbónico, tartárico, p-toluenosulfónico, pirúvico, aspártico, benzoico, antranílico, mesílico, salicílico, p-hidroxibenzoico, fenilacético, embónico (pamoico), etanosulfónico, bencenosulfónico, 2-hidroxietanosulfónico, sulfanílico, esteárico, ciclohexilaminosulfónico, algénico, hidroxibutírico, galactárico y galacturónico y similares.
- 5 10 También se incluyen las sales de aminoácidos, tales como arginato y similares, y las sales de ácidos orgánicos como ácidos glucurónicos o galactunóricos y similares (véase, por ejemplo, Berge, S. M. y otros, "Pharmaceutical Salts", J. Pharmaceutical Science, 1977, 66:1-19). Determinados compuestos específicos de la presente descripción contienen funcionalidades básicas y ácidas que permiten que los compuestos se conviertan en sales de adición de base o de ácido.
- 15 20 25 Las formas neutras de los compuestos pueden regenerarse mediante el contacto de la sal con una base o ácido y al aislar el compuesto original de la manera convencional. La forma original del compuesto difiere de las diversas formas de sal en determinadas propiedades físicas, tal como la solubilidad en disolventes polares, pero por otra parte las sales son equivalentes a la forma original del compuesto para los fines de la presente descripción.
- 20 25 30 Como se usa en la presente descripción en relación con los compuestos de la descripción, el término "sintetizar" y términos similares significan la síntesis química a partir de uno o más materiales precursores.
- 25 30 35 Los compuestos de la presente descripción también pueden contener proporciones no naturales de isótopos atómicos en uno o más de los átomos que constituyen dichos compuestos. Por ejemplo, los compuestos pueden estar marcados radioactivamente con isótopos radiactivos, tales como, por ejemplo, tritio (^3H), yodo-125 (^{125}I), carbono-14 (^{14}C), carbono-11(^{11}C) o flúor-18 (^{18}F). Se pretende que todas las variaciones isotópicas de los compuestos de la presente descripción ya sean radiactivas o no, estén abarcadas dentro del alcance de la presente descripción.
- 30 35 40 El término "deuterado" como se usa en la presente descripción solo o como parte de un grupo, significa átomos de deuterio sustituidos. El término "análogo deuterado", como se usa en la presente descripción solo o como parte de un grupo, significa átomos de deuterio sustituidos en lugar de hidrógeno. El análogo deuterado de la descripción puede ser un derivado sustituido totalmente o parcialmente con deuterio. En algunas modalidades, el derivado sustituido con deuterio de la descripción contiene un grupo alquilo, arilo o heteroarilo total o parcialmente sustituido con deuterio.
- 40 45 50 55 La descripción también abarca compuestos marcados isotópicamente de la presente descripción que son idénticos a los enumerados en la presente descripción, pero por el hecho de que uno o más átomos se reemplazan por un átomo que tiene una masa atómica o un número de masa diferente de la masa atómica o número de masa generalmente encontrado en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos de la presente descripción incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como, pero no se limitan a, ^2H (deuterio, D), ^3H (tritio), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}F , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{36}Cl y ^{125}I . A menos que se indique lo contrario, cuando una posición se designa específicamente como " H " o "hidrógeno", se entiende que la posición tiene hidrógeno en su composición isotópica de abundancia natural o sus isótopos, tal como deuterio (D) o tritio (^3H). Determinados compuestos marcados isotópicamente de la presente descripción (por ejemplo, los marcados con ^3H y ^{14}C) son útiles en ensayos de distribución en tejido de compuestos y/o sustratos. Los isótopos de tritio (es decir, ^3H) y carbono-14 (es decir, ^{14}C) y flúor-18 (^{18}F) son útiles por su facilidad de preparación y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos más pesados, tal como el deuterio (es decir, ^2H), puede proporcionar determinadas ventajas terapéuticas que resultan de una mayor estabilidad metabólica (por ejemplo, un aumento de la vida media *in vivo* o reducción de los requisitos de dosificación) y, por lo tanto, puede preferirse en algunas circunstancias. Los compuestos marcados isotópicamente de la presente descripción generalmente pueden prepararse al seguir procedimientos análogos a los descritos en los esquemas y en los ejemplos en la presente descripción más abajo, mediante la sustitución de un reactivo marcado isotópicamente con un reactivo no marcado isotópicamente.
- 60 65 "Profármacos" significa cualquier compuesto que libera un fármaco original activo de acuerdo con la Fórmula I *in vivo* cuando dicho profármaco se administra a un sujeto mamífero. Los profármacos de un compuesto de Fórmula I se preparan al modificar los grupos funcionales presentes en el compuesto de Fórmula I de tal manera que las modificaciones pueden escindirse *in vivo* para liberar el compuesto original. Los profármacos pueden prepararse al modificar los grupos funcionales presentes en los compuestos de tal manera que las modificaciones se escinden, ya sea en la manipulación rutinaria o *in vivo*, a los compuestos originales. Los profármacos incluyen los compuestos de Fórmula I en donde un grupo hidroxi, amino, carboxilo o sulfhidrilo en un compuesto de Fórmula I está unido a cualquier grupo que pueda escindirse *in vivo* para regenerar el grupo hidroxi, amino o sulfhidrilo libre, respectivamente. Los ejemplos de profármacos incluyen, pero no se limitan a, ésteres (por ejemplo, derivados de acetato, formiato y benzoato), amidas, guanidinas, carbamatos (por ejemplo, N,N-dimetilaminocarbonilo) de grupos

funcionales hidroxi en los compuestos de Fórmula I y similares. La preparación, la selección y el uso de profármacos se discute en T. Higuchi y V. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," Vol. 14 de A.C.S. Symposium Series; "Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985; y en Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987.

- 5 "Tautómero" significa compuestos producidos por el fenómeno en donde un protón de un átomo de una molécula se desplaza a otro átomo. Véase, March, Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structures, cuarta Edición, John Wiley & Sons, páginas 69-74 (1992). Los tautómeros también se refieren a uno de dos o más isómeros estructurales que existen en equilibrio y se convierten fácilmente de una forma isomérica a otra. Los ejemplos de tautómeros incluyen ceto-enoles, tales como acetona/propen-2-ol, tautómeros de imina-enamina y similares, tautómeros de anillo-cadena, tales como glucosa/2,3,4,5,6-pentahidroxi-hexanal y similares, las formas tautoméricas de grupos heteroarilo que contienen una disposición de átomos del anillo -N=C(H)-NH-, tales como pirazoles, imidazoles, bencimidazoles, triazoles y tetrazoles. Cuando el compuesto contiene, por ejemplo, un grupo ceto u oxima o un resto aromático, puede producirse isomerismo tautomérico ('tautomerismo'). Los compuestos descritos en la presente descripción pueden tener uno o más tautómeros y, por consiguiente, incluyen varios isómeros. Un experto en la técnica reconocerá que son posibles otras disposiciones de átomos del anillo tautoméricos. Todas estas formas isoméricas de estos compuestos se incluyen expresamente en la presente descripción.
- 10 20 "Isómeros" significa compuestos que tienen fórmulas moleculares idénticas pero difieren en la naturaleza o la secuencia de unión de sus átomos o en la disposición de sus átomos en el espacio. Los isómeros que difieren en la disposición de sus átomos en el espacio se denominan "estereoisómeros". "Estereoisómero" y "estereoisómeros" se refieren a los compuestos que existen en diferentes formas estereoisomeras si poseen uno o más centros asimétricos o un enlace doble con sustitución asimétrica y, por lo tanto, pueden producirse como estereoisómeros individuales o como mezclas. Los estereoisómeros incluyen enantiómeros y diastereómeros. Los estereoisómeros que no son imágenes especulares entre sí se denominan "diastereómeros" y los que son imágenes especulares no superponibles entre sí se denominan "enantiómeros". Cuando un compuesto tiene un centro asimétrico, por ejemplo, está unido a cuatro grupos diferentes, es posible un par de enantiómeros. Un enantiómero puede caracterizarse por la configuración absoluta de su centro asimétrico y se describe mediante las reglas de secuenciación R y S de Cahn y Prelog, o por la forma en que la molécula gira el plano de la luz polarizada y se designa como dextrorrotatorio o levorrotatorio (es decir, como isómeros (+) o (-), respectivamente). Un compuesto quiral puede existir ya sea como enantiómero individual o como una mezcla de este. Una mezcla que contiene proporciones iguales de los enantiómeros se denomina "mezcla racémica". A menos que se indique lo contrario, la descripción pretende incluir los estereoisómeros individuales así como también las mezclas. Los procedimientos para la determinación de la estereoquímica y la separación de los estereoisómeros se conocen bien en la técnica (véase el análisis en el Capítulo 4 de ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY, 6ta edición J. March, John Wiley and Sons, Nueva York, 2007), difieren en la quiraldad de uno o más estereocentros.
- 15 25 30 35 Determinados compuestos de la presente descripción pueden existir en formas no solvatadas así como también en formas solvatadas, que incluyen las formas hidratadas. "Hidrato" se refiere a un complejo formado por la combinación de moléculas de agua con moléculas o iones del soluto. "Solvato" se refiere a un complejo formado por la combinación de moléculas del disolvente con moléculas o iones del soluto. El disolvente puede ser un compuesto orgánico, un compuesto inorgánico o una mezcla de ambos. El solvato se entiende que incluye hidrato. Algunos ejemplos de disolventes incluyen, pero no se limitan a, metanol, N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano, dimetilsulfóxido y agua. En general, las formas solvatadas son equivalentes a las formas no solvatadas y se abarcan dentro del alcance de la presente descripción. Determinados compuestos de la presente descripción pueden existir en múltiples formas cristalinas o amorphas. En general, todas las formas físicas son equivalentes para los usos contemplados por la presente descripción y se destinan a estar dentro del alcance de la presente descripción.
- 40 45 50 55 60 65 Como se usa en la presente descripción en relación con la secuencia de aminoácidos o de ácidos nucleicos, el término "aislado" indica que la secuencia está separada de al menos una porción de las secuencias de aminoácidos y/o ácidos nucleicos con las que normalmente estaría asociada.
- En conexión con secuencias de aminoácidos o nucleicos, el término "purificado" indica que la molécula sujeto constituye una proporción significativamente mayor de las biomoléculas en una composición que la proporción observada en una composición anterior, por ejemplo, en un cultivo celular. La mayor proporción puede ser 2 veces, 5 veces, 10 veces o más de 10 veces, con respecto a la proporción encontrada en la composición anterior.

- En el contexto del uso, prueba o tamizaje de compuestos que son o pueden ser moduladores, el término "poner en contacto" significa que se provoca que el(s) compuesto(s) esté(n) lo suficientemente cerca de una molécula, complejo, célula, tejido, organismo u otro material especificado de manera que puedan producirse interacciones de unión potenciales y/o reacción química entre el compuesto y otro material especificado.
- Como se usa en la presente descripción, el término "sujeto" se refiere a un organismo vivo que se trata con compuestos como se describe en la presente descripción, que incluye, pero no se limita a, cualquier mamífero, tal como un ser humano, otros primates, animales deportivos, animales de interés comercial tales como ganado, animales de granja tales como caballos o mascotas tales como perros y gatos.
- El término "administración" se refiere a la administración oral, administración como suppositorio, contacto tópico, administración intravenosa, intraperitoneal, intramuscular, intralesional, intranasal o subcutánea, o la implantación de un dispositivo de liberación lenta, por ejemplo, una mini bomba osmótica, a un sujeto. La administración es por cualquier vía, que incluye la parenteral y transmucosal (por ejemplo, bucal, sublingual, palatal, gingival, nasal, vaginal, rectal o transdérmica). La administración parenteral incluye, por ejemplo, intravenosa, intramuscular, intraarteriolar, intradérmica, subcutánea, intraperitoneal, intraventricular e intracraneal. Otros modos de administración incluyen, pero no se limita a, el uso de formulaciones liposomales, infusión intravenosa, parches transdérmicos, etc.
- En el presente contexto, el término "terapéuticamente eficaz" o "cantidad eficaz" indica que un compuesto o material o cantidad del compuesto o material cuando se administra es suficiente o eficaz para prevenir, aliviar o mejorar uno o más síntomas de una enfermedad, trastorno o afección médica que se trata, y/o para prolongar la supervivencia del sujeto que se trata. La cantidad terapéuticamente eficaz variará en dependencia del compuesto, la enfermedad, el trastorno o la afección y su gravedad y la edad, peso, etc., del mamífero a tratar. En general, se indica que se obtienen resultados satisfactorios en sujetos a una dosificación diaria de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 g/kg de peso corporal del sujeto. En algunas modalidades, una dosis diaria varía de aproximadamente 0,10 a 10,0 mg/kg de peso corporal, de aproximadamente 1,0 a 3,0 mg/kg de peso corporal, de aproximadamente 3 a 10 mg/kg de peso corporal, de aproximadamente 3 a 150 mg/kg de peso corporal, de aproximadamente 3 a 100 mg/kg de peso corporal, de aproximadamente 10 a 100 mg/kg de peso corporal, de aproximadamente 10 a 150 mg/kg de peso corporal o de aproximadamente 150 a 1000 mg/kg de peso corporal. La dosificación puede administrarse convenientemente, por ejemplo, en dosis divididas hasta cuatro veces al día o en forma de liberación sostenida.
- Por "ensayo" se entiende la creación de condiciones experimentales y la recopilación de datos con respecto a un resultado particular de la exposición a condiciones experimentales específicas. Por ejemplo, las enzimas pueden analizarse en función de su capacidad para actuar sobre un sustrato detectable. Puede analizarse un compuesto en función de su capacidad para unirse a una molécula o moléculas diana en particular.
- Como se usa en la presente descripción, los términos "ligando" y "modulador" se usan de manera equivalente para referirse a un compuesto que cambia (es decir, aumenta o disminuye) la actividad de una biomolécula diana, por ejemplo, una enzima tal como una quinasa. Generalmente, un ligando o modulador será una molécula pequeña, donde "molécula pequeña" se refiere a un compuesto con un peso molecular de 1500 Dalton o menos, o 1000 Dalton o menos, 800 Dalton o menos, o 600 Dalton o menos. Por tanto, un "ligando mejorado" es uno que posee mejores propiedades farmacológicas y/o farmacocinéticas que un compuesto de referencia, donde un experto en la técnica relevante puede definir "mejor" para un sistema biológico o uso terapéutico particular.
- El término "se une" en relación con la interacción entre una diana y un compuesto de unión potencial indica que el compuesto de unión potencial se asocia con la diana en un grado estadísticamente significativo en comparación con la asociación con proteínas en general (es decir, unión no específica). Por tanto, el término "compuesto de unión" se refiere a un compuesto que tiene una asociación estadísticamente significativa con una molécula diana. En algunas modalidades, un compuesto de unión interactúa con una diana específica con una constante de disociación (K_D) de 1 mM o menos, 1 μ M o menos, 100 nM o menos, 10 nM o menos, o 1 nM o menos. En el contexto de los compuestos que se unen a una diana, los términos "mayor afinidad" y "selectivo" indican que el compuesto se une más fuertemente que un compuesto de referencia, o que el mismo compuesto en una condición de referencia, es decir, con una constante de disociación más baja. En algunas modalidades, la mayor afinidad es al menos una afinidad de al menos 2, 3, 4, 5, 8, 10, 50, 100, 200, 400, 500, 1000 o 10 000 veces.
- Los términos "previene", "prevenir", "prevención" y las variaciones gramaticales de estos, como se usan en la presente descripción, se refieren a un procedimiento para retardar o prevenir parcial o completamente la aparición o la recurrencia de una enfermedad, trastorno o afección y/o uno o más de sus síntomas acompañantes o impedir que un sujeto adquiera o vuelva a adquirir un trastorno o afección o reducir el riesgo de un sujeto de adquirir o volver a adquirir un trastorno o afección o uno o más de sus síntomas acompañantes.
- La "forma de dosificación unitaria" se refiere a una composición destinada a una sola administración para tratar a un sujeto que padece de una enfermedad o afección médica. Cada forma de dosificación unitaria típicamente

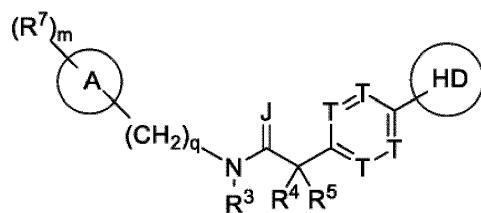
comprende cada uno de los ingredientes activos de esta descripción más excipientes farmacéuticamente aceptables. Los ejemplos de formas de dosificación unitarias son comprimidos individuales, cápsulas individuales, polvos a granel, soluciones líquidas, pomadas, cremas, gotas para los ojos, supositorios, emulsiones o suspensiones. El tratamiento de la enfermedad o la afección puede requerir la administración periódica de formas de dosificación unitarias, por ejemplo: una forma de dosificación unitaria dos o más veces al día, una con cada comida, una cada cuatro horas u otro intervalo o solo una por día. La expresión "forma de dosificación unitaria oral" indica una forma de dosificación unitaria diseñada para tomarse por vía oral.

Además, las abreviaturas como se usan en la presente descripción tienen los significados respectivos de la manera siguiente:

| | | |
|----|----------------------------------|---|
| | °C | Grado Celsius |
| 5 | ATP | Trifosfato de adenosina |
| 10 | BOC | terc-butoxicarbonilo |
| 15 | BSA | Albúmina de suero bovino |
| 20 | DEAE | Dietilaminoetilo |
| 25 | DMEM | Medio de Eagle modificado por Dulbecco |
| 30 | DMF | Dimetilformamida |
| 35 | DMSO | Dimetilsulfóxido |
| 40 | DTT | Ditiotreitol |
| 45 | EDTA | Ácido etilendiaminotetraacético |
| 50 | Et | Etilo |
| 55 | FBS | Suero bovino fetal |
| 60 | g | Gramo |
| | Hepes | Ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinetanosulfónico |
| | M | Molar |
| | [M+H ⁺] ⁺ | Pico de masa más hidrógeno |
| | MEM | Medio mínimo esencial |
| | mg | Miligramo |
| | ml | Mililitro |
| | mM | Milimolar |
| | mmol | Milimol |
| | MS ESI | Ionización por electropulverización por espectrometría de masas |
| | nM | Nanomolar |
| | NEAA | Aminoácidos no esenciales |
| | ng | nanogramo |
| | NMP | N-metil-2-pirrolidona |
| | PBS | Solución salina amortiguada con fosfato |
| | PBST | Solución salina amortiguada con fosfato con Tween |
| | Ph | Fenilo |
| | PMB | p-metoxibencilo |
| | RP-HPLC | Cromatografía líquida de alta resolución en fase inversa |
| | rpm | Revoluciones por minuto |
| | s | Segundo(s) |
| | SEM | trimetilsililetoximetilo |
| | TBAF | Fluoruro de tetra-n-butilamonio |
| | TFA | Ácido trifluoroacético |
| | THF | Tetrahidrofurano |
| | wt | peso |
| | µg | Microgramo |
| | µl | Microlitro |
| | µM | Micromolar |

60 II. Compuestos

La modalidad de referencia 1 de esta descripción se refiere a un compuesto de Fórmula I(a):



10 I(a)

o una sal, un solvato, un tautómero, un estereoisómero o un análogo deuterado farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

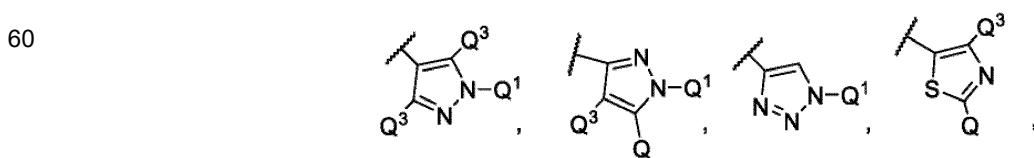
15 J es O o S;
 R³ es hidrógeno, alquilo o haloalquilo;
 R⁴ y R⁵ son cada uno independientemente hidrógeno, halo, alquilo, haloalquilo, hidroxi, alcoxi o amino;
 20 cada T es C(R⁶); o una T es N y las tres T variables restantes son C(R⁶);
 cada R⁶ es independientemente hidrógeno, halo, alquilo o alcoxi;
 cada R⁷ es independientemente halo, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo,
 25 heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, ciano, -S(O)2R²¹ o —R²⁰OR²¹, en donde
 cada alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo,
 heteroarilo, heteroarilalquilo, -S(O)₂R²¹ o —R²⁰OR²¹ está opcionalmente sustituido independientemente con 1 a 4
 grupos, cada uno independientemente hidroxi, halo, ciano, alquilo o haloalquilo;
 El anillo A es fenilo o un heteroarilo de 6 miembros opcionalmente condensado con un anillo de 5 o 6 miembros;
 El anillo HD es:

30 (i) un grupo heterocicloalquilo o heteroarilo bicíclico condensado de 9 miembros que tiene 2-3 átomos de nitrógeno, en donde el grupo heterocicloalquilo o heteroarilo bicíclico condensado de 9 miembros está sustituido con 1 a 3 grupos que se seleccionan de alquilo, alcoxi, ciano, -C(O)NH-alquilo, -C(O)-alquilo, -C(O)-cicloalquilo, -(CH₂)₀₋₂-N(R^{1b})₂, halo, -NHC(O)-alquilo, -NHC(O)-haloalquilo, cicloalquilo, oxo, fenilo opcionalmente sustituido con 1-2 grupos R¹¹, heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con 1-2 grupos R¹¹ o alquinilo opcionalmente sustituido con R¹⁰;

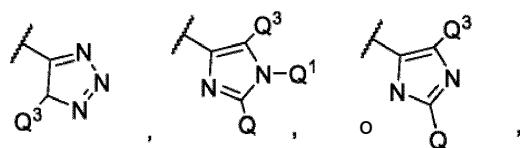
35 cada R^{1b} es independientemente hidrógeno o alquilo;
 R¹⁰ es alquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, cicloalquilo, -(CH₂)₀₋₃C(O)O-alquilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con 1-3 R²² o -(CH₂)₀₋₃C(O)OH;
 40 cada R¹¹ es independientemente un heterocicloalquilo de 4-6 miembros, ciano, cianoalquilo, alcoxi, alquilo o haloalquilo;
 o
 (ii)



X es N o C(R⁹);
 R^{1a} es hidrógeno o alquilo;
 55 cada R⁹ es independientemente hidrógeno, halo, amino, alquilo opcionalmente sustituido con alcoxi o hidroxi, haloalquilo o alcoxi;
 R² es

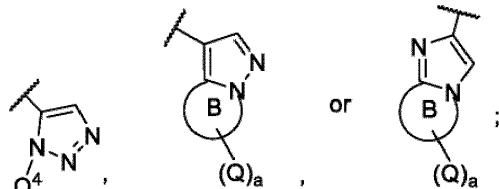


5



10

15



el anillo B es un anillo saturado o insaturado de 5 o 6 miembros que tiene 0-3 heteroátomos que se seleccionan de O, N o S;

20 Q es hidrógeno, alquilo, halo, ciano, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, oxo, -R²⁰OR²¹, -R²⁰OR²³OR²¹, -R²⁰OC(O)R²¹, -R²⁰C(O)OR²¹, -R²⁰C(O)N(R²⁴)(R²⁵), -R²⁰S(O)R²², -R²⁰N(R²⁴)(R²⁵) o -R²⁰N(R²⁴)C(O)R²¹, en donde cada alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido independientemente con 1 a 3 grupos, cada uno independientemente halo, oxo, amino, alquilo, haloalquilo o -R²⁰OR²¹;

25 Q¹ es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, -R²³OR²¹, -R²³OR²³OR²¹, -R²³C(Q)R²¹, -R²³N(R²⁴)(R²⁵), -R²³OC(O)R²¹, -R²³C(O)OR²¹, -R²³C(O)N(R²⁴)(R²⁵) o -R²³S(O)R²², en donde cada alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido independientemente con 1 a 3 grupos, cada uno independientemente halo, oxo, amino, alquilo, haloalquilo o -R²⁰OR²¹;

30 Q³ es hidrógeno, ciano, -S-alquilo C₁-C₂, halo, alquenilo C₂-C₃, alquinilo C₂-C₃, alcoxi C₁-C₃, ciclopropilo, amino, -N(H)(alquilo C₁-C₃), -N(H)C(O)C(H)=CH₂ o alquilo C₁-C₃, en donde cada Q³ está opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes, cada uno independientemente halo, hidroxi o metoxi;

35 Q⁴ es hidrógeno, ciclopropilo, alcoxi C₁-C₄ o alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes, cada uno independientemente halo, hidroxi o metoxi;

a es un número entero de 0 a 3;
cada t es independientemente 0, 1 o 2;

40 cada R²⁰ es independientemente alquieno, alquenileno, alquinileno o un enlace directo;

cada R²¹ es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, alquenilo, alquinilo o cicloalquilo;

cada R²² es independientemente alquilo, haloalquilo, alquenilo, alquinilo o cicloalquilo;

cada R²³ es independientemente alquieno, alquenileno o alquinileno;

R²⁴ y R²⁵ son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo; y

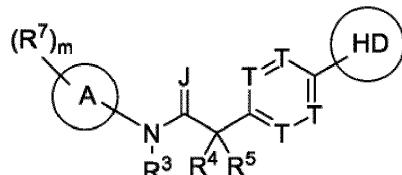
m es un número entero de 0 a 3; y

45 q es 0, 1 o 2.

La modalidad de referencia 1(a) de esta descripción se refiere a la Fórmula I(b) de la modalidad 1, que tiene la Fórmula I(b):

50

55



I(b)

60 o una sal, un solvato, un tautómero, un estereoisómero o un análogo deuterado farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

J es O o S;

R³ es hidrógeno, alquilo o haloalquilo;

65 R⁴ y R⁵ son cada uno independientemente hidrógeno, halo, alquilo, haloalquilo, hidroxi, alcoxi o amino; cada T es C(R⁶); o una T es N y las tres T variables restantes son C(R⁶);

cada R⁶ es independientemente hidrógeno, halo, alquilo o alcoxi;
 cada R⁷ es independientemente halo, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, ciano, -S(O)2R²¹ o —R²⁰OR²¹, en donde cada alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, -S(O)₂R²¹ o —R²⁰OR²¹ está opcionalmente sustituido independientemente con 1 a 4 grupos, cada uno independientemente hidroxi, halo, ciano, alquilo o haloalquilo;
 El anillo A es fenilo o un heteroarilo de 6 miembros opcionalmente condensado con un anillo de 5 o 6 miembros;
 El anillo HD es:

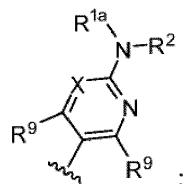
10 (i) un grupo heterocicloalquilo o heteroarilo bicíclico condensado de 9 miembros que tiene 2-3 átomos de nitrógeno, en donde el grupo heterocicloalquilo o heteroarilo bicíclico condensado de 9 miembros está sustituido con 1 a 3 grupos que se seleccionan de alquilo, alcoxi, ciano, -C(O)NH-alquilo, -C(O)-alquilo, -C(O)-cicloalquilo, -(CH₂)₀₋₂-N(R^{1b})₂, halo, -NHC(O)-alquilo, -NHC(O)-haloalquilo, cicloalquilo, oxo, fenilo opcionalmente sustituido con 1-2 grupos R¹¹, heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con 1-2 grupos R¹¹ o alquinilo opcionalmente sustituido con R¹⁰;

cada R^{1b} es independientemente hidrógeno o alquilo;
 R¹⁰ es alquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, cicloalquilo, -(CH₂)₀₋₃C(O)O-alquilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con 1-3 R²² o -(CH₂)₀₋₃C(O)OH;

20 cada R¹¹ es independientemente un heterocicloalquilo de 4-6 miembros, ciano, cianoalquilo, alcoxi, alquilo o haloalquilo;

(ii) O

(ii)



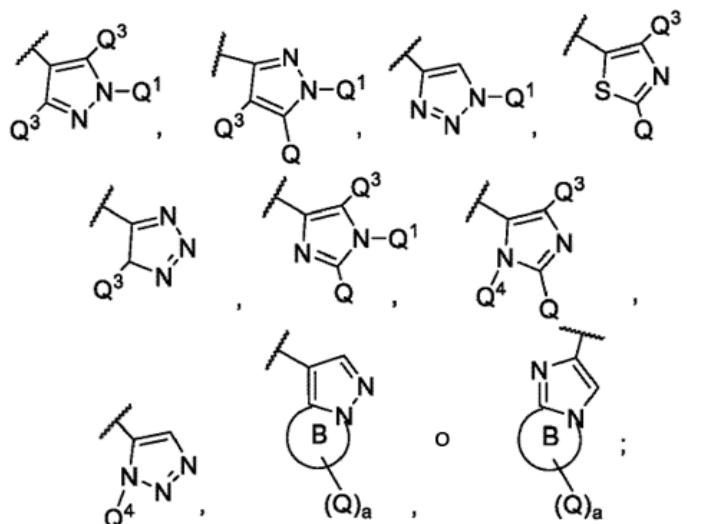
X es N o C(\mathbb{R}^9):

35 $\text{X es N o C(R')},$
 R^{1a} es hidrógeno o alquilo;

R⁹ es hidrógeno o alquilo,
cada R⁹ es independientemente hidrógeno, halo, amino, alquilo opcionalmente sustituido con alcoxi o hidroxi, haloalquilo o alcoxi;

R^2 es

40



el anillo B es un anillo saturado o insaturado de 5 o 6 miembros que tiene 0-3 heteroátomos que se seleccionan de O, N o S;

5 Q es hidrógeno, alquilo, halo, ciano, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, oxo, $-R^{20}OR^{21}$, $-R^{20}OR^{23}OR^{21}$, $-R^{20}OC(O)R^{21}$, $-R^{20}C(O)OR^{21}$, $-R^{20}C(O)N(R^{24})(R^{25})$, $-R^{20}S(O)R^{22}$, $-R^{20}N(R^{24})(R^{25})$ o $-R^{20}N(R^{24})C(O)R^{21}$, en donde cada alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido de independientemente con 1 a 3 grupos, cada uno independientemente halo, oxo, amino, alquilo, haloalquilo o $-R^{20}OR^{21}$;

10 Q¹ es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, $-R^{23}OR^{21}$, $-R^{23}OR^{23}OR^{21}$, $-R^{23}C(O)R^{21}$, $-R^{23}N(R^{24})(R^{25})$, $-R^{23}OC(O)R^{21}$, $-R^{25}C(O)OR^{21}$, $-R^{23}C(O)N(R^{24})(R^{25})$ o $-R^{23}S(O)R^{22}$, en donde cada alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido independientemente con 1 a 3 grupos, cada uno independientemente halo, oxo, amino, alquilo, haloalquilo o $-R^{20}OR^{21}$;

15 Q³ es hidrógeno, ciano, $-S$ -alquilo C₁-C₂, halo, alquenilo C₂-C₃, alquinilo C₂-C₃, alcoxi C₁-C₃, ciclopropilo, amino, $-N(H)(alquilo\ C_1-C_3)$, $-N(H)C(O)C(H)=CH_2$ o alquilo C₁-C₃, en donde cada Q³ está opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes, cada uno independientemente halo, hidroxi o metoxi;

20 Q⁴ es hidrógeno, ciclopropilo, alcoxi C₁-C₄ o alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes, cada uno independientemente halo, hidroxi o metoxi;

25 a es un número entero de 0 a 3;
cada t es independientemente 0, 1 o 2;

cada R²⁰ es independientemente alquieno, alquenileno, alquinileno o un enlace directo;
20 cada R²¹ es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, alquenilo, alquinilo o cicloalquilo;
cada R²² es independientemente alquilo, haloalquilo, alquenilo, alquinilo o cicloalquilo;
cada R²³ es independientemente alquieno, alquenileno o alquinileno;
R²⁴ y R²⁵ son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo; y
m es un número entero de 0 a 3.

25 La modalidad de referencia 1(b) de esta descripción se refiere a la Fórmula I(a) o la Fórmula I(b) de la modalidad 1, en donde

30 El anillo A es fenilo; y
El anillo HD es un grupo heterocicloalquilo bicíclico condensado de 9 miembros que tiene 2-3 átomos de nitrógeno, en donde el grupo heterocicloalquilo bicíclico condensado de 9 miembros está sustituido con 1-3 grupos que se seleccionan de alquilo, $-C(O)$ -alquilo, $-(CH_2)_{0-2}N(R^{1b})_2$, halo, $-NHC(O)$ -alquilo, $-NHC(O)$ -haloalquilo, cicloalquilo, oxo, espirocicloalquilo, $-C(O)$ -cicloalquilo, fenilo opcionalmente sustituido con 1-2 grupos R¹¹; heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con 1-2 grupos R¹¹; alquinilo opcionalmente sustituido con R¹⁰.

35 La modalidad de referencia 1(c) de esta descripción se refiere a la Fórmula I(a) o la Fórmula I(b) de la modalidad 1, en donde

40 El anillo A es un heteroarilo de 6 miembros opcionalmente condensado con un anillo de 5 o 6 miembros; y
El anillo HD es un grupo heterocicloalquilo o heteroarilo bicíclico condensado de 9 miembros que tiene 2-3 átomos de nitrógeno, en donde el grupo heterocicloalquilo o heteroarilo bicíclico condensado de 9 miembros está sustituido con 1 a 3 grupos que se seleccionan de alquilo, alcoxi, $-C(O)$ -alquilo, $-C(O)$ -cicloalquilo, $-(CH_2)_{0-2}N(R^{1b})_2$, halo, $-NHC(O)$ -alquilo, $-NHC(O)$ -haloalquilo, cicloalquilo, oxo, fenilo opcionalmente sustituido con 1-2 grupos R¹¹, heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con 1-2 grupos R¹¹ o alquinilo opcionalmente sustituido con R¹⁰.

45 La modalidad de referencia 1(d) de esta descripción se refiere a la Fórmula I(a) o la Fórmula I(b) de la modalidad 1, en donde

50 El anillo A es fenilo; y
El anillo HD es



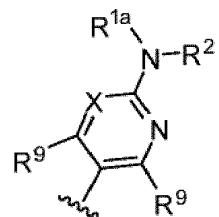
La modalidad de referencia 1(e) de esta descripción se refiere a la Fórmula I(a) o la Fórmula I(b) de la modalidad 1, en donde

El anillo A es un heteroarilo de 6 miembros opcionalmente condensado con un anillo de 5 o 6 miembros; y

El anillo HD es:

5

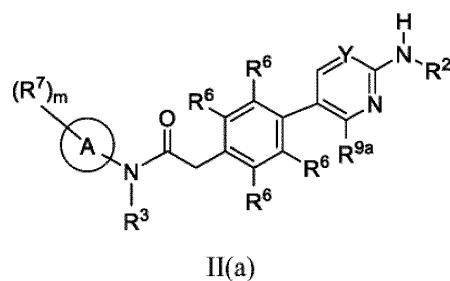
10



15 La modalidad 2 (la presente invención) se refiere a la Fórmula I(a) o la Fórmula I(b) de la modalidad 1 o 1(a) que tiene la Fórmula II(a) o II(b):

20

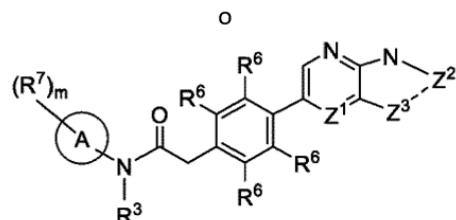
25



II(a)

30

35



II(b)

40

o una sal, un solvato, un tautómero, un estereoisómero o un análogo deuterado farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

45

El anillo A es fenilo, piridilo, pirimidinilo o piridazinilo;

Y es N o CR⁹;

R⁹ es hidrógeno, halo, amino, alquilo opcionalmente sustituido con alcoxi o hidroxi, haloalquilo o alcoxi;

50

(i) --- es un enlace simple, en donde:

Z¹ es CH o N, Z² es C(R¹²)(R^{12a}) y Z³ es C(R¹³)(R^{13a}); o
 Z¹ es CH, Z² es N(R¹²) y Z³ es C(R¹³)(R^{13a}); o
 Z¹ es CH, Z² es C(R¹²)(R^{12a}) y Z³ es N(R¹³);

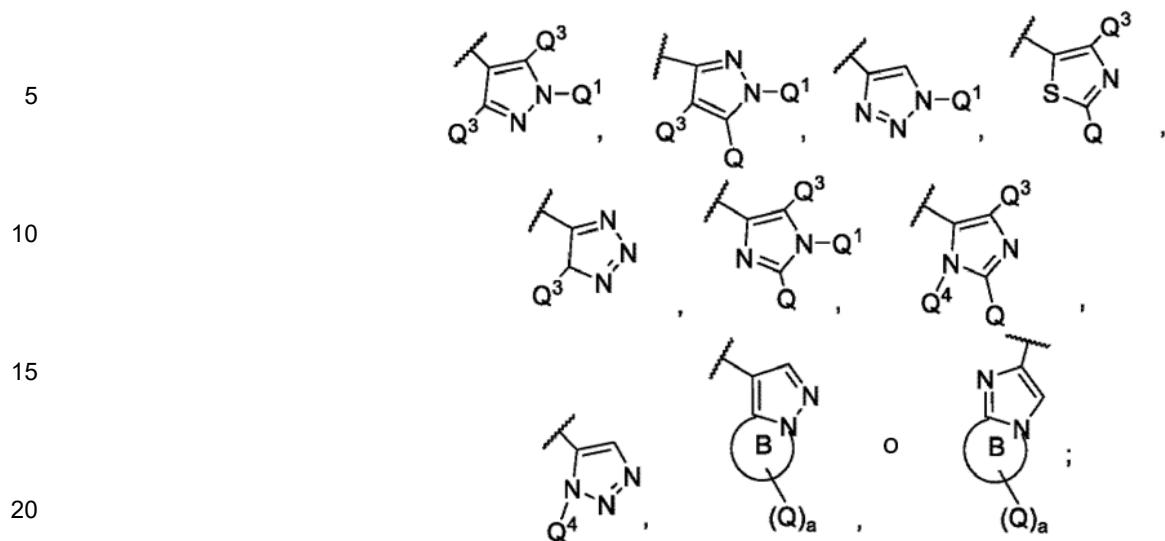
55

(ii) --- es un enlace doble, en donde:

Z¹ es CH o N, Z² es C(R¹²) y Z³ es C(R¹³); o
 Z¹ es CH, Z² es N y Z³ es C(R¹³); o
 Z¹ es CH, Z² es C(R¹²) y Z³ es N;

60

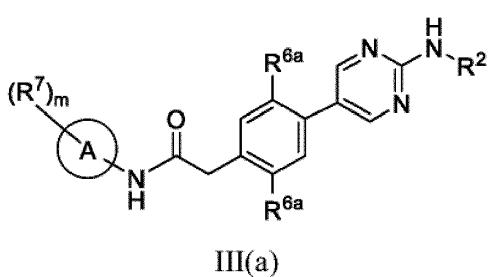
R² es



en donde:

- 25 el anillo B es un anillo saturado o insaturado de 5 o 6 miembros que tiene 0-3 heteroátomos que se seleccionan de O, N o S;
- 30 cada Q es independientemente hidrógeno, alquilo, halo, ciano, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, oxo, -R²⁰OR²¹, -R²⁰OR²³OR²¹, -R²⁰OC(O)R²¹, -R²⁰C(O)OR²¹, -R²⁰C(O)N(R²⁴)(R²⁵), -R²⁰S(O)R²², -R²⁰N(R²⁴)(R²⁵) o -R²⁰N(R²⁴)C(O)R²¹, en donde cada alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido independientemente con 1 a 3 grupos, cada uno independientemente halo, oxo, amino, alquilo, haloalquilo o -R²⁰OR²¹;
- 35 Q¹ es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, -R²³OR²¹, -R²³OR²³OR²¹, -R²³C(O)R²¹, -R²³N(R²⁴)(R²⁵), -R²³OC(O)R²¹, -R²³C(O)OR²¹, -R²³C(O)N(R²⁴)(R²⁵) o -R²¹S(O)R²², en donde cada alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido independientemente con 1 a 3 grupos, cada uno independientemente halo, oxo, amino, alquilo, haloalquilo o -R²⁰OR²¹;
- 40 cada Q³ es independientemente hidrógeno, ciano, -S-alquilo C₁-C₂, halo, alquenilo C₂-C₃, alquinilo C₂-C₃, alcoxi C₁-C₃, ciclopropilo, amino, -N(H)(alquilo C₁-C₃), -N(H)C(O)C(H)=CH₂ o alquilo C₁-C₃, en donde cada Q³ está opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes, cada uno independientemente halo, hidroxi o metoxi;
- 45 Q⁴ es hidrógeno, ciclopropilo, alcoxi C₁-C₄ o alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes, cada uno independientemente halo, hidroxi o metoxi;
- 50 a es un número entero de 0 a 3;
- 55 cada t es independientemente 0, 1 o 2;
- 60 cada R²⁰ es independientemente alqueno, alquenileno, alquinileno o un enlace directo;
- 65 cada R²¹ es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, alquenilo, alquinilo o cicloalquilo;
- 65 cada R²² es independientemente alquilo, haloalquilo, alquenilo, alquinilo o cicloalquilo;
- 65 cada R²³ es independientemente alqueno, alquenileno o alquinileno;
- 65 a es un número entero de 0 a 3;
- 65 cada t es independientemente 0, 1 o 2;
- 65 R²⁴ y R²⁵ son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo;
- 65 R³ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆;
- 65 cada R⁶ es independientemente hidrógeno, halo, alquilo C₁-C₃ o alcoxi C₁-C₃;
- 65 cada R⁷ es independientemente halo, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, heterocicloalquilo de 4-6 miembros, cicloalquilalquilo C₃-C₆, -S(O)₂alquilo, o un heterocicloalquilo de 4-6 miembros-alquilo C₁-C₆, en donde el alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, heterocicloalquilo de 4-6 miembros, cicloalquilalquilo C₃-C₆, -S(O)₂alquilo, o heterocicloalquilo de 4-6 miembros-alquilo C₁-C₆ está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos, cada uno independientemente hidroxi, halo, alquilo C₁-C₆, ciano o haloalquilo C₁-C₆;
- 65 R^{9a} es hidrógeno, halo, hidroxi-alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆;
- 65 cada R¹¹ es independientemente un heterocicloalquilo de 5-6 miembros, ciano, alcoxi C₁-C₆, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, -C(O)OCH₃ o -C(O)OH;

- 5 R^{10} es alquilo C₁-C₆, hidroxi-alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido con alquilo, cicloalquilo C₃-C₆, -C(O)OCH₃ o -C(O)OH;
 R¹² es hidrógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -(CH₂)₀₋₂N(R^{1b})₂, halo, cicloalquilo C₃-C₆, -C(O)-cicloalquilo C₃-C₆, fenilo opcionalmente sustituido con 1-2 grupos R¹¹, heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con 1-2 grupos R¹¹ o alquinilo opcionalmente sustituido con R¹⁰;
- 10 R¹³ es hidrógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -C(O)-alquilo C₁-C₄, halo, ciano, -(CH₂)₀₋₂N(R^{1b})₂, -C(O)NHCH₃, amino, -NHC(O)CF₃, cicloalquilo C₃-C₆, -C(O)-cicloalquilo C₃-C₆, fenilo opcionalmente sustituido con 1-2 grupos R¹¹, heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con 1-2 grupos R¹¹ o alquinilo opcionalmente sustituido con R¹⁰;
 cada R^{1b} es independientemente hidrógeno o alquilo;
 R^{12a} es hidrógeno o
 R¹² y R^{12a}, junto con el carbono al que están unidos, se unen para formar un espirocicloalquilo C₃₋₆; o
 R¹² y R^{12a} forman un grupo oxo;
- 15 R^{13a} es hidrógeno o
 R¹³ y R^{13a}, junto con el carbono al que están unidos, se unen para formar un espirocicloalquilo C₃₋₆; o
 R¹³ y R^{13a} forman un grupo oxo;
 cada R^{1b} es independientemente hidrógeno o alquilo; y
 m es 0, 1 o 2.
- 20 La modalidad 2(a) de esta descripción se refiere a la Fórmula II(a) o II(b) de la modalidad 2, en donde el anillo A es fenilo y Y es N.
 La modalidad 2(b) de esta descripción se refiere a la Fórmula II(a) o II(b) de la modalidad 2, en donde el anillo A es fenilo y Y es CR⁹.
- 25 La modalidad 2(c) de esta descripción se refiere a la Fórmula II(a) o II(b) de la modalidad 2, en donde el anillo A es piridilo y Y es N.
- 30 La modalidad 2(d) de esta descripción se refiere a la Fórmula II(a) o II(b) de la modalidad 2, en donde el anillo A es piridilo y Y es CR⁹.
 La modalidad 2(e) de esta descripción se refiere a la Fórmula II(a) o II(b) de la modalidad 2, en donde el anillo A es pirimidinilo y Y es N.
- 35 La modalidad 2(f) de esta descripción se refiere a la Fórmula II(a) o II(b) de la modalidad 2, en donde el anillo A es pirimidinilo y Y es CR⁹.
 La modalidad 2(g) de esta descripción se refiere a la Fórmula II(a) o II(b) de la modalidad 2, en donde el anillo A es piridazinilo y Y es N.
- 40 La modalidad 2(h) de esta descripción se refiere a la Fórmula II(a) o II(b) de la modalidad 2, en donde el anillo A es piridazinilo, Y es CR⁹.
- 45 La modalidad 3 de esta descripción se refiere a la Fórmula I(a) o I(b) de la modalidad 1 o 1(a) o la Fórmula II(a) o II(b) de la modalidad 2, en donde:
 R³ es hidrógeno;
 cada R⁶ es independientemente cloro, flúor, metoxi o metilo;
 cada R⁷ es independientemente alquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, hidroxi-alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₃-alquilo C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₆, heterocicloalquilo de 4-6 miembros, cicloalquilalquilo C₃-C₆ o un heterocicloalquilo de 4-6 miembros-alquilo C₁-C₆;
 m es 1 o 2.
- 50 La modalidad 4 de esta descripción se refiere a cualquiera de las modalidades 1-3 que tiene la Fórmula III(a):



o una sal, un solvato, un tautómero, un estereoisómero o un análogo deuterado farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada R^{6a} es independientemente hidrógeno o flúor.

5 La modalidad 4(a) de esta descripción se refiere a la Fórmula III(a) de la modalidad 4, en donde un R^{6a} es hidrógeno y el otro R^{6a} es flúor.

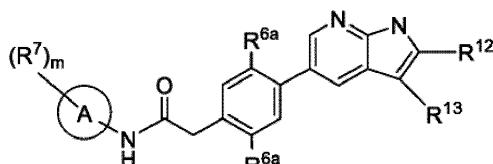
La modalidad 4(b) de esta descripción se refiere a la Fórmula III(a) de la modalidad 4, en donde ambos grupos R^{6a} son hidrógeno.

10 La modalidad 4(c) de esta descripción se refiere a la Fórmula III(a) de la modalidad 4, en donde ambos grupo R^{6a} son flúor.

15 La modalidad 5 de esta descripción se refiere a cualquiera de las modalidades 1-3 que tienen la Fórmula III(b) o III(c):

15

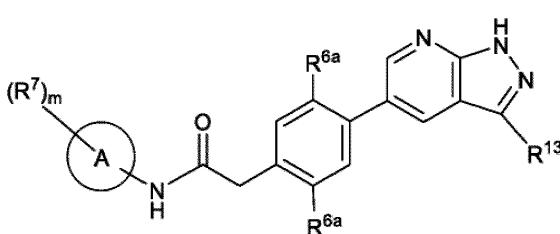
20



III(b)

25

30



III(c)

35 o una sal, un solvato, un tautómero, un estereoisómero o un análogo deuterado farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada R^{6a} es independientemente hidrógeno o flúor.

40 La modalidad 5(a) de esta descripción se refiere a la Fórmula III(b) o III(c) de la modalidad 5, en donde el anillo A es fenilo; un R^{6a} es hidrógeno y el R^{6a} restante es flúor.

La modalidad 5(b) de esta descripción se refiere a la Fórmula III(b) o III(c) de la modalidad 5, en donde el anillo A es fenilo; y ambos grupos R^{6a} son hidrógeno.

45 La modalidad 5(c) de esta descripción se refiere a la Fórmula III(b) o III(c) de la modalidad 5, en donde el anillo A es fenilo; y ambos grupos R^{6a} son flúor.

50 La modalidad 5(d) de esta descripción se refiere a la Fórmula III(b) o III(c) de la modalidad 5, en donde el anillo A es piridilo; un R^{6a} es hidrógeno y el R^{6a} restante es flúor.

La modalidad 5(e) de esta descripción se refiere a la Fórmula III(b) o III(c) de la modalidad 5, en donde el anillo A es piridilo; y ambos grupos R^{6a} son hidrógeno.

55 La modalidad 5(f) de esta descripción se refiere a la Fórmula III(b) o III(c) de la modalidad 5, en donde el anillo A es piridilo; y ambos grupos R^{6a} son flúor.

La modalidad 5(g) de esta descripción se refiere a la Fórmula III(b) o III(c) de la modalidad 5, en donde el anillo A es pirimidinilo; un R^{6a} es hidrógeno y el R^{6a} restante es flúor.

60 La modalidad 5(h) de esta descripción se refiere a la Fórmula III(b) o III(c) de la modalidad 5, en donde el anillo A es pirimidinilo; y ambos grupos R^{6a} son hidrógeno.

La modalidad 5(i) de esta descripción se refiere a la Fórmula III(b) o III(c) de la modalidad 5, en donde el anillo A es pirimidinilo; y ambos grupos R^{6a} son flúor.

65

La modalidad 5(j) de esta descripción se refiere a la Fórmula III(b) o III(c) de la modalidad 5, en donde el anillo A es piridazinilo; un R^{6a} es hidrógeno y el R^{6a} restante es flúor.

5 La modalidad 5(k) de esta descripción se refiere a la Fórmula III(b) o III(G) de la modalidad 5, en donde el anillo A es piridazinilo; y ambos grupos R^{6a} son hidrógeno.

La modalidad 5(l) de esta descripción se refiere a la Fórmula III(b) o III(c) de la modalidad 5, en donde el anillo A es piridazinilo; y ambos grupos R^{6a} son flúor.

10 La modalidad 5(m) de esta descripción se refiere a la Fórmula III(b) de la modalidad 5.

La modalidad 5(n) de esta descripción se refiere a la Fórmula III(c) de la modalidad 5.

15 La modalidad 5(o) de esta descripción se refiere a la Fórmula III(b) de la modalidad 5, en donde el anillo A es fenilo; un R^{6a} es hidrógeno y el R^{6a} restante es flúor.

La modalidad 5(p) de esta descripción se refiere a la Fórmula III(b) de la modalidad 5, en donde el anillo A es fenilo; y ambos grupos R^{6a} son hidrógeno.

20 La modalidad 5(q) de esta descripción se refiere a la Fórmula III(b) de la modalidad 5, en donde el anillo A es fenilo; y ambos grupos R^{6a} son flúor.

La modalidad 5(r) de esta descripción se refiere a la Fórmula III(b) de la modalidad 5, en donde el anillo A es piridilo; un R^{6a} es hidrógeno y el R^{6a} restante es flúor.

25 La modalidad 5(s) de esta descripción se refiere a la Fórmula III(b) de la modalidad 5, en donde el anillo A es piridilo; y ambos grupos R^{6a} son hidrógeno.

30 La modalidad 5(t) de esta descripción se refiere a la Fórmula III(b) de la modalidad 5, en donde el anillo A es piridilo; y ambos grupos R^{6a} son flúor.

La modalidad 5(u) de esta descripción se refiere a la Fórmula III(b) de la modalidad 5, en donde el anillo A es pirimidinilo; un R^{6a} es hidrógeno y el R^{6a} restante es flúor.

35 La modalidad 5(v) de esta descripción se refiere a la Fórmula III(b) de la modalidad 5, en donde el anillo A es pirimidinilo; y ambos grupos R^{6a} son hidrógeno.

La modalidad 5(w) de esta descripción se refiere a la Fórmula III(b) de la modalidad 5, en donde el anillo A es pirimidinilo; y ambos grupos R^{6a} son flúor.

40 La modalidad 5(x) de esta descripción se refiere a la Fórmula III(b) de la modalidad 5, en donde el anillo A es piridazinilo; un R^{6a} es hidrógeno y el R^{6a} restante es flúor.

La modalidad 5(y) de esta descripción se refiere a la Fórmula III(b) de la modalidad 5, en donde el anillo A es piridazinilo; y ambos grupos R^{6a} son hidrógeno.

45 La modalidad 5(z) de esta descripción se refiere a la Fórmula III(b) de la modalidad 5, en donde el anillo A es piridazinilo; y ambos grupos R^{6a} son flúor.

50 La modalidad 5(aa) de esta descripción se refiere a la Fórmula III(c) de la modalidad 5, en donde el anillo A es fenilo; un R^{6a} es hidrógeno y el R^{6a} restante es flúor.

La modalidad 5(bb) de esta descripción se refiere a la Fórmula III(c) de la modalidad 5, en donde el anillo A es fenilo; y ambos grupos R^{6a} son hidrógeno.

55 La modalidad 5(cc) de esta descripción se refiere a la Fórmula III(c) de la modalidad 5, en donde el anillo A es fenilo; y ambos grupos R^{6a} son flúor.

La modalidad 5(dd) de esta descripción se refiere a la Fórmula III(c) de la modalidad 5, en donde el anillo A es piridilo; un R^{6a} es hidrógeno y el R^{6a} restante es flúor.

60 La modalidad 5(ee) de esta descripción se refiere a la Fórmula III(c) de la modalidad 5, en donde el anillo A es piridilo; y ambos grupos R^{6a} son hidrógeno.

65 La modalidad 5(ff) de esta descripción se refiere a la Fórmula III(c) de la modalidad 5, en donde el anillo A es piridilo; y ambos grupos R^{6a} son flúor.

La modalidad 5(gg) de esta descripción se refiere a la Fórmula III(c) de la modalidad 5, en donde el anillo A es pirimidinilo; un R^{6a} es hidrógeno y el R^{6a} restante es flúor.

5 La modalidad 5(hh) de esta descripción se refiere a la Fórmula III(c) de la modalidad 5, en donde el anillo A es pirimidinilo; y ambos grupos R^{6a} son hidrógeno.

La modalidad 5(ii) de esta descripción se refiere a la Fórmula III(c) de la modalidad 5, en donde el anillo A es pirimidinilo; y ambos grupos R^{6a} son flúor.

10 La modalidad 5(jj) de esta descripción se refiere a la Fórmula III(c) de la modalidad 5, en donde el anillo A es piridazinilo; un R^{6a} es hidrógeno y el R^{6a} restante es flúor.

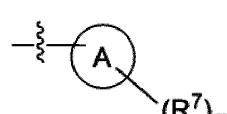
La modalidad 5(kk) de esta descripción se refiere a la Fórmula III(c) de la modalidad 5, en donde el anillo A es piridazinilo; y ambos grupos R^{6a} son hidrógeno.

15 15 La modalidad 5(11) de esta descripción se refiere a la Fórmula III(c) de la modalidad 5, en donde el anillo A es piridazinilo; y ambos grupos R^{6a} son flúor.

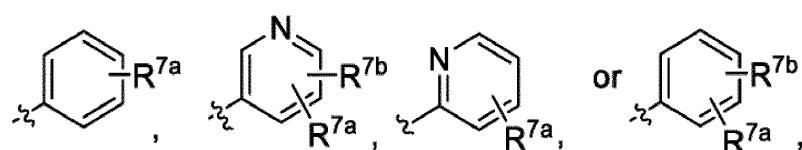
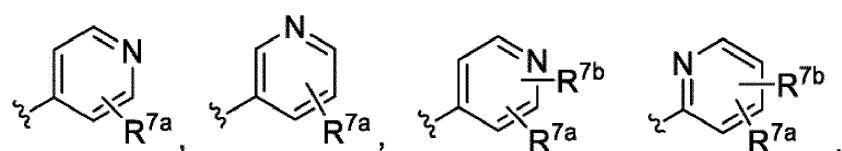
La modalidad 6 de esta descripción se refiere a cualquiera de las modalidades 2-5, en donde:

20 20 El anillo A es piridilo o fenilo; y
cada R⁶ es hidrógeno o un R⁶ es halo, alquilo o alcoxi.

25 La modalidad 7 de esta descripción se refiere a cualquiera de las modalidades 2-4, 5, 5(a), 5(b), 5(c), 5(d), 5(e), 5(f),
5(m), 5(n), 5(o), 5(p), 5(q), 5(r), 5(s), 5(t), 5(aa), 5(bb), 5(cc), 5(dd), 5(ee), 5(ff) o 6, donde:



es:

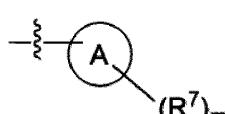


50 en donde:

55 R^{7a} es alcoxi C₁-C₄, alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con ciano, haloalquilo C₁-C₄, ciclopropilo, halo, morfolinilo o ciano; y

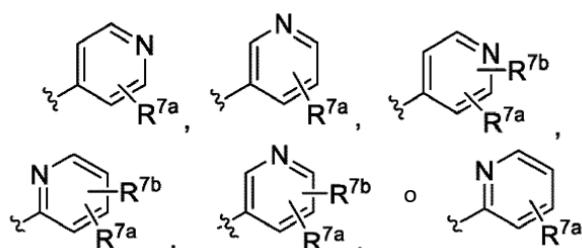
R^{7b} es alcoxi C₁-C₄, alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con ciano, haloalquilo C₁-C₄, halo o ciano.

La modalidad 7(a) de esta descripción se refiere a la modalidad 7, en donde:

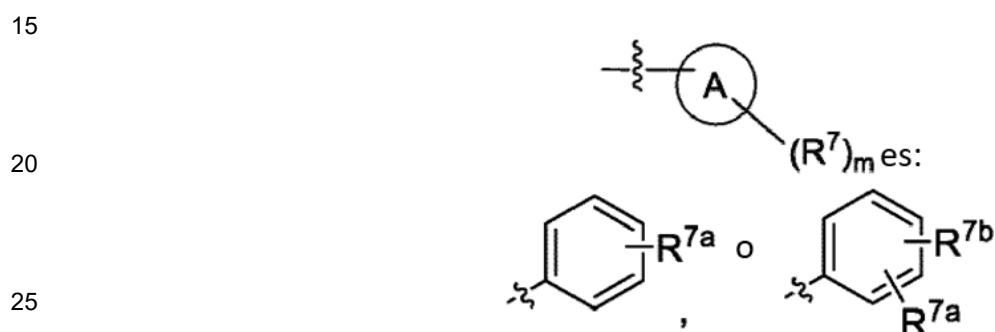


es:

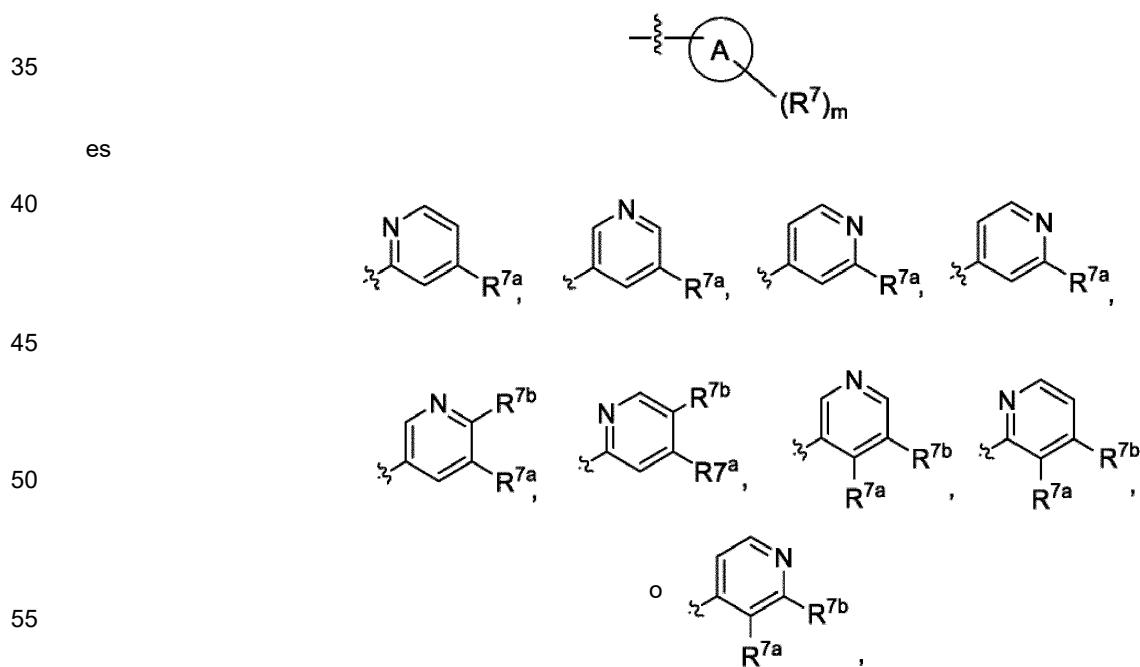
65



La modalidad 7(b) de esta descripción se refiere a la modalidad 7, en donde:



30 La modalidad 8 de esta descripción se refiere a cualquiera de las modalidades 2, 2(c), 2(d), 3, 4, 4(a), 4(b), 4(c), 5, 5(d), 5(e), 5(f), 5(m), 5(n), 5(r), 5(s), 5(t), 5(dd), 5(ee), 5(ff), 6, 7 o 7(a), en donde:

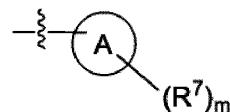


en donde:

60 R^{7a} es ciclopropilo, -OCH₃, -CH₃, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -OCF₃, -C(CH₃)₃, -C(CN)(CH₃)₂, F, Cl, Br o ciano; y
R^{7b} es ciclopropilo, -OCH₃, -CH₃, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -C(CH₃)₃, -C(CN)(CH₃)₂, -OCF₃, F, Cl, Br o ciano.

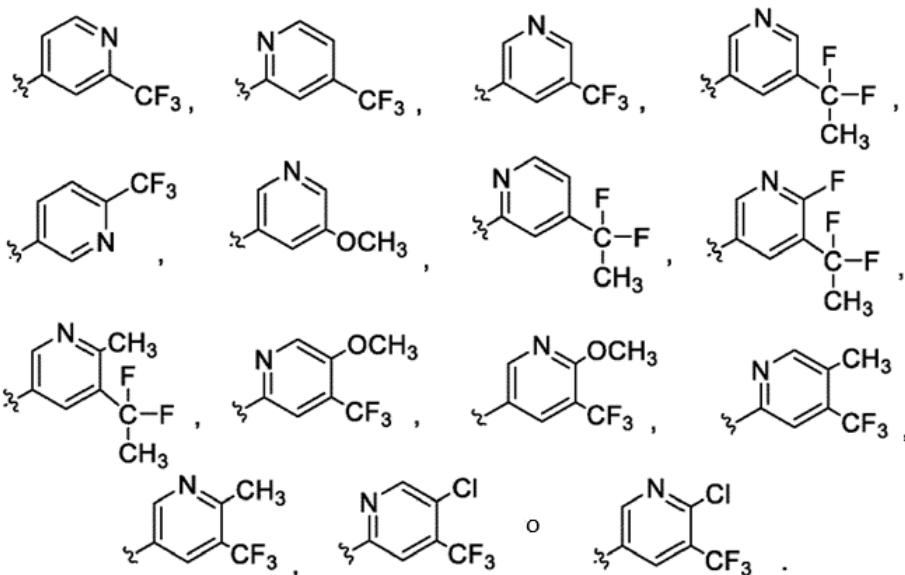
La modalidad 9 de esta descripción se refiere a cualquiera de las modalidades 2, 2(c), 2(d), 3, 4, 4(a), 4(b), 4(c), 5, 5(d), 5(e), 5(f), 5(m), 5(n), 5(r), 5(s), 5(t), 5(dd), 5(ee), 5(ff), 6, 7, 7(a) o 8, en donde:

5



es:

10



15

20

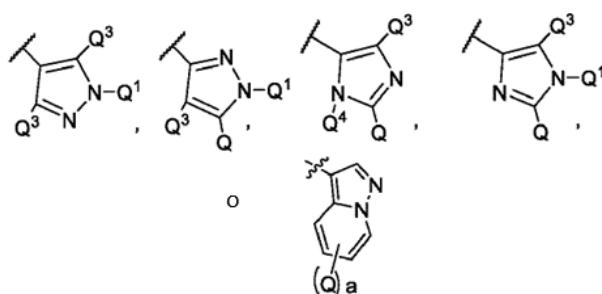
25

30

35

La modalidad 10 de esta descripción se refiere a cualquiera de las modalidades 2, 2(a), 2(b), 2(c), 2(d), 2(e), 2(f), 2(g), 2(h), 3, 4, 4(a), 4(b), 4(c), 6, 7, 7(a), 7(b), 8 o 9 en donde R² es:

40



45

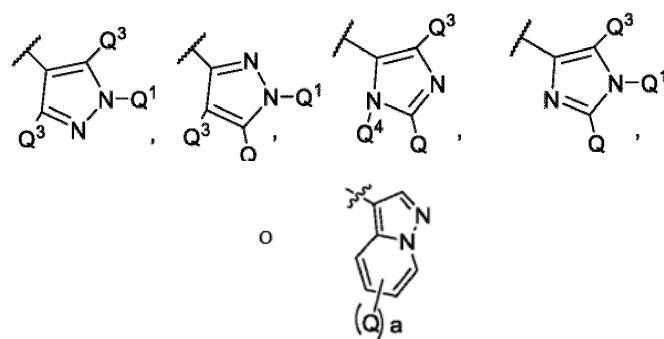
50

La modalidad 11 de esta descripción se refiere a cualquiera de las modalidades 2, 2(a), 2(b), 2(c), 2(d), 2(e), 2(f), 2(g), 2(h), 3, 4, 4(a), 4(b), 4(c), 6, 7, 7(a), 7(b), 8, 9 o 10, en donde R² es:

55

60

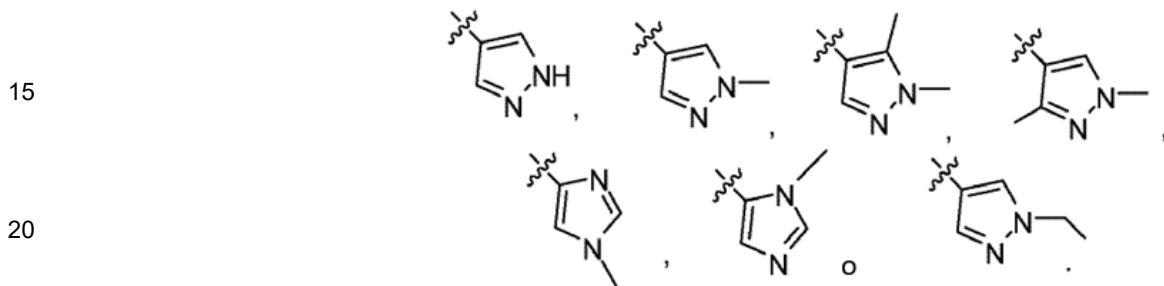
65



en donde:

- 5 Q es hidrógeno, -OCH₃, hidroxi-alquilo C₁-C₄, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -CH₂CH₃ o -CH₃;
 Q¹ es hidrógeno, hidroxi-alquilo C₁-C₄, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -CH₂CH₃ o -CH₃;
 Q³ es hidrógeno, -OCH₃, hidroxi-alquilo C₁-C₃, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -CH₂CH₃ o -CH₃; y
 Q⁴ es hidrógeno, hidroxy-alquilo C₁-C₄, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -CH₂CH₃ o -CH₃.

- 10 La modalidad 12 de esta descripción se refiere a cualquiera de las modalidades 2, 2(a), 2(b), 2(c), 2(d), 2(e), 2(f),
 2(g), 2(h), 3, 4, 4(a), 4(b), 4(c), 6, 7, 7(a), 7(b), 8, 9, 10 o 11 en donde R² es



- 25 La modalidad 13 de esta descripción se refiere a cualquiera de las modalidades 2, 2(a), 2(b), 2(c), 2(d), 2(e), 2(f),
 2(g), 2(h), 3, 5, 5(a), 5(b), 5(c), 5(d), 5(e), 5(f), 5(g), 5(h), 5(i), 5(j), 5(k), 5(l), 5(m), 5(n), 5(o), 5(p), 5(q), 5(r), 5(s), 5(t),
 5(u), 5(v), 5(w), 5(x), 5(y), 5(z), 5(aa), 5(bb), 5(cc), 5(dd), 5(ee), 5(ff), 5(gg), 5(hh), 5(ii), 5(jj), 5(kk), 5(ll), 6, 7, 7(a),
 7(b), 8 o 9, en donde:

- 30 R¹² es hidrógeno; -CH₃; Cl; F; Br; ciclopropilo; fenilo; piridilo opcionalmente sustituido con morfolinilo, etoxi,
 metoxi, ciano, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F o -CH₃; etinilo opcionalmente sustituido con -C(CH₃)₃, -C(CH₃)₂OH,
 ciclopropilo, -C(O)OCH₃, -C(O)OH o metoximetilo; o imidazolilo opcionalmente sustituido con metilo, -C(O)OCH₃
 o -C(O)OH; y
 R¹³ es hidrógeno, -C(O)CH₃, -C(O)CH₂CH₃, F, Cl, Br, ciano, ciclopropilo, -C(O)-ciclopropilo, -C(O)NHCH₃, -OCH₃,
 -OCH₂CH₃, -CH₂CH₃, amino o -NHC(O)CF₃.

- 35 La modalidad 14 de esta descripción se refiere a cualquiera de las modalidades 2, 2(a), 2(b), 2(c), 2(d), 2(e), 2(f),
 2(g), 2(h), 3, 5, 5(a), 5(b), 5(c), 5(d), 5(e), 5(f), 5(g), 5(h), 5(i), 5(j), 5(k), 5(l), 5(m), 5(n), 5(o), 5(p), 5(q), 5(r), 5(s), 5(t),
 5(u), 5(v), 5(w), 5(x), 5(y), 5(z), 5(aa), 5(bb), 5(cc), 5(dd), 5(ee), 5(ff), 5(gg), 5(hh), 5(ii), 5(jj), 5(kk), 5(ll), 6, 7, 7(a),
 7(b), 8, 9 o 13 en donde:

- 40 R¹² es fenilo; piridilo opcionalmente sustituido con morfolinilo, etoxi, metoxi, ciano, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F o -CH₃; o
 etinilo opcionalmente sustituido con -C(CH₃)₃, -C(CH₃)₂OH, ciclopropilo, -C(O)OCH₃, -C(O)OH o metoximetilo; y
 R¹³ es hidrógeno, -C(O)CH₃, -C(O)CH₂CH₃, F, Cl, Br, ciano, ciclopropilo, -C(O)-ciclopropilo, -C(O)NHCH₃, -OCH₃,
 -OCH₂CH₃, -CH₂CH₃, amino o -NHCOCF₃.

- 45 La modalidad 14(a) de esta descripción se refiere a cualquiera de las modalidades 5(m), 5(o), 5(p), 5(q), 5(r), 5(s),
 5(t), 5(u), 5(v), 5(w), 5(x), 5(y) o 5(z), en donde:

- 50 R¹² es fenilo; piridilo opcionalmente sustituido con morfolinilo, etoxi, metoxi, ciano, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F o -CH₃; o
 etinilo opcionalmente sustituido con -C(CH₃)₃, -C(CH₃)₂OH, ciclopropilo, -C(O)OCH₃, -C(O)OH o metoximetilo; y
 R¹³, cuando está presente, es hidrógeno, -C(O)CH₃, -C(O)CH₂CH₃, F, Cl, Br, ciano, ciclopropilo, -C(O)-ciclopropilo,
 -C(O)NHCH₃, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -CH₂CH₃, amino o NHCOCF₃.

- 55 La modalidad 14(b) de esta descripción se refiere a cualquiera de las modalidades 5(m), 5(o), 5(p), 5(q), 5(r), 5(s),
 5(t), 5(u), 5(v), 5(w), 5(x), 5(y) o 5(z), en donde:

- R¹² es fenilo; piridilo opcionalmente sustituido con morfolinilo, etoxi, metoxi, ciano, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F o -CH₃; o
 etinilo opcionalmente sustituido con -C(CH₃)₃, -C(CH₃)₂OH, ciclopropilo, -C(O)OCH₃, -C(O)OH o metoximetilo; y
 R¹³ es hidrógeno.

- 60 La modalidad 14(c) de esta descripción se refiere a cualquiera de las modalidades 5(m), 5(o), 5(p), 5(q), 5(r), 5(s),
 5(t), 5(u), 5(v), 5(w), 5(x), 5(y) o 5(z), en donde:

- R¹² es fenilo; y
 R¹³ es hidrógeno.

65

La modalidad 14(d) de esta descripción se refiere a cualquiera de las modalidades 5(m), 5(o), 5(p) 5(q), 5(r), 5(s), 5(t), 5(u), 5(v), 5(w), 5(x), 5(y) o 5(z), en donde:

- 5 R¹² piridilo opcionalmente sustituido con morfolinilo; y
R¹³ es hidrógeno.

La modalidad 14(e) de esta descripción se refiere a cualquiera de las modalidades 5(m), 5(o), 5(p) 5(q), 5(r), 5(s), 5(t), 5(u), 5(v), 5(w), 5(x), 5(y) o 5(z), en donde:

- 10 R¹² es etoxi; y
R¹³ es hidrógeno.

La modalidad 14(f) de esta descripción se refiere a cualquiera de las modalidades 5(m), 5(o), 5(p) 5(q), 5(r), 5(s), 5(t), 5(u), 5(v), 5(w), 5(x), 5(y) o 5(z), en donde:

- 15 R¹² es metoxi; y
R¹³ es hidrógeno.

20 La modalidad 14(g) de esta descripción se refiere a cualquiera de las modalidades 5(m), 5(o), 5(p) 5(q), 5(r), 5(s), 5(t), 5(u), 5(v), 5(w), 5(x), 5(y) o 5(z), en donde:

- R¹² es ciano; y
R¹³ es hidrógeno.

25 La modalidad 14(h) de esta descripción se refiere a cualquiera de las modalidades 5(m), 5(o), 5(p) 5(q), 5(r), 5(s), 5(t), 5(u), 5(v), 5(w), 5(x), 5(y) o 5(z), en donde:

- R¹² es -CF₃, -CHF₂, -CH₂F o -CH₃; y
R¹³ es hidrógeno.

30 La modalidad 14(i) de esta descripción se refiere a cualquiera de las modalidades 5(m), 5(o), 5(p) 5(q), 5(r), 5(s), 5(t), 5(u), 5(v), 5(w), 5(x), 5(y) o 5(z), en donde:

- R¹² es etinilo sustituido con -C(CH₃)₃, -C(CH₃)₂OH, ciclopropilo, -C(O)OCH₃, -C(O)OH o metoximeto; y
R¹³ es hidrógeno.

35 La modalidad 14(j) de esta descripción se refiere a cualquiera de las modalidades 5(m), 5(o), 5(p) 5(q), 5(r), 5(s), 5(t), 5(u), 5(v), 5(w), 5(x), 5(y) o 5(z), en donde:

40 R¹² es etinilo sustituido con -C(CH₃)₃; y
R¹³ es hidrógeno.

45 La modalidad 14(k) de esta descripción se refiere a cualquiera de las modalidades 5(m), 5(o), 5(p) 5(q), 5(r), 5(s), 5(t), 5(u), 5(v), 5(w), 5(x), 5(y) o 5(z), en donde:

- R¹² es etinilo sustituido con -C(CH₃)₂OH; y
R¹³ es hidrógeno.

50 La modalidad 14(l) de esta descripción se refiere a cualquiera de las modalidades 5(m), 5(o), 5(p) 5(q), 5(r), 5(s), 5(t), 5(u), 5(v), 5(w), 5(x), 5(y) o 5(z), en donde:

- R¹² es etinilo sustituido con ciclopropilo; y
R¹³ es hidrógeno.

55 La modalidad 14(m) de esta descripción se refiere a cualquiera de las modalidades 5(m), 5(o), 5(p) 5(q), 5(r), 5(s), 5(t), 5(u), 5(v), 5(w), 5(x), 5(y) o 5(z), en donde:
R¹² es etinilo sustituido con -C(O)OCH₃; y
R¹³ es hidrógeno.

60 La modalidad 14(n) de esta descripción se refiere a cualquiera de las modalidades 5(m), 5(o), 5(p) 5(q), 5(r), 5(s), 5(t), 5(u), 5(v), 5(w), 5(x), 5(y) o 5(z), en donde:

- R¹² es etinilo sustituido con -C(O)OH; y
R¹³ es hidrógeno.

La modalidad 14(o) de esta descripción se refiere a cualquiera de las modalidades 5(m), 5(o), 5(p) 5(q), 5(r), 5(s), 5(t), 5(u), 5(v), 5(w), 5(x), 5(y) o 5(z), en donde:

5 R¹² es etinilo sustituido con metoximetilo; y
R¹³ es hidrógeno.

La modalidad 14(p) de esta descripción se refiere a cualquiera de las modalidades 5(n), 5(aa), 5(bb) 5(cc), 5(dd), 5(ee), 5(ff), 5(gg), 5(hh), 5(ii), 5(jj), 5(kk) o 5(11) en donde R¹³ es -C(O)CH₃, -C(O)CH₂CH₃, F, Cl, Br, -CN, ciclopropilo, -C(O)-ciclopropilo, -C(O)NHCH₃, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -CH₂CH₃, amino o -NHC(O)CF₃.

10 La modalidad 14(q) de esta descripción se refiere a cualquiera de las modalidades 5(n), 5(aa), 5(bb) 5(cc), 5(dd), 5(ee), 5(ff), 5(gg), 5(hh), 5(ii), 5(jj), 5(kk) o 5(11) en donde R¹³ es -C(O)CH₃.

15 La modalidad 14(r) de esta descripción se refiere a cualquiera de las modalidades 5(n), 5(aa), 5(bb) 5(cc), 5(dd), 5(ee), 5(ff), 5(gg), 5(hh), 5(ii), 5(jj), 5(kk) o 5(11) en donde R¹³ es -C(O)CH₂CH₃.

La modalidad 14(s) de esta descripción se refiere a cualquiera de las modalidades 5(n), 5(aa), 5(bb) 5(cc), 5(dd), 5(ee), 5(ff), 5(gg), 5(hh), 5(ii), 5(jj), 5(kk) o 5(lI) en donde R¹³ es F, Cl o Br.

20 La modalidad 14(t) de esta descripción se refiere a cualquiera de las modalidades 5(n), 5(aa), 5(bb) 5(cc), 5(dd), 5(ee), 5(ff), 5(gg), 5(hh), 5(ii), 5(jj), 5(kk) o 5(11) en donde R¹³ es ciano.

La modalidad 14(u) de esta descripción se refiere a cualquiera de las modalidades 5(n), 5(aa), 5(bb) 5(cc), 5(dd), 5(ee), 5(ff), 5(gg), 5(hh), 5(ii), 5(jj), 5(kk) o 5(lI) en donde R¹³ es ciclopropilo.

25 La modalidad 14(v) de esta descripción se refiere a cualquiera de las modalidades 5(n), 5(aa), 5(bb) 5(cc), 5(dd), 5(ee), 5(ff), 5(gg), 5(hh), 5(ii), 5(jj), 5(kk) o 5(lI) en donde R¹³ es -C(O)-ciclopropilo.

30 La modalidad 14(w) de esta descripción se refiere a cualquiera de las modalidades 5(n), 5(aa), 5(bb) 5(cc), 5(dd), 5(ee), 5(ff), 5(gg), 5(hh), 5(ii), 5(jj), 5(kk) o 5(11) en donde R¹³ es -C(O)NHCH₃.

La modalidad 14(x) de esta descripción se refiere a cualquiera de las modalidades 5(n), 5(aa), 5(bb) 5(cc), 5(dd), 5(ee), 5(ff), 5(gg), 5(hh), 5(ii), 5(jj), 5(kk) o 5(lI) en donde R¹³ es -OCH₃.

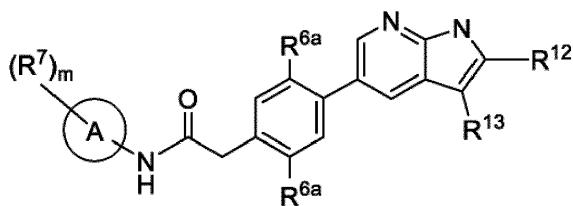
35 La modalidad 14(y) de esta descripción se refiere a cualquiera de las modalidades 5(n), 5(aa), 5(bb) 5(cc), 5(dd), 5(ee), 5(ff), 5(gg), 5(hh), 5(ii), 5(jj), 5(kk) o 5(11) en donde R¹³ es -OCH₂CH₃.

La modalidad 14(z) de esta descripción se refiere a cualquiera de las modalidades 5(n), 5(aa), 5(bb) 5(cc), 5(dd), 5(ee), 5(ff), 5(gg), 5(hh), 5(ii), 5(jj), 5(kk) o 5(lI) en donde R¹³ es -CH₂CH₃.

40 La modalidad 14(aa) de esta descripción se refiere a cualquiera de las modalidades 5(n), 5(aa), 5(bb) 5(cc), 5(dd), 5(ee), 5(ff), 5(gg), 5(hh), 5(ii), 5(jj), 5(kk) o 5(lI) en donde R¹³ es amino.

45 La modalidad 14(bb) de esta descripción se refiere a cualquiera de las modalidades 5(n), 5(aa), 5(bb) 5(cc), 5(dd), 5(ee), 5(ff), 5(gg), 5(hh), 5(ii), 5(jj), 5(kk) o 5(lI) en donde R¹³ es -NHC(O)CF₃.

La modalidad 15 de esta descripción se refiere a cualquiera de las modalidades 5-9 y 13 que tiene la Fórmula III(b):



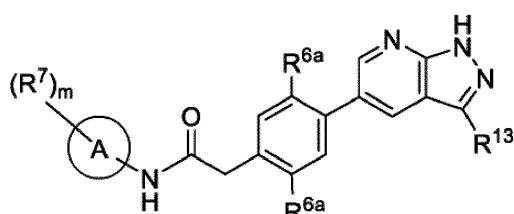
10

o una sal, un solvato, un tautómero, un estereoisómero o un análogo deuterado farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

15 R¹² es fenilo; piridilo opcionalmente sustituido con morfolinilo, etoxi, metoxi, ciano, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F o -CH₃; o etinilo opcionalmente sustituido con -C(CH₃)₃, -C(CH₃)₂OH, ciclopropilo, -C(O)OCH₃, -C(O)OH o metoximetilo; y R¹³ es hidrógeno.

20 La modalidad 16 de esta descripción se refiere a cualquiera de las modalidades 5-9 y 13 que tiene la Fórmula III(c):

25



30

o una sal, un solvato, un tautómero, un estereoisómero o un análogo deuterado de esta farmacéuticamente aceptable, en donde R¹³ es -C(O)CH₃, -C(O)CH₂CH₃, F, Cl, Br, ciano, ciclopropilo, -C(O)-ciclopropilo, -C(O)NHCH₃, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -CH₂CH₃, amino o -NHC(O)CF₃.

35

La modalidad 17 de esta descripción se refiere a la modalidad 2 que se selecciona de cualquiera de los compuestos P-0001 — P-0274 en la Tabla 1 (excepto los compuestos de referencia marcados con un asterisco), o una sal, un solvato, un tautómero, un estereoisómero o un análogo deuterado farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los compuestos de la Tabla 1 (excepto los compuestos de referencia marcados con un asterisco).

40

La modalidad 18 de esta descripción se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las modalidades 2, 2(a), 2(b), 2(c), 2(d), 2(e), 2(f), 2(g), 2(h), 3, 4, 4(a), 4(b), 4(c), 5, 5(a), 5(b) 5(c), 5(d), 5(e), 5(f), 5(g), 5(h), 5(i), 5(j), 5(k), 5(l), 5(m), 5(n), 5(o), 5(p), 5(q), 5(r), 5(s), 5(t), 5(u), 5(v), 5(w), 5(x), 5(z), 5(aa), 5(bb), 5(cc), 5(dd), 5(ee), 5(ff), 5(gg), 5(hh), 5(ii), 5(kk), 5(11) 6, 7, 7(a), 7(b), 8, 9, 10 or 11, 12, 13, 14, 14(a), 14(b), 14(c), 14(d), 14(e), 14(f), 14(g), 14(h), 14(i), 14(j), 14(k), 14(l), 14(m), 14(n), 14(o), 14(p), 14(q), 14(r), 14(s), 14(t), 14(u), 14(v), 14(w), 14(x), 14(z), 14(aa), 14(bb), 15, 16 o 17, y un portador farmacéuticamente aceptable.

45

La modalidad 19 de esta descripción se refiere a una composición farmacéutica de la modalidad 18, que comprende además un segundo agente farmacéutico que se selecciona del grupo que consiste en un agente antiproliferativo, un agente antiinflamatorio, un agente inmunomodulador y un agente inmunosupresor.

50

La modalidad 20 de esta descripción se refiere a una composición farmacéutica de acuerdo con la modalidad 18, que comprende además un segundo agente farmacéutico, en donde el segundo agente farmacéutico es i) un agente alquilante que se selecciona de adozelesina, altretamina, bizelesina, busulfán, carboplatino, carbocuona, carmustina, clorambucilo, cisplatino, ciclofosfamida, dacarbazina, estramustina, fotemustina, hepsulfam, ifosfamida, imropsulfán, irofulven, lomustina, melfalán, oxaliplatin, piposulfán, semustina, estreptozocina, temozolomida, tiotepa y treosulfán; ii) un antibiótico que se selecciona de bleomicina, dactinomicina, daunorrubicina, doxorubicina, epirrubicina, idarrubicina, menogaril, mitomicina, mitoxantrona, neocarzinostatina, pentostatina y plicamicina; iii) un antimetabolito que se selecciona del grupo que consiste en azacitidina, capecitabina, cladribina, clofarabina, citarabina, decitabina, floxuridina, fludarabina, 5-fluorouracilo, fluorafur, gemcitabina, hidroxurea, mercaptopurina, metotrexato, nelarabina, pemtrexed, raltitrexed, tioguanina y trimetrexato; iv) un agente de terapia con anticuerpos que se selecciona de alemtuzumab, bevacizumab, cetuximab, galiximab, gemtuzumab, nivolumab, panitumumab, pembrolizumab, pertuzumab, rituximab, tositumomab, trastuzumab y ibritumomab tiuxetán 90 Y; v) una hormona o antagonista hormonal que se selecciona del grupo que consiste en anastrozol, andrógenos, buserelina, dietilestilbestrol, exemestano, flutamida, fulvestrant, goserelina, idoxifeno, letrozol, leuprorelin, magestrol, raloxifeno, tamoxifeno y toremifeno; vi) un taxano que se selecciona de DJ-927, docetaxel, TPI 287, paclitaxel y DHA-paclitaxel;

vii) un retinóide que se selecciona de alitretinoína, bexaroteno, fenretinida, isotretinoína y tretinoína; viii) un alcaloide que se selecciona de etopósido, homoharringtonina, tenipósido, vinblastina, vincristina, vindesina y vinorelbina; ix) un agente antiangiogénico que se selecciona de AE-941 (GW786034, Neovastat), ABT-510, 2-metoxiestradiol, lenalidomida y talidomida; x) un inhibidor de topoisomerasa que se selecciona de amsacrina, edotecarina, exatecán, irinotecán, SN-38 (7-etil-10-hidroxi-camptotecina), rubitecán, topotecán y 9-aminocamptotecina; xi) un inhibidor de quinasa que se selecciona de erlotinib, gefitinib, flavopiridol, mesilato de imatinib, lapatinib, sorafenib, malato de sunitinib, AEE-788, AG-013736, AMG 706, AMN107, BMS-354825, BMS-599626, UCN-01 (7-hidroxistaurosporina), vemurafenib, dabrafenib, trametinib, cobimetinib selumetinib y vatalanib; xii) un inhibidor de la transducción de señales dirigido que se selecciona de bortezomib, geldanamicina y rapamicina; xiii) un modificador de la respuesta biológica que se selecciona de imiquimod, interferón-a e interleucina-2; xiv) un inhibidor de IDO; y xv) un agente quimioterapéutico que se selecciona de 3-AP (3-amino-2-carboxialdehído tiosemicarbazona), altrasentán, aminoglutetimida, anagrelida, asparaginasa, briostatina-1, cilengitida, elesclomol, mesilato de eribulina (E7389), ixabepilona, ionidamina, masoprocol, mitoguanazona, oblimersén, sulindac, testolactona, tiazofurina, un inhibidor de mTOR, un inhibidor de PI3K, un inhibidor de Cdk4, un inhibidor de Akt, un inhibidor de Hsp90, un inhibidor de farnesiltransferasa o un inhibidor de aromatasa (anastrozol letrozol exemestano); xvi) un inhibidor de Mek; xvii) un inhibidor de tirosina quinasa; o xviii) un inhibidor de EGFR.

La modalidad 21 de esta descripción se refiere a un compuesto para su uso en un método para el tratamiento de una enfermedad o afección modulada por FLT3, CSF1R o c-Kit, en donde la enfermedad es una enfermedad inflamatoria, una afección inflamatoria, una enfermedad autoinmunitaria o cáncer, dicho método que comprende administrar a un sujeto que padece la enfermedad una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades 2-17 o una composición farmacéutica de cualquiera de las modalidades 18-20.

La modalidad 22 de esta descripción se refiere a un compuesto para su uso en un método para tratar a un sujeto con una enfermedad o afección mediada por FLT3, CSF1R o c-Kit, dicho método que comprende la administración al sujeto de uno o más compuestos eficaces en las modalidades 2, 2(a), 2(b), 2(c), 2(d), 2(e), 2(f), 2(g), 2(h), 3, 4, 4(a), 4(b), 4(c), 5, 5(a), 5(b), 5(c), 5(d), 5(e), 5(f), 5(g), 5(h), 5(i), 5(j), 5(k), 5(l), 5(m), 5(n), 5(o), 5(p), 5(q), 5(r), 5(s), 5(t), 5(u), 5(v), 5(w), 5(x), 5(z), 5(aa), 5(bb), 5(cc), 5(dd), 5(ee), 5(ff), 5(gg), 5(hh), 5(ii), 5(kk), 5(ll) 6, 7, 7(a), 7(b), 8, 9, 10 or 11, 12, 13, 14, 14(a), 14(b), 14(c), 14(d), 14(e), 14(f), 14(g), 14(h), 14(i), 14(j), 14(k), 14(l), 14(m), 14(n), 14(o), 14(p), 14(q), 14(r), 14(s), 14(t), 14(u), 14(v), 14(w), 14(x), 14(z), 14(aa), 14(bb), 15, 16 o 17, o una composición farmacéutica de acuerdo con las modalidades 18, 19 o 20, en donde la enfermedad o la afección es leucemia mieloide aguda, ablación de células madre y mielopreparación para trasplante de células madre, esclerosis múltiple progresiva primaria, lesión cerebral traumática, epilepsia, tauopatías, enfermedad de Erdheim-Chester, histiocitosis de células de Langerhans, leucemia de células pilosas, VIH, glioblastoma, esclerodermia, enfermedad del ojo anterior o posterior (que incluyen enfermedades de la córnea, conjuntiva, esclerótica o glándulas lagrimales), enfermedades de almacenamiento lisosómico [que incluyen mucolipidosis, alfa-manosidosis, aspartilglucosaminuria, enfermedad de Batten, beta-manosidosis, cistinosis, enfermedad de Danon, enfermedad de Fabry, enfermedad de Farber, fucosidosis, galactosialidosis, enfermedad de Gaucher, gangliosidosis (por ejemplo, gangliosidosis GM1 y variante AB de gangliosidosis GM2), enfermedad de Krabbe; leucodistrofia metacromática, trastornos de las mucopolisacaridos (por ejemplo, MPS I — síndrome de Hurler, MPS II — síndrome de Hunter, MPS III — Sanfilippo (A, B, C, D), MPS IV/A — Morquio, MPS IX — deficiencia de hialuronidasa, MPS VI — Maroteaux -Lamy o MPS VII — síndrome de Sly), mucolipidosis tipo I (sialidosis), mucolipidosis tipo II (enfermedad de células I), mucolipidosis tipo III (polidistrofia seudo-Hurler), mucolipidosis tipo IV, deficiencia múltiple de sulfatasa, tipos A, B, C de Niemann—Pick; enfermedad de Pompe (enfermedad por almacenamiento de glucógeno), picnodisostosis, enfermedad de Sandhoff, enfermedad de Schindler, enfermedad de Salla/enfermedad por almacenamiento de ácido siálico, enfermedad de Tay-Sachs y Wolman] síndrome de dolor regional complejo, distrofia simpática refleja, distrofia muscular, distrofia muscular de Duchenne, causalgia, neuroinflamación, trastornos neuroinflamatorios, olvido benigno, VIH, demencia tipo Binswager, demencia con cuerpos de Lewy, prosencefalia, microencefalía, parálisis cerebral, hidrocefalia congénita, hidropesía abdominal, parálisis supranuclear progresiva, glaucoma, trastornos de adicción, dependencias, alcoholismo, temblores, enfermedad de Wilson, demencias vasculares, demencia por infarto múltiple, demencia fronto temporal, seudodemencia, cáncer de vejiga, carcinoma de células basales, colangiocarcinoma, cáncer de colon, cáncer de endometrio, cáncer de esófago, sarcoma de Ewing, cáncer gástrico, glioma, carcinoma hepatocelular, linfoma de Hodgkin, carcinoma de laringe, leucemia, cáncer de hígado, cáncer de pulmón (tales como cáncer de pulmón de células no pequeñas y cáncer de pulmón de células pequeñas), melanoma, mesotelioma, cáncer de páncreas, cáncer de recto, cáncer de riñón, carcinoma de células escamosas, linfoma de linfocitos T, cáncer de tiroides, leucemia monocítica, feocromocitoma, tumores malignos de células nerviosas periféricas, tumores malignos de la vaina del nervio periférico (MPNST), neurofibromas cutáneos y plexiformes, tumor leiomioadenomatoide, fibromas, fibromas uterinos, leiomirosarcoma, cáncer de tiroides papilar, cáncer de tiroides anaplásico, cáncer de tiroides medular, cáncer de tiroides folicular, carcinoma de células de Hurthle, cáncer de tiroides, ascitis, ascitis maligna, mesotelioma, tumores de glándulas salivares, carcinoma mucoepidermoide de la glándula salival, carcinoma de células acinicas de la glándula salival, tumores del estroma gastrointestinal (GIST), tumores que provocan derrames en espacios potenciales del cuerpo, derrames pleurales, derrames pericárdicos, derrames peritoneales también conocidos como ascitis, tumores de células gigantes (GCT), GCT de hueso, angiogénesis tumoral, crecimiento tumoral paracínico o tumores que expresan de forma aberrante o de otro modo un ligando de FLT3 o mutaciones activadoras o translocaciones de cualquiera de los anteriores.

La modalidad 23 de esta descripción se refiere a un compuesto para su uso en un método para tratar a un sujeto con una enfermedad o afección mediada por FLT3, CSF1R o c-Kit, dicho método que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con cualquier una de las modalidades 2, 2(a), 2(b), 2(c), 2(d), 2(e), 2(f), 2(g), 2(h), 3, 4, 4(a), 4(b), 4(c), 5, 5(a), 5(b) 5(c), 5(d), 5(e), 5(f), 5(g), 5(h), 5(i), 5(j), 5(k), 5(l), 5(m), 5(n), 5(o), 5(p), 5(q), 5(r), 5(s), 5(t), 5(u), 5(v), 5(w), 5(x), 5(z), 5(aa), 5(bb), 5(cc), 5(dd), 5(ee), 5(ff), 5(gg), 5(hh), 5(ii), 5(kk), 5(ll) 6, 7, 7(a), 7(b), 8, 9, 10 or 11, 12, 13, 14, 14(a), 14(b), 14(c), 14(d), 14(e), 14(f), 14(g), 14(h), 14(j), 14(k), 14(l), 14(m), 14(n), 14(o), 14(p), 14(q), 14(r), 14(s), 14(t), 14(u), 14(v), 14(w), 14(x), 14(z), 14(aa), 14(bb), 15, 16 o 17, o una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las modalidades 18-20, en donde la enfermedad o la afección es el almacenamiento lisosómico que se selecciona del grupo que consiste en 5
10 mucolipidosis, alfa-manosidosis; aspartilglucosaminuria; enfermedad de Batten; beta-manosidosis; cistinosis; enfermedad de Danon; enfermedad de Fabry; enfermedad de Farber; fucosidosis; galactosialidosis; enfermedad de Gaucher; gangliosidosis; enfermedad de Krabbe; leucodistrofia metacromática; trastornos de las 15
15 mucopolisacardiosis; aspartilglucosaminuria; enfermedad de Batten; beta-manosidosis; cistinosis; enfermedad de Danon; enfermedad de Fabry; enfermedad de Farber; fucosidosis; galactosialidosis; enfermedad de Gaucher; gangliosidosis; enfermedad de Krabbe; leucodistrofia metacromática; trastornos de las mucopolisacardiosis; 20
20 mucolipidosis tipo I (sialidosis); mucolipidosis tipo II (enfermedad de células I); mucolipidosis tipo III (polidistrofia seudo-Hurler); mucolipidosis tipo IV; deficiencia múltiple de sulfatasa; tipos A, B, C de Niemann-Pick; enfermedad de Pompe (enfermedad por almacenamiento de glucógeno); picnodisostosis; enfermedad de Sandhoff; enfermedad de Schindler; enfermedad de Salla/enfermedad por almacenamiento de ácido siálico; Tay-Sachs; y enfermedad de Wolman.

La modalidad 24 de esta descripción se refiere a cualquiera de las modalidades 21-23, en donde la quinasa FLT3 es una forma mutada que comprende una mutación por duplicación interna en tandem (ITD) de FLT3.

25 La modalidad 25 de esta descripción se refiere a la modalidad 24, en donde la quinasa FLT3 mutada comprende además una mutación D835, una mutación F691L o mutaciones tanto D835 como F691L.

La modalidad 26 de esta descripción se refiere a la modalidad 25, en donde la quinasa FLT3 mutada comprende además una mutación D835Y, una mutación F691L o mutaciones tanto D835Y como F691L.

30 "Que se selecciona de una o más de un grupo de fórmulas específicas" para los propósitos de esta descripción tiene el siguiente significado:

35 Cuando cualquier selección de cualquier grupo particular en cualquier modalidad descrita en esta descripción, esta modalidad incluye las modalidades en las que la selección puede ser de todos los grupos enumerados en la modalidad particular, así como también todos los posibles subgrupos de esta modalidad.

40 Con fines ilustrativos, cuando las modalidades incluyen más de una fórmula, esta modalidad pretende incluir cualquiera o más de las fórmulas enumeradas en dicha modalidad. Por ejemplo, en una modalidad que incluiría las Fórmulas I(a), I(b), II(a) o II(b), esta modalidad pretende incluir todos los siguientes grupos de los que se selecciona la Fórmula:

1. una de las Fórmulas I(a), I(b), II(a) o II(b);
2. una de las Fórmulas I(a) o I(b);
3. una de las Fórmulas II(a) o II(b);
4. Fórmula I(a);
5. Fórmula I(b);
6. Fórmula II(a); o
7. Fórmula II(b).

50 III. General

55 En un aspecto, la presente invención se refiere a los compuestos de Fórmula II(a) y II(b), todas las modalidades y las submodalidades de estas que incluyen uno o más de los compuestos P-0001-P-0274, y cualquier otro compuesto como se describe en la presente descripción, excepto los compuestos de referencia marcados con un asterisco, que sea útil como los inhibidores de un FLT3 oncogénico o mutante de FLT3, y el uso de los compuestos en el tratamiento de un sujeto que padece enfermedades mediadas por una quinasa FLT3 mutada.

60 La quinasa FLT3 es un receptor de tirosina quinasa involucrado en la regulación y la estimulación de la proliferación celular. Ver, por ejemplo, Gilliland y otros, Blood 100: 1532-42 (2002). La quinasa FLT3 es un miembro de la familia de receptores de tirosina quinasa del receptor de clase III (RTKIII) y pertenece a la misma subfamilia de tirosina quinasas que c-Kit, c-fms y los receptores α y β del factor de crecimiento derivado de plaquetas. Ver, por ejemplo, Lyman y otros, FLT3 Ligand en THE CYTOKINE HANDBOOK 989 (Thomson y otros, Eds. 4ta Ed.) (2003). La quinasa FLT3 tiene cinco dominios similares a las inmunoglobulinas en su región extracelular, así como también una región de inserción de 75-100 aminoácidos en el medio de su dominio citoplasmático. La quinasa FLT3 se activa tras la unión del ligando de FLT3, lo que provoca la dimerización del receptor. La dimerización de la quinasa FLT3 por el 65

- 5 ligando de FLT3 activa la actividad de quinasa intracelular, así como también una cascada de sustratos descendente que incluyen Stat5, Ras, fosfatidilinositol-3-quinasa (PI3K), PLC γ , Erk2, Akt, MAPK, SHC, SHP2 y SHIP. Ver, por ejemplo, Rosnet y otros, Acta Haematol. 95: 218 (1996); Hayakawa y otros, Oncogene 19: 624 (2000); Mizuki y otros, Blood 96: 3907 (2000); y Gilliland y otros, Curr. Opin. Hematol. 9: 274-81 (2002). Tanto el ligando de FLT3 soluble como el unido a la membrana se unen, dimerizan y posteriormente activan la quinasa FLT3.
- 10 En las células normales, las células hematopoyéticas inmaduras, típicamente las células CD34+, la placenta, las gónadas y el cerebro expresan la quinasa FLT3. Ver, por ejemplo, Rosnet y otros, Blood 82: 1110-19 (1993); Small y otros, Proc. Natl. Acad. Sci. Estados Unidos 91: 459-63 (1994); y Rosnet y otros, Leukemia 10: 238-48 (1996). Sin embargo, la estimulación eficaz de la proliferación a través de la quinasa FLT3 típicamente requiere otros factores de crecimiento hematopoyéticos o interleucinas. La quinasa FLT3 también juega un papel crítico en la función inmunológica a través de su regulación de la proliferación y la diferenciación de células dendríticas. Ver, por ejemplo, McKenna y otros, Blood 95: 3489-97 (2000).
- 15 15 Numerosas neoplasias hematológicas expresan la quinasa FLT3, la más prominente de las cuales es la AML. Ver, por ejemplo, Yokota y otros, Leukemia 11: 1605-09 (1997). Otras neoplasias que expresan FLT3 incluyen las leucemias linfoblásticas agudas de células precursoras de B, leucemias mielodisplásicas, leucemias linfoblásticas agudas de linfocitos T y leucemias mielógenas crónicas. Ver, por ejemplo, Rasko y otros, Leukemia 9: 2058-66 (1995).
- 20 20 Las mutaciones de la quinasa FLT3 asociadas con neoplasias hematológicas son mutaciones activadoras. En otras palabras, la quinasa FLT3 se activa constitutivamente sin necesidad de unión y dimerización por el ligando de FLT3 y, por lo tanto, estimula a la célula para que crezca de forma continua.
- 25 25 Varios estudios han identificado inhibidores de la actividad de quinasa FLT3 que también inhiben la actividad de quinasa de receptores relacionados, por ejemplo, el receptor de VEGF (VEGFR), receptor de PDGF (PDGFR) y quinasas de receptor de kit. Ver, por ejemplo, Mendel y otros, Clin. Cancer Res. 9: 327-37 (2003); O'Farrell y otros, Blood 101: 3597-605 (2003); y Sun y otros, J. Med. Chem. 46: 1116-19 (2003). Dichos compuestos inhiben eficazmente la fosforilación mediada por la quinasa FLT3, la producción de citocinas y la proliferación celular, lo que da como resultado la inducción de la apoptosis. Ver, por ejemplo, Spiekermann y otros, Blood 101: 1494-1504 (2003). Además, dichos compuestos tienen una potente actividad antitumoral *in vitro* e *in vivo*.
- 30 30 En algunas modalidades, el FLT3 oncogénico o mutante de FLT3 está codificado por un gen FLT3 con una mutación por duplicación interna en tandem (ITD) en la yuxtamembrana como se describe en la patente de Estados Unidos núm. 6,846,630. En determinadas modalidades, el FLT3 oncogénico o mutante de FLT3 codificado por FLT3 con las mutaciones ITD tiene una o más mutaciones en los residuos F691, D835, Y842 o las combinaciones de estas. En algunas modalidades, el FLT3 oncogénico o mutante de FLT3 tiene una o más mutaciones que se seleccionan de F691L, D835V/Y, Y842C/H o las combinaciones de estas.
- 35 35 40 En algunas modalidades, un sujeto tiene una mutación del gen FLT3 que codifica un mutante de FLT3 que tiene una sustitución de aminoácidos en los residuos F691, D835, Y842 o las combinaciones de estas. En determinados casos, la sustitución de aminoácidos se selecciona de F691L, D835V/Y, Y842C/H o las combinaciones de estas.
- 45 45 En algunas modalidades, la descripción proporciona un compuesto para su uso en un método para inhibir un FLT3 oncogénico o un mutante de FLT3. El método incluye poner en contacto la quinasa FLT3 con un compuesto como se describe en la presente descripción. En algunas modalidades, el FLT3 oncogénico o mutante de FLT3 está codificado por un gen FLT3 que tiene una mutación ITD. En algunas modalidades, el FLT3 oncogénico o mutante de FLT3 codificado por el gen FLT3 con mutaciones ITD tiene una o más mutaciones en los residuos F691, D835, Y842 o las combinaciones de estas. En algunas modalidades, el FLT3 oncogénico o mutante de FLT3 tiene una o más mutaciones que se seleccionan de F691L, D835V/Y, Y842C/H o las combinaciones de estas. En otra modalidad, el mutante de FLT3 oncogénico está codificado por un gen FLT3 que tiene una mutación ITD. En otra modalidad, el mutante de FLT3 oncogénico está codificado por un gen FLT3 que tiene una mutación ITD y una mutación F691L. En otra modalidad, el mutante de FLT3 oncogénico está codificado por un gen FLT3 que tiene una mutación ITD y una mutación D835Y. En otra modalidad, el mutante de FLT3 oncogénico está codificado por un gen FLT3 que tiene una mutación ITD, una mutación F691L y una mutación D835Y.
- 50 50 55 Los cánceres hematológicos, también conocidos como neoplasias hematológicas o hematopoyéticas, son cánceres de la sangre o de la médula ósea; que incluyen la leucemia y el linfoma. La leucemia mielógena aguda (AML) es una leucemia de células madre hematopoyéticas clonal que representa aproximadamente el 90 % de todas las leucemias agudas en adultos con una incidencia de 3,9 por 100 000 (ver por ejemplo, Lowenberg otros, N. Eng. J. Med. 341: 1051-62 (1999) y Lopesde Menezes y otros, Clin. Cancer Res. (2005), 11(14): 5281-5291). Si bien la quimioterapia puede producir remisiones completas, la tasa de supervivencia sin enfermedad a largo plazo para la AML es de aproximadamente el 14 %, con aproximadamente 7400 muertes por AML cada año en los Estados Unidos. Aproximadamente el 70 % de los blastos de AML expresan FLT3 de tipo salvaje y de aproximadamente el 25 % a aproximadamente el 35 % expresan mutaciones del receptor de quinasa FLT3 que dan como resultado el FLT3 constitutivamente activo. Se han identificado dos tipos de mutaciones activadoras en pacientes con AML:

duplicaciones internas en tandem (ITD) y mutación puntual en el lazo de activación del dominio de quinasa. Las mutaciones FLT3-ITD en pacientes con AML es indicativo de un mal pronóstico para la supervivencia, y en los pacientes que están en remisión, las mutaciones FLT3-ITD son el factor más importante que afecta negativamente la tasa de recaída, ya que el 64 % de los pacientes que tienen la mutación recaen dentro de los 5 años (ver Current

5 Pharmaceutical Design (2005), 11:3449-3457. La importancia pronóstica de las mutaciones de FLT3 en los estudios clínicos sugiere que FLT3 desempeña un papel determinante en la AML y puede ser necesario para el desarrollo y mantenimiento de la enfermedad. La leucemia de linaje mixto (MLL) implica translocaciones de la banda q23 del cromosoma 11 (11q23) y ocurre en aproximadamente el 80 % de las neoplasias hematológicas infantiles y el 10 %

10 de las leucemias agudas en adultos. Aunque se ha demostrado que determinada translocación 11q23 es esencial para la inmortalización de los progenitores hematopoyéticos *in vitro*, se requiere un evento genotóxico secundario para desarrollar la leucemia. Existe una fuerte concordancia entre la expresión del gen de fusión FLT3 y MLL, y el gen sobreexpresado de manera más consistente en MLL es FLT3. Además, se ha demostrado que FLT3 activado junto con la expresión del gen de fusión MLL induce leucemia aguda con un período de latencia corto (ver Ono, y otros, J. of Clinical Investigation (2005), 115: 919-929). Por lo tanto, se cree que FLT3 está significativamente involucrado en el desarrollo y mantenimiento de MLL (ver Armstrong y otros, Cancer Cell (2003), 3:173-183).

15 La mutación FLT3-ITD también está presente en aproximadamente el 3 % de los casos de síndrome mielodisplásico del adulto y algunos casos de leucemia linfocítica aguda (ALL) (Current Pharmaceutical Design (2005), 11:3449-3457).

20 Se ha demostrado que FLT3 es una proteína cliente de Hsp90, y se ha demostrado que 17AAG, un antibiótico de 9 de benzoquinona que inhibe la actividad de Hsp90, interrumpe la asociación de FLT3 con Hsp90. Se encontró que el crecimiento de células leucémicas que expresan mutaciones FLT3 o FLT3-ITD de tipo salvaje se inhibe mediante el tratamiento con 17AAG (Yao, y otros, Clinical Cancer Research (2003), 9:4483-4493).

25 Los compuestos descritos en la presente descripción son útiles para el tratamiento o la prevención de neoplasias hematológicas, que incluyen, pero no se limitan a, la leucemia mieloide aguda (AML); leucemia de linaje mixto (MLL); leucemia promielocítica aguda; leucemia linfocítica aguda, leucemia linfoblástica aguda, sarcoma mieloide; leucemia linfocítica aguda de linfocitos T (TALL); leucemia linfocítica aguda de tipo linfocitos B (B-ALL); leucemia 30 mielomonocítica crónica (CMML); síndrome mielodisplásico; trastornos mieloproliferativos; otros trastornos proliferativos, que incluyen, pero no se limitan a, cáncer; trastornos autoinmunitarios; y trastornos de la piel, tales como psoriasis y dermatitis atópica.

35 En otro aspecto, la presente descripción también proporciona un método para modular la actividad de FLT3 al poner en contacto *in vitro* una FLT3 o un mutante de FLT3 mediante la administración de una cantidad eficaz de cualquiera de los compuestos descritos en las modalidades 2, 2(a), 2(b), 2(c), 2(d), 2(e), 2(f), 2(g), 2(h), 3, 4, 4(a), 4(b), 4(c), 5, 5(a), 5(b), 5(c), 5(d), 5(e), 5(t), 5(g), 5(h), 5(i), 5(j), 5(k), 5(l), 5(m), 5(n), 5(o), 5(p), 5(q), 5(r), 5(s), 5(t), 5(u), 5(v), 5(w), 5(x), 5(z), 5(aa), 5(bb), 5(cc), 5(dd), 5(ee), 5(ff), 5(gg), 5(hh), 5(ii), 5(kk), 5(ll) 6, 7, 7(a), 7(b), 8, 9, 10 or 11, 12, 13, 14, 14(a), 14(b), 14(c), 14(d), 14(e), 14(f), 14(g), 14(h), 14(i), 14(j), 14(k), 14(l), 14(m), 14(n), 14(o), 14(p), 14(q), 14(r), 14(s), 14(t), 14(u), 14(v), 14(w), 14(x), 14(y), 14(z), 14(aa), 14(bb), 15, 16 o 17. En otras modalidades, la presente descripción también proporciona un compuesto para su uso en un método para modular la actividad de FLT3 al poner en contacto *in vivo* una FLT3 o un mutante de FLT3 mediante la administración de una cantidad eficaz de cualquiera de los compuestos. En algunas modalidades, el compuesto se proporciona a un nivel suficiente para modular la actividad de FLT3 en al menos un 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 % o 90 % o superior al 40 45 90 %. En muchas modalidades, el compuesto estará a una concentración de aproximadamente 1 µM, 100 µM o 1 mM, o en un intervalo de 1-100 nM, 100-500 nM, 500-1000 nM, 1-100 µM, 100- 500 µM o 500-1000 µM.

50 En otro aspecto, la presente descripción también proporciona un método para modular la actividad de c-Kit al poner en contacto *in vitro* c-Kit mediante la administración de una cantidad eficaz de cualquiera de los compuestos descritos en las modalidades 2, 2(a), 2(b), 2(c), 2(d), 2(e), 2(f), 2(g), 2(h), 3, 4, 4(a), 4(b), 4(c), 5, 5(a), 5(b), 5(c), 5(d), 5(e), 5(f), 5(g), 5(h), 5(i), 5(j), 5(k), 5(l), 5(m), 5(n), 5(o), 5(p), 5(q), 5(r), 5(s), 5(t), 5(u), 5(v), 5(w), 5(x), 5(z), 5(aa), 5(bb), 5(cc), 5(dd), 5(ee), 5(ff), 5(gg), 5(hh), 5(ii), 5(kk), 5(ll) 6, 7, 7(a), 7(b), 8, 9, 10 or 11, 12, 13, 14, 14(a), 14(b), 14(c), 14(d), 14(e), 14(f), 14(g), 14(h), 14(i), 14(j), 14(k), 14(l), 14(m), 14(n), 14(o), 14(p), 14(q), 14(r), 14(s), 14(t), 14(u), 14(v), 14(w), 14(x), 14(y), 14(z), 14(aa), 14(bb), 15, 16 o 17. En otras modalidades, la presente descripción también 55 proporciona un compuesto para su uso en un método para modular la actividad de c-Kit al poner en contacto *in vivo* c-Kit mediante la administración de una cantidad eficaz de cualquiera de los compuestos. El compuesto, en algunas modalidades, se proporciona a un nivel suficiente para modular la actividad de c-Kit en al menos un 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 % o 90 % o superior al 90 %. En muchas modalidades, el compuesto estará a una concentración de aproximadamente 1 µM, 100 µM o 1 mM, o en un intervalo de 1-100 nM, 100-500 nM, 500-1000 nM, 1-100 µM, 100- 500 µM o 500-1000 µM.

60 En otra modalidad, la presente descripción también proporciona un método para modular la actividad de CSFR1 al poner en contacto *in vitro* CSFR1 mediante la administración de una cantidad eficaz de cualquiera de los compuestos descritos en las modalidades 2, 2(a), 2(b), 2(c), 2(d), 2(e), 2(f), 2(g), 2(h), 3, 4, 4(a), 4(b), 4(c), 5, 5(a), 5(b), 5(c), 5(d), 5(e), 5(f), 5(g), 5(h), 5(i), 5(j), 5(k), 5(l), 5(m), 5(n), 5(o), 5(p), 5(q), 5(r), 5(s), 5(t), 5(u), 5(v), 5(w), 5(x), 5(z), 5(aa), 5(bb), 5(cc), 5(dd), 5(ee), 5(ff), 5(gg), 5(hh), 5(ii), 5(kk), 5(ll) 6, 7, 7(a), 7(b), 8, 9, 10 or 11, 12, 13, 14,

- 14(a), 14(b), 14(c), 14(d), 14(e), 14(f), 14(g), 14(h), 14(i), 14(j), 14(k), 14(l), 14(m), 14(n), 14(o), 14(p), 14(q), 14(r),
 14(s), 14(t), 14(u), 14(v), 14(w), 14(x), 14(z), 14(aa), 14(bb), 15, 16 o 17. En otras modalidades, la presente
 descripción también proporciona un compuesto para su uso en un método para modular la actividad de CSFR1 al
 poner en contacto *in vivo* CSFR1 mediante la administración de una cantidad eficaz de cualquiera de los
 5 compuestos. El compuesto, en algunas modalidades, se proporciona a un nivel suficiente para modular la actividad
 de CSF1R en al menos un 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 % o 90 % o superior al 90 %. En muchas
 modalidades, el compuesto estará a una concentración de aproximadamente 1 µM, 100 µM o 1 mM, o en un
 intervalo de 1-100 nM, 100-500 nM, 500-1000 nM, 1-100 µM, 100- 500 µM o 500-1000 µM.
- 10 En otro aspecto, la presente descripción también proporciona un método para modular uno o más de la actividad de
 FLT3, c-Kit y/o CSF1R al poner en contacto *in vitro* uno o más de FLT3, c-Kit y/o CSF1R mediante la administración
 de una cantidad eficaz de cualquiera de los compuestos descritos en las modalidades 2, 2(a), 2(b), 2(c), 2(d), 2(e),
 2(f), 2(g), 2(h), 3, 4, 4(a), 4(b), 4(c), 5, 5(a), 5(b) 5(c), 5(d), 5(e), 5(f), 5(g), 5(h), 5(i), 5(j), 5(k), 5(l), 5(m), 5(n),
 5(o), 5(p), 5(q), 5(r), 5(s), 5(t), 5(u), 5(v), 5(w), 5(x), 5(z), 5(aa), 5(bb), 5(cc), 5(dd), 5(ee), 5(ff), 5(gg), 5(hh), 5(ii), 5(kk), 5(II)
 15 6, 7, 7(a), 7(b), 8, 9, 10 or 11, 12, 13, 14, 14(a), 14(b), 14(c), 14(d), 14(e), 14(f), 14(g), 14(h), 14(i), 14(j), 14(k), 14(l),
 14(m), 14(n), 14(o), 14(p), 14(q), 14(r), 14(s), 14(t), 14(u), 14(v), 14(w), 14(x), 14(z), 14(aa), 14(bb), 15, 16 o 17. En
 otra modalidad, la presente descripción también proporciona un compuesto para su uso en un método para modular
 20 uno o más de la actividad de FLT3, c-Kit y/o CSF1R al poner en contacto *in vivo* uno o más de FLT3, c-Kit y/o
 CSF1R mediante la administración de una cantidad eficaz de cualquiera de los compuestos. El compuesto, en
 algunas modalidades, se proporciona a un nivel suficiente para modular la actividad de uno o más de FLT3, c-Kit y/o
 CSF1R al menos un 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 % o 90 % o superior al 90 %. En muchas
 modalidades, el compuesto estará a una concentración de aproximadamente 1 µM, 100 µM o 1 mM, o en un
 intervalo de 1-100 nM, 100-500 nM, 500-1000 nM, 1-100 µM, 100- 500 µM o 500-1000 µM.
- 25 En otro aspecto, la presente descripción también proporciona un método para modular la actividad de FLT3 y la
 actividad de c-Kit al poner en contacto *in vitro* tanto c-Kit como FLT3 o un mutante de FLT3 mediante la
 administración de una cantidad eficaz de cualquiera de los compuestos descritos en las modalidades 2, 2(a), 2(b),
 2(c), 2(d), 2(e), 2(f), 2(g), 2(h), 3, 4, 4(a), 4(b), 4(c), 5, 5(a), 5(b) 5(c), 5(d), 5(e), 5(f), 5(g), 5(h), 5(i), 5(j), 5(k), 5(l),
 30 5(m), 5(n), 5(o), 5(p), 5(q), 5(r), 5(s), 5(t), 5(u), 5(v), 5(w), 5(x), 5(z), 5(aa), 5(bb), 5(cc), 5(dd), 5(ee), 5(ff), 5(gg),
 5(hh), 5(ii), 5(kk), 5(II) 6, 7, 7(a), 7(b), 8, 9, 10 or 11, 12, 13, 14, 14(a), 14(b), 14(c), 14(d), 14(e), 14(f), 14(g), 14(h),
 14(i), 14(j), 14(k), 14(l), 14(m), 14(n), 14(o), 14(p), 14(q), 14(r), 14(s), 14(t), 14(u), 14(v), 14(w), 14(x), 14(z), 14(aa),
 35 14(bb), 15, 16 o 17. En otro aspecto, la presente descripción también proporciona un compuesto para su uso en un
 método para modular la actividad de FLT3 y la actividad de c-Kit al poner en contacto *in vivo* tanto c-Kit como FLT3 o
 un mutante de FLT3 mediante la administración de una cantidad eficaz de cualquiera de los compuestos. El
 compuesto, en algunas modalidades, se proporciona a un nivel suficiente para modular la actividad de c-Kit y FLT3
 40 en al menos un 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 % o 90 % o superior al 90 %. En muchas
 modalidades, el compuesto estará a una concentración de aproximadamente 1 µM, 100 µM o 1 mM, o en un
 intervalo de 1-100 nM, 100-500 nM, 500-1000 nM, 1-100 µM, 100- 500 µM o 500-1000 µM.
- 45 Como se usa en la presente descripción, el término enfermedad o afección mediada por FLT3 se refiere a una
 enfermedad o afección en la cual la función biológica de FLT3 afecta el desarrollo y/o el curso de la enfermedad o la
 afección, y/o en la cual la modulación de FLT3 altera el desarrollo, el curso y/o los síntomas. Estas mutaciones
 atenúan la actividad de tirosina quinasa intrínseca del receptor en diferentes grados y son modelos del efecto de
 modulación de la actividad de FLT3. Una enfermedad o afección mediada por FLT3 incluye una enfermedad o
 50 afección para la cual la inhibición de FLT3 proporciona un beneficio terapéutico, por ejemplo, en donde el
 tratamiento con inhibidores de FLT3, que incluyen los compuestos descritos en la presente descripción,
 proporcionan un beneficio terapéutico al sujeto que padece o está en riesgo de padecer la enfermedad o la afección.
- 55 Como se usa en la presente descripción, el término enfermedad o afección mediada por c-Kit se refiere a una
 enfermedad o afección en la cual la función biológica de c-Kit afecta el desarrollo y/o el curso de la enfermedad o la
 afección, y/o en la cual la modulación de c-Kit altera el desarrollo, el curso y/o los síntomas. Estas mutaciones
 atenúan la actividad de tirosina quinasa intrínseca del receptor en diferentes grados y son modelos para el efecto de
 modulación de la actividad de c-Kit. La enfermedad o la afección mediada por c-Kit incluye una enfermedad o
 60 afección para la que la inhibición de c-Kit proporciona un beneficio terapéutico, por ejemplo, en donde el tratamiento
 con inhibidores de c-Kit, que incluye los compuestos descritos en la presente descripción, proporciona un beneficio
 terapéutico al sujeto que padece o está en riesgo de padecer la enfermedad o la afección.
- 65 Como se usa en la presente descripción, el término enfermedad o afección mediada por CSF1R se refiere a una
 enfermedad o afección en la cual la función biológica de CSF1R afecta el desarrollo y/o el curso de la enfermedad o
 la afección, y/o en la cual la modulación de CSF1R altera el desarrollo, el curso y/o los síntomas. Estas mutaciones
 atenúan la actividad de tirosina quinasa intrínseca del receptor en diferentes grados y son modelos del efecto de
 modulación de la actividad de CSF1R. Una enfermedad o afección mediada por CSF1R incluye una enfermedad o
 70 afección para la cual la inhibición de CSF1R proporciona un beneficio terapéutico, por ejemplo, en donde el
 tratamiento con inhibidores de CSF1R, que incluyen los compuestos descritos en la presente descripción,
 proporciona un beneficio terapéutico al sujeto que padece o está en riesgo de padecer la enfermedad o la afección.

La referencia a los residuos de aminoácidos particulares en el polipéptido FLT3 humano se define por la numeración correspondiente a la secuencia de FLT3 en GenBank NP004110.2 (SEQ ID NO:1). La referencia a posiciones de nucleótidos particulares en una secuencia de nucleótidos que codifica todo o una parte de FLT3 se define por la numeración correspondiente a la secuencia proporcionada en GenBank NM_44119 (SEQ ID NO:2).

5 El término "Flt3", también referido en la presente descripción como "FLT3", significa una quinasa enzimáticamente activa que contiene una porción con una identidad de secuencia de aminoácidos mayor que 90 % con los residuos de aminoácidos que incluyen el sitio de unión ATP de FLT3 de longitud completa (por ejemplo, FLT3 humano, por ejemplo, la secuencia NP_004110.2, SEQ ID NO:1), para un alineamiento máximo sobre un segmento de longitud igual; o que contiene una porción con una identidad de secuencia de aminoácidos mayor que 90 % con al menos 200 aminoácidos contiguos de FLT3 nativo y retiene la actividad de quinasa. En algunas modalidades, la identidad de secuencia es al menos 95, 97, 98, 99 o incluso 100 %. En algunas modalidades, el nivel especificado de identidad de secuencia se encuentra en una secuencia de al menos 100-500, al menos 200-400 o al menos 300 residuos de aminoácidos contiguos de longitud. A menos que se indique lo contrario, el término incluye referencia a c-FLT3 de tipo salvaje, variantes alélicas y formas mutadas (por ejemplo, que tienen mutaciones activadoras).

10 Los términos "enfermedades o trastornos mediados por FLT3" incluirán enfermedades asociadas con o que impliquen la actividad de FLT3, por ejemplo, la hiperactividad de FLT3, y las afecciones que acompañan a estas enfermedades. El término "hiperactividad de FLT3" se refiere a 1) expresión de FLT3 en células que normalmente no expresan FLT3; 2) expresión de FLT3 por células que normalmente no expresan v; 3) aumento de la expresión de FLT3 que conduce a una proliferación celular no deseada; o 4) mutaciones que conducen a la activación constitutiva de FLT3. Los ejemplos de "enfermedades o trastornos mediados por FLT3" incluyen trastornos que resultan de la sobreestimulación de FLT3 o de una cantidad anormalmente alta de actividad de FLT3, debido a una cantidad anormalmente alta de FLT3 o mutaciones en FLT3. Se sabe que la hiperactividad de FLT3 se ha implicado en la patogénesis de varias enfermedades, que incluyen enfermedades inflamatorias y autoinmunitarias, trastornos de proliferación celular, trastornos neoplásicos y cánceres como se describe en la presente descripción.

15 20 25 30 35 El término "relación alélica FLT3-ITD" se refiere al porcentaje de alelos de ADN tumoral que albergan la mutación FLT3-ITD normalizada al porcentaje de células blásticas en una muestra de paciente. En una modalidad, una relación alélica FLT3-ITD baja es cuando menos del 25 % de los alelos de ADN tumoral normalizados es un alelo FLT3-ITD. En determinadas modalidades, una relación alélica de FLT3-ITD intermedia es aquella en la que entre el 25 % y el 50 % de los alelos de ADN tumoral normalizados es un alelo de FLT3-ITD. En determinadas modalidades, una relación alélica de FLT3-ITD alta es cuando más del 50 % de los alelos de ADN tumoral normalizados es un alelo de FLT3-ITD.

40 45 50 Las "células que contienen la mutación FLT3/ITD" incluyen cualquiera de las células que tienen una mutación por duplicación en tandem ausente en humanos sanos en una región de exones de 14 a 15 en una región yuxtamembrana de FLT3, es decir, células que expresan con alta expresión ARNm derivado de la mutación, células que expresan la proteína mutante de FLT3, etc. Las "células cancerosas que contienen la mutación FLT3/ITD" incluyen cualquiera de las células cancerosas que tienen una mutación por duplicación en tandem ausente en humanos sanos en una región de los exones 14 a 15 en una región de yuxtamembrana de FLT3, es decir, células cancerosas que expresan altamente ARNm derivado de la mutación, células cancerosas que tienen señales de crecimiento incrementadas derivadas de FLT3 provocadas por la mutación, células cancerosas que expresan altamente la proteína mutante de FLT3, etc. Las "células leucémicas que contienen la mutación FLT3/ITD" incluyen cualquiera de las células leucémicas que tienen una mutación por duplicación en tandem ausente en humanos sanos en una región de los exones de 14 a 15 en una región de yuxtamembrana de FLT3, es decir, células leucémicas que expresan altamente ARNm derivado de la mutación, células leucémicas que tienen señales de crecimiento incrementadas derivadas de FLT3 provocadas por la mutación, células leucémicas que expresan altamente la proteína mutante de FLT3, etc.

55 60 Los términos "modular", "modulación" y similares se refieren a la capacidad de un compuesto para aumentar o disminuir la función y/o la expresión de una proteína quinasa como FLT3, donde dicha función puede incluir actividad reguladora de la transcripción y/o unión a la proteína. La modulación puede ocurrir *in vitro* o *in vivo*. La modulación, como se describe en la presente descripción, incluye inhibición, antagonismo, antagonismo parcial, activación, agonismo o agonismo parcial de una función o característica asociada con FLT3, ya sea directa o indirectamente, y/o regulación positiva o negativa de la expresión de FLT3, ya sea directamente o indirectamente. En otra modalidad, la modulación es directa. Los inhibidores o los antagonistas son compuestos que, por ejemplo, se unen a, bloquean parcial o totalmente la estimulación, disminuyen, previenen, inhiben, retrasan la activación, inactivan, desensibilizan o regulan negativamente la transducción de señales. Los activadores o los agonistas son compuestos que, por ejemplo, se unen, estimulan, aumentan, abren, activan, facilitan, mejoran la activación, activan, sensibilizan o regulan positivamente la transducción de señales.

65 La capacidad de un compuesto para inhibir la función de FLT3 puede demostrarse en un ensayo bioquímico, por ejemplo, un ensayo de unión o un ensayo basado en células.

También en el contexto de compuestos que se unen a una diana biomolecular, el término "mayor especificidad" indica que un compuesto se une a una diana especificada en mayor medida que a otra biomolécula o biomoléculas que pueden estar presentes en condiciones de unión relevantes, donde la unión a tales otras biomoléculas producen una actividad biológica diferente a la de unirse a la diana especificada. Típicamente, la especificidad se refiere a un conjunto limitado de otras biomoléculas, por ejemplo, en el caso de FLT3, otras tirosina quinasas o incluso otro tipo de enzimas. En modalidades particulares, la mayor especificidad es al menos 2, 3, 4, 5, 8, 10, 50, 100, 200, 400, 500 o 1000 veces mayor especificidad.

Como se usa en la presente descripción en relación con los compuestos de unión o los ligandos, el término "específico para la quinasa FLT3", "específico para FLT3" y términos de importación similar significan que un compuesto particular se une a FLT3 en una extensión estadísticamente mayor que a otras quinasas que pueden estar presente en una muestra particular. Además, cuando se indica una actividad biológica distinta de la unión, el término "específico para FLT3" indica que un compuesto particular tiene un mayor efecto biológico asociado con la unión de FLT3 que con otras tirosina quinasas, por ejemplo, la inhibición de la actividad de quinasa. La especificidad también es con respecto a otras biomoléculas (no limitadas a tirosina quinasas) que pueden estar presentes en una muestra particular.

El término "terapia contra el cáncer de primera línea" se refiere a la terapia administrada a un sujeto como un régimen inicial para reducir el número de células cancerosas. La terapia de primera línea también se conoce como terapia de inducción, terapia primaria y tratamiento primario. La terapia de primera línea comúnmente administrada para la AML es la terapia basada en catarabina en la que la catarabina se administra a menudo en combinación con uno o más agentes que se seleccionan de daunorrubicina, idarrubicina, doxorrubicina, mitoxantrona, tipifarnib, tioguanina o gemtuzumab ozogamicina. Los regímenes habituales usados en la terapia basada en catarabina incluyen la terapia "7 + 3" o "5 + 2" que comprende la administración de catarabina con una antraciclina como daunorrubicina o idarrubicina. Otra terapia de primera línea es la terapia basada en clofarabina en la que se administra clofarabina, a menudo en combinación con una antraciclina como daunorrubicina, idarrubicina o doxorrubicina. Otra terapia de primera línea para la AML es la terapia basada en etopósido en la que el etopósido se administra, a menudo en combinación con mitoxantrona y, opcionalmente, con catarabina. Otra terapia de primera línea para la AML (para el subtipo M3, también llamada leucemia promielocítica aguda) es el ácido todo-trans-retinoico (ATRA). Se reconoce que lo que los expertos en la técnica consideran "terapia de primera línea" evolucionará a medida que se desarrolle y prueben nuevos agentes anticancerígenos en la clínica. Un resumen de los enfoques actualmente aceptados para el tratamiento de primera línea se describe en las Pautas de Práctica Clínica en Oncología de la NCCN para la leucemia mieloide aguda y las pautas del NCI sobre el tratamiento de la leucemia mieloide aguda (véase, por ejemplo, <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/adultAML/HealthProfessional/page7>).

El término "terapia contra el cáncer de segunda línea" se refiere a un tratamiento contra el cáncer que se administra a un sujeto que no responde a la terapia de primera línea, es decir, a menudo se administra una terapia de primera línea o que tiene una recurrencia del cáncer después de estar en remisión. En determinadas modalidades, la terapia de segunda línea que puede administrarse incluye una repetición de la terapia inicial exitosa contra el cáncer, que puede ser cualquiera de los tratamientos descritos en "terapia contra el cáncer de primera línea". En determinadas modalidades, la terapia de segunda línea es la administración de gemtuzumab ozogamicina. En determinadas modalidades, los fármacos en investigación también pueden administrarse como terapia de segunda línea en un entorno de ensayo clínico. Un resumen de los enfoques actualmente aceptados para el tratamiento de segunda línea se describe en las Pautas de Práctica Clínica en Oncología de la NCCN para la leucemia mieloide aguda y las pautas del NCI sobre el tratamiento de la leucemia mieloide aguda (véase, por ejemplo, <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/trcatment/adultAML/HealthProthssionat/page5>).

El término "refractario" se refiere a cuando un sujeto no responde o es resistente al tratamiento o la terapia contra el cáncer. La terapia contra el cáncer puede ser de primera línea, de segunda línea o cualquier tratamiento administrado posteriormente. En determinadas modalidades, refractario se refiere a una condición en la que un sujeto no logra la remisión completa después de dos intentos de inducción. Un sujeto puede ser refractario debido a la resistencia intrínseca de una célula cancerosa a una terapia particular, o el sujeto puede ser refractario debido a una resistencia adquirida que se desarrolla durante el curso de una terapia particular.

55 IV. Ensayos de unión

Los métodos de la presente descripción pueden implicar ensayos que sean capaces de detectar la unión de compuestos a una molécula diana. Dicha unión se encuentra en un nivel estadísticamente significativo, con un nivel de confianza de al menos el 90 %, o al menos el 95, 97, 98, 99 % o un nivel de confianza mayor que la señal del ensayo que representa la unión a la molécula diana, es decir, se distingue del valor base. En algunas modalidades, los controles se usan para distinguir la unión a la diana de la unión no específica. Se conoce una gran variedad de ensayos indicativos de unión para diferentes tipos de diana y pueden usarse para esta descripción.

65 Los compuestos de unión pueden caracterizarse por su efecto sobre la actividad de la molécula diana. Por tanto, un compuesto de "baja actividad" tiene una concentración inhibidora (IC_{50}) o una concentración eficaz (EC_{50}) superior a

1 μM en condiciones estándar. Por "actividad muy baja" se entiende un IC_{50} o EC_{50} por encima de 100 μM en condiciones estándar. Por "actividad extremadamente baja" se entiende un IC_{50} o EC_{50} por encima de 1 mM bajo condiciones estándar. Por "actividad moderada" se entiende un IC_{50} o EC_{50} de 200 nM a 1 mM bajo condiciones estándar.

5 Por "actividad moderadamente alta" se entiende un IC_{50} o EC_{50} de 1 nM a 200 nM. Por "alta actividad" se entiende un IC_{50} o EC_{50} por debajo de 1 nM en condiciones estándar. El IC_{50} o EC_{50} se define como la concentración de compuesto a la que el 50 % de la actividad de la molécula diana (por ejemplo, enzima u otra proteína) que se mide se pierde o se gana en relación con el intervalo de actividad observada cuando ningún compuesto está presente. La actividad puede medirse mediante el uso de métodos conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo, al medir cualquier producto o señal detectable producidos por la ocurrencia de una reacción enzimática, u otra actividad por una proteína que se mide.

10 Por "señal de fondo" en referencia a un ensayo de unión se entiende la señal que se registra en condiciones estándar para el ensayo particular en ausencia de un compuesto de prueba, estructura molecular o ligando que se une a la molécula diana. Los expertos en la técnica se darán cuenta de que existen métodos aceptados y están ampliamente disponibles para determinar la señal de fondo.

15 Por "desviación estándar" se entiende la raíz cuadrada de la varianza. La varianza es una medida de la dispersión de una distribución. Se calcula como la desviación cuadrada promedio de cada número de su media. Por ejemplo, para los números 1, 2 y 3, la media es 2 y la varianza es:

20

$$\sigma^2 = \frac{(1-2)^2 + (2-2)^2 + (3-2)^2}{3} = 0.667 .$$

25 3

Resonancia de plasmones de superficie

30 Los parámetros de unión pueden medirse mediante el uso de la resonancia de plasmones de superficie, por ejemplo, con un chip BIACore® (Biacore, Japón) recubierto con componentes de unión inmovilizados. La resonancia de plasmones de superficie se usa para caracterizar las constantes microscópicas de asociación y disociación de la reacción entre un sFv u otro ligando dirigido contra moléculas diana. Dichos métodos se describen generalmente en las siguientes referencias. Vely F. y otros, (2000) BIACore® analysis to test phosphopeptide-SH2 domain interactions, Methods in Molecular Biology. 121:313-21; Liparoto y otros, (1999) Biosensor analysis of the interleukin-2 receptor

35 complex, Journal of Molecular Recognition. 12:316-21; Lipschultz y otros, (2000) Experimental design for analysis of complex kinetics using surface plasmon resonance, Methods. 20(3):310-8; Malmqvist., (1999) BIACORE: an affinity biosensor system for characterization of biomolecular interactions, Biochemical Society Transactions 27:335-40; Alftan, (1998) Surface plasmon resonance biosensors as a tool in antibody engineering, Biosensors & Bioelectronics. 13:653-63; Fivash y otros, (1998) BIACore for macromolecular interaction, Current Opinion in Biotechnology. 9:97-101; Price y otros; (1998) Summary report on the ISOBM TD-4 Workshop: analysis of 56 monoclonal antibodies against the MUC1 mucin. Tumour Biology 19 Supl 1:1-20; Malmqvist y otros, (1997) Biomolecular interaction analysis: affinity biosensor technologies for functional analysis of proteins, Current Opinion in Chemical Biology. 1:378-83; O'Shannessy y otros, (1996) Interpretation of deviations from pseudo-first-order kinetic behavior in the characterization of ligand binding by biosensor technology, Analytical Biochemistry. 236:275-83; Malmborg y otros, (1995) BIACore as a tool in antibody engineering, Journal of Immunological Methods. 183:7-13;

40 Van Regenmortel, (1994) Use of biosensors to characterize recombinant proteins, Developments in Biological Standardization. 83:143-51; y O'Shannessy, (1994) Determination of kinetic rate and equilibrium binding constants for macromolecular interactions: a critique of the surface plasmon resonance literature, Current Opinions in Biotechnology. 5:65-71.

50 El BIACore® usa las propiedades ópticas de la resonancia de plasmones de superficie (SPR) para detectar alteraciones en la concentración de proteínas unidas a una matriz de dextrano que se encuentra en la superficie de una interfaz de chip sensor de oro/vidrio, una matriz de biosensor de dextrano. En resumen, las proteínas se unen covalentemente a la matriz de dextrano a una concentración conocida y se inyecta un ligando para la proteína a través de la matriz de dextrano. La luz infrarroja cercana, dirigida al lado opuesto de la superficie del chip sensor, se refleja y también induce una onda evanescente en la película de oro, lo que a su vez provoca una caída de intensidad en la luz reflejada en un ángulo particular conocido como ángulo de resonancia. Si se altera el índice de refracción de la superficie del chip sensor (por ejemplo, mediante la unión del ligando a la proteína unida), se produce un cambio en el ángulo de resonancia. Este cambio de ángulo puede medirse y se expresa como unidades de resonancia (RU) de modo que 1000 RU es equivalente a un cambio en la concentración de proteína de superficie de 1 ng/mm². Estos cambios se muestran con respecto al tiempo a lo largo del eje y de un sensorgrama, que representa la asociación y disociación de cualquier reacción biológica.

Ensayos de cribado de alto rendimiento (HTS)

65

El HTS típicamente usa ensayos automatizados para buscar en un gran número de compuestos una actividad deseada. Típicamente, los ensayos de HTS se usan para encontrar nuevos fármacos mediante la detección de sustancias químicas que actúan sobre una enzima o molécula en particular. Por ejemplo, si una sustancia química inactiva una enzima, podría resultar eficaz para prevenir un proceso en una célula que provoca una enfermedad.

5 Los métodos de alto rendimiento permiten a los investigadores analizar miles de productos químicos diferentes contra cada molécula diana muy rápidamente mediante el uso de sistemas de manipulación robótica y análisis automatizado de resultados.

10 Como se usa en la presente descripción, "cribado de alto rendimiento" o "HTS" se refiere al cribado rápido *in vitro* de un gran número de compuestos (bibliotecas); generalmente decenas a cientos de miles de compuestos, mediante el uso de ensayos de cribado robóticos. El cribado de rendimiento ultra alto (uHTS) generalmente se refiere al cribado de alto rendimiento acelerado a más de 100 000 pruebas por día.

15 Para lograr un cribado de alto rendimiento, es conveniente almacenar las muestras en un soporte o plataforma de contenedores múltiples. Un soporte de contenedores múltiples facilita las reacciones de medición de una pluralidad de compuestos candidatos simultáneamente. Pueden usarse microplacas de pocillos múltiples como soporte. Tales microplacas de pocillos múltiples y los métodos para su uso en numerosos ensayos se conocen en la técnica y están disponibles comercialmente.

20 Los ensayos de cribado pueden incluir controles con fines de calibración y confirmación de la manipulación adecuada de los componentes del ensayo. Por lo general, se incluyen los pocillos en blanco que contienen todos los reactivos pero ningún miembro de la biblioteca química. Como otro ejemplo, puede incubarse un inhibidor (o activador) conocido de una enzima para la que se buscan moduladores con una muestra del ensayo, y la disminución (o el aumento) resultante en la actividad enzimática puede usarse como comparador o control. Se apreciará que los moduladores también pueden combinarse con los activadores o los inhibidores enzimáticos para encontrar moduladores que inhiban la activación o la represión enzimática que de otro modo es provocada por la presencia del modulador enzimático conocido.

30 Medición de reacciones enzimáticas y de unión durante los ensayos de detección

35 Las técnicas para medir la progresión de las reacciones enzimáticas y de unión, por ejemplo, en soportes de contenedores múltiples, se conocen en la técnica e incluyen, pero no se limitan a, las siguientes.

40 Los ensayos espectrofotométricos y espectrofluorométricos se conocen bien en la técnica. Los ejemplos de tales ensayos incluyen el uso de ensayos colorimétricos para la detección de peróxidos, como se describe en Gordon, A. J. y Ford, R. A., (1972) *The Chemist's Companion: A Handbook Of Practical Data, Techniques, And References*, John Wiley and Sons, N.Y., página 437.

45 Puede usarse espectrometría de fluorescencia para controlar la generación de productos de reacción. La metodología de fluorescencia es generalmente más sensible que la metodología de absorción. El uso de sondas fluorescentes se conoce bien por los expertos en la técnica. Para obtener reseñas, consulte Bashford y otros, (1987) *Spectrophotometry and Spectrofluorometry: A Practical Approach*, pp. 91-114, IRL Press Ltd.; y Bell, (1981) *Spectroscopy In Biochemistry*, Vol. I, pp. 155-194, CRC Press.

50 En los métodos espectrofluorométricos, las enzimas se exponen a sustratos que cambian su fluorescencia intrínseca cuando se procesan por la enzima diana. Típicamente, el sustrato no es fluorescente y se convierte en un fluoróforo a través de una o más reacciones. Como un ejemplo no limitativo, la actividad de SMase puede detectarse mediante el uso del reactivo Amplex® Red (Molecular Probes, Eugene, OR). Para medir la actividad de la esfingomielinasa mediante el uso de Amplex® Red, ocurren las siguientes reacciones. Primero, SMase hidroliza la esfingomielina para producir ceramida y fosforilcolina. En segundo lugar, la fosfatasa alcalina hidroliza la fosforilcolina para producir colina. En tercer lugar, la colina se oxida mediante colina oxidasa a betaina. Finalmente, el H₂O₂, en presencia de peroxidasa de rábano picante, reacciona con Amplex® Red para producir el producto fluorescente, resorufina, y la señal del mismo se detecta mediante el uso de espectrofluorometría.

55 La polarización de fluorescencia (FP) se basa en una disminución en la velocidad de rotación molecular de un fluoróforo que se produce al unirse a una molécula más grande, como una proteína receptora, lo que permite la emisión fluorescente polarizada por el ligando unido. La FP se determina empíricamente al medir los componentes vertical y horizontal de la emisión de fluoróforo después de la excitación con luz polarizada plana. La emisión polarizada aumenta cuando se reduce la rotación molecular de un fluoróforo. Un fluoróforo produce una señal polarizada más grande cuando se une a una molécula más grande (es decir, un receptor), lo que ralentiza la rotación molecular del fluoróforo. La magnitud de la señal polarizada se relaciona cuantitativamente con el grado de unión del ligando fluorescente. Por consiguiente, la polarización de la señal "unida" depende del mantenimiento de la unión de alta afinidad.

- La FP es una tecnología homogénea y las reacciones son muy rápidas, que tardan segundos o minutos en alcanzar el equilibrio. Los reactivos son estables y pueden prepararse grandes lotes, lo que da como resultado una alta reproducibilidad. Debido a estas propiedades, la FP ha demostrado ser altamente automatizable, a menudo se realiza con una sola incubación con un solo reactivo trazador-receptor premezclado. Para una revisión, vea Owicki y otros, (1997), Application of Fluorescence Polarization Assays in High-Throughput Screening, Genetic Engineering News, 17:27.
- La FP es particularmente conveniente ya que su lectura es independiente de la intensidad de emisión (Checovich, W. J., y otros, (1995) Nature 375:254-256; Dandliker, W. B., y otros, (1981) Methods in Enzymology 74:3-28) y, por tanto, es insensible a la presencia de compuestos coloreados que apagan la emisión de fluorescencia. La FP y FRET (ver más abajo) son adecuados para identificar compuestos que bloquean las interacciones entre los receptores de esfingolípidos y sus ligandos. Ver, por ejemplo, Parker y otros, (2000) Development of high throughput screening assays using fluorescence polarization: nuclear receptor-ligand-binding and kinase/phosphatase assays, J Biomol Screen 5:77-88.
- Los fluoróforos derivados de esfingolípidos que pueden usarse en ensayos de FP están disponibles comercialmente. Por ejemplo, Molecular Probes (Eugene, OR) actualmente vende esfingomielina y un fluoróforo de ceramida. Estos son, respectivamente, N-(4,4-difluoro-5,7-dimetil-4-bora-3a,4a-diaza-s-indaceno-3-pentanoil)esfingosilfoscolina (BODIPY® FL C5-esfingomielina); N-(4,4-difluoro-5,7-dimetil-4-bora-3a,4a-diaza-s-indaceno-3-dodecanoil)esfingosilfoscolina (BODIPY® FL C12-esfingomielina); y N-(4,4-difluoro-5,7-dimetil-4-bora-3a,4a-diaza-s-indaceno-3-pentanoil)esfingosina (BODIPY® FL C5-ceramida). La patente de Estados Unidos núm. 4,150,949, (Inmunoensayo para gentamicina), describe gentamicinas marcadas con fluoresceína, que incluyen fluoresceintiocarbamil gentamicina. Pueden prepararse fluoróforos adicionales al usar métodos bien conocidos por el experto en la técnica.
- Los lectores de fluorescencia normales-y-polarizada de ejemplo incluyen el sistema de polarización de fluorescencia POLARION® (Tecan AG, Hombrechtikon, Suiza). Se encuentran disponibles lectores de placas de pocillos múltiples generales para otros ensayos, tales como el lector VERSAMAX® y el espectrofotómetro de placa de pocillos múltiples SPECTRAMAX® (ambos de Molecular Devices).
- La transferencia de energía por resonancia de fluorescencia (FRET) es otro ensayo útil para detectar interacciones y se ha descrito. Ver, por ejemplo, Heim y otros, (1996) Curr. Biol. 6:178-182; Mitra y otros, (1996) Gene 173:13-17; y Selvin y otros, (1995) Meth. Enzymol. 246:300-345. La FRET detecta la transferencia de energía entre dos sustancias fluorescentes muy próximas, que tienen longitudes de onda de excitación y emisión conocidas. Como ejemplo, una proteína puede expresarse como una proteína de fusión con proteína verde fluorescente (GFP). Cuando dos proteínas fluorescentes están próximas, como cuando una proteína interactúa específicamente con una molécula diana, la energía de resonancia puede transferirse de una molécula excitada a la otra. Como resultado, el espectro de emisión de la muestra cambia, lo que puede medirse con un fluorómetro, tal como un fluorómetro de pocillos múltiples fMAX (Molecular Devices, Sunnyvale Calif.).
- El ensayo de centelleo de proximidad (SPA) es un ensayo particularmente útil para detectar una interacción con la molécula diana. El SPA se usa ampliamente en la industria farmacéutica y se ha descrito (Hanselman y otros, (1997) J. Lipid Res. 38:2365-2373; Kahl y otros, (1996) Anal. Biochem. 243:282-283; Udenfriend y otros, (1987) Anal. Biochem. 161:494-500). Ver también las patentes de Estados Unidos núms. 4,626,513 y 4,568,649, y la patente europea núm. 0,154,734. Un sistema disponible comercialmente usa placas de centelleo recubiertas FLASHPLATE® (NEN Life Science Products, Boston, MA).
- La molécula diana puede unirse a las placas de centelleo mediante una variedad de medios bien conocidos. Hay disponibles placas de centelleo que se derivatizan para unirse a proteínas de fusión como las proteínas de fusión GST, His6 o Flag. Cuando la molécula diana es un complejo proteico o un multímero, una proteína o subunidad puede unirse a la placa primero, luego los otros componentes del complejo se añaden más tarde bajo condiciones de unión, lo cual da como resultado un complejo unido.
- En un ensayo de SPA típico, los productos génicos del conjunto de expresión se habrán marcado radiactivamente y se habrán añadido a los pocillos, y se les habrá permitido interactuar con la fase sólida, que es la molécula diana inmovilizada y el recubrimiento de centelleo de los pocillos. El ensayo puede medirse inmediatamente o dejar que alcance el equilibrio. De cualquier manera, cuando un marcaje radioactivo se acerca lo suficiente al recubrimiento de centelleo, produce una señal detectable por un dispositivo tal como un contador de centelleo de microplacas TOPCOUNT NXT® (Packard BioScience Co., Meriden Conn.). Si un producto de expresión marcado radioactivamente se une a la molécula diana, el marcaje radioactivo permanece en la proximidad del centelleo el tiempo suficiente para producir una señal detectable.
- Por el contrario, las proteínas marcadas que no se unen a la molécula diana, o que se unen sólo brevemente, no permanecerán cerca del centelleo el tiempo suficiente para producir una señal por encima del fondo. Cualquier tiempo pasado cerca del centelleo provocado por el movimiento Browniano aleatorio tampoco resultará en una

cantidad significativa de señal. Asimismo, el marcaje radioactivo residual no incorporado usado durante la etapa de expresión puede estar presente, pero no generará una señal significativa porque estará en solución en lugar de interactuar con la molécula diana. Por lo tanto, estas interacciones no vinculantes provocarán un determinado nivel de señal de fondo que puede eliminarse matemáticamente. Si se obtienen demasiadas señales, pueden añadirse sal u otros modificadores directamente a las placas de ensayo hasta que se obtenga la especificidad deseada (Nichols y otros, (1998) Anal. Biochem. 257:112-119).

V. Ensayos de actividad de quinasa

10 Pueden usarse varios ensayos diferentes para la actividad de quinasa para analizar moduladores activos y/o determinar la especificidad de un modulador para una quinasa o grupo o quinasas en particular. Además del ensayo mencionado en los ejemplos más abajo, un experto en la técnica conocerá otros ensayos que pueden usarse y pueden modificar un ensayo para una aplicación particular. Por ejemplo, numerosos documentos sobre quinasas describen ensayos que pueden usarse.

15 Ensayos alternativos adicionales pueden emplear determinaciones de unión. Por ejemplo, este tipo de ensayo puede realizarse o bien en un formato de transferencia de energía por resonancia de fluorescencia (FRET), o mediante el uso de un formato de AlphaScreen (ensayo de proximidad luminiscente homogéneo amplificado) al variar los reactivos de donante y aceptor que se unen a la estreptavidina o el anticuerpo específico para el fósforo.

VI. Formas o derivados de compuestos alternativos

(a) Isómeros, profármacos y metabolitos activos

25 Los compuestos contemplados en la presente descripción se describen con referencia tanto a fórmulas genéricas como a compuestos específicos. Además, los compuestos en la presente descripción pueden existir en varias formas o derivados diferentes, todos dentro del alcance de la presente descripción. Estos incluyen, por ejemplo, tautómeros, estereoisómeros, mezclas racémicas, regioisómeros, sales, profármacos (por ejemplo, ésteres de ácido carboxílico), formas solvatadas, diferentes formas cristalinas o polimorfos y metabolitos activos.

(b) Tautómeros, estereoisómeros, regioisómeros y formas solvatadas

30 Se entiende que algunos compuestos pueden exhibir tautomerismo. En dichos casos, las fórmulas proporcionadas en la presente descripción representan expresamente solo una de las posibles formas tautoméricas. Por consiguiente, debe entenderse que las fórmulas proporcionadas en la presente descripción pretenden representar cualquier forma tautomérica de los compuestos representados y no deben limitarse simplemente a la forma tautomérica específica representada por los dibujos de las fórmulas.

35 De igual manera, algunos de los compuestos de acuerdo con la presente descripción pueden existir como estereoisómeros, es decir, que tienen la misma conectividad atómica de átomos enlazados covalentemente pero que difieren en la orientación espacial de los átomos. Por ejemplo, los compuestos pueden ser estereoisómeros ópticos, que contienen uno o más centros quirales, y, por consiguiente, pueden existir en dos o más formas estereoisoméricas (por ejemplo, enantiómeros o diastereómeros). Por lo tanto, dichos compuestos pueden estar presentes como estereoisómeros simples (es decir, esencialmente libres de otros estereoisómeros), racematos y/o mezclas de enantiómeros y/o diastereómeros. Como otro ejemplo, los estereoisómeros incluyen isómeros geométricos, tal como la orientación *cis* o *trans* de los sustituyentes en los carbonos adyacentes de un enlace doble. Todos estos estereoisómeros simples, racematos y mezclas de estos se pretende que estén dentro del alcance de la presente descripción. A menos que se especifique lo contrario, todas dichas formas estereoisoméricas están incluidas dentro de las fórmulas proporcionadas en la presente descripción.

40 En algunas modalidades, un compuesto quiral de la presente descripción está en una forma que contiene al menos el 80 % de un isómero simple (60 % de exceso enantiomérico ("e.e.") o exceso diastereomérico ("d.e.")), o al menos 85 % (70 % e.e. o d.e.), 90 % (80 % e.e. o d.e.), 95 % (90 % e.e. o d.e.), 97,5 % (95 % e.e. o d.e.) o 99 % (98 % e.e. o d.e.). Como generalmente entienden los expertos en la técnica, un compuesto ópticamente puro que tiene un centro quiral es uno que consiste esencialmente en uno de los dos enantiómeros posibles (es decir, es enantioméricamente puro), y un compuesto ópticamente puro que tiene más de un centro quiral es uno que es a la vez diastereoméricamente puro y enantioméricamente puro. En algunas modalidades, el compuesto está presente en forma ópticamente pura.

45 Para compuestos en los que la síntesis implica la adición de un solo grupo en un enlace doble, particularmente un enlace doble carbono-carbono, la adición puede ocurrir en cualquiera de los átomos con enlaces dobles. Para tales compuestos, la presente descripción incluye ambos regioisómeros.

(c) Profármacos y metabolitos

50

Además de las presentes fórmulas y compuestos descritos en la presente descripción, la descripción también incluye profármacos (profármacos generalmente farmacéuticamente aceptables), derivados metabólicos activos (metabolitos activos) y sus sales farmacéuticamente aceptables.

- 5 Los profármacos son compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de estos que, cuando se metabolizan en condiciones fisiológicas o cuando se convierten mediante solvólisis, producen el compuesto activo deseado. Los profármacos incluyen, sin limitación, ésteres, amidas, carbamatos, carbonatos, ureidos, solvatos o hidratos del compuesto activo. Típicamente, el profármaco es inactivo o menos activo que el compuesto activo, pero puede proporcionar una o más de las ventajosas propiedades de manipulación, administración y/o metabolismo. Por ejemplo, algunos profármacos son ésteres del compuesto activo; durante la metabolización, el grupo éster se escinde para producir el fármaco activo. Además, algunos profármacos se activan enzimáticamente para producir el compuesto activo, o un compuesto que, tras una reacción química adicional, produce el compuesto activo.
- 10 En este contexto, un ejemplo común de profármaco es un éster de alquilo de un ácido carboxílico. Relativo a los compuestos en cualquiera de las modalidades 2, 2(a), 2(b), 2(c), 2(d), 2(e), 2(f), 2(g), 2(h), 3, 4, 4(a), 4(b), 4(c), 5, 5(a), 5(b), 5(c), 5(d), 5(e), 5(f), 5(g), 5(h), 5(i), 5(j), 5(k), 5(l), 5(m), 5(n), 5(o), 5(p), 5(q), 5(r), 5(s), 5(t), 5(u), 5(v), 5(w), 5(x), 5(z), 5(aa), 5(bb), 5(cc), 5(dd), 5(ee), 5(ff), 5(gg), 5(hh), 5(ii), 5(kk), 5(ll), 6, 7, 7(a), 7(b), 8, 9, 10 or 11, 12, 13, 14, 14(a), 14(b), 14(c), 14(d), 14(e), 14(f), 14(g), 14(h), 14(i), 14(j), 14(k), 14(l), 14(m), 14(n), 14(o), 14(p), 14(q), 14(r), 14(s), 14(t), 14(u), 14(v), 14(w), 14(x), 14(z), 14(aa), 14(bb), 15, 16 o 17, los ejemplos adicionales incluyen, sin limitación, una amida o derivado de carbamato en el nitrógeno de pirrol (es decir, N¹) del núcleo azaindol.
- 15 Como se describe en *The Practice of Medicinal Chemistry*, Ch. 31-32 (Ed. Wermuth, Academic Press, San Diego, CA, 2001), los profármacos pueden dividirse conceptualmente en dos categorías no exclusivas, profármacos bioprecursors y profármacos portadores. Generalmente, los profármacos bioprecursors son compuestos que son inactivos o tienen baja actividad en comparación con el correspondiente compuesto de fármaco activo, que contienen uno o más grupos protectores y se convierten en una forma activa por metabolismo o solvólisis. Tanto la forma de fármaco activo como cualquier producto metabólico liberado deberían tener una toxicidad aceptablemente baja. Típicamente, la formación de un compuesto de fármaco activo implica un proceso o reacción metabólica que es uno de los siguientes tipos:
- 20 30 Reacciones oxidativas: Las reacciones oxidativas se ejemplifican sin limitación a reacciones tales como la oxidación de alcohol, carbonilo y funcionalidades ácidas, hidroxilación de carbonos alifáticos, hidroxilación de átomos de carbono alicíclicos, oxidación de átomos de carbono aromáticos, oxidación de enlaces dobles carbono-carbono, oxidación de grupos funcionales que contienen nitrógeno, oxidación de silicio, fósforo, arsénico y azufre, N-desalquilación oxidativa, O- y S-desalquilación oxidativa, desaminación oxidativa, así como también otras reacciones oxidativas.
- 25 35 Reacciones reductoras: Las reacciones reductoras se ejemplifican sin limitación a reacciones tales como la reducción de funcionalidades carbonilo, reducción de funcionalidades alcohol y enlaces dobles carbono-carbono, reducción de grupos funcionales que contienen nitrógeno y otras reacciones de reducción.
- 30 40 Reacciones sin cambio en el estado de oxidación: Las reacciones sin cambio en el estado de oxidación se ejemplifican sin limitación a reacciones tales como hidrólisis de ésteres y éteres, escisión hidrolítica de enlaces simples carbono-nitrógeno, escisión hidrolítica de heterociclos no aromáticos, hidratación y deshidratación en enlaces múltiples, nuevos enlaces atómicos que resultan de reacciones de deshidratación, deshalogenación hidrolítica, eliminación de la molécula de hidrógeno y otras reacciones de este tipo.
- 45 50 Los profármacos portadores son compuestos farmacológicos que contienen un resto de transporte, por ejemplo, que mejora la captación y/o la administración localizada a sitio(s) de acción. Convenientemente para dicho profármaco portador, el enlace entre el resto de fármaco y el resto de transporte es un enlace covalente, el profármaco es inactivo o menos activo que el compuesto de fármaco, el profármaco y cualquier resto de transporte de liberación son aceptablemente no tóxicos. Para los profármacos en los que se pretende que el resto de transporte mejore la captación, típicamente la liberación del resto de transporte debería ser rápida. En otros casos, es conveniente usar un resto que proporcione una liberación lenta, por ejemplo, determinados polímeros u otros restos, tales como las ciclodextrinas. (Ver, por ejemplo, Cheng y otros, Publicación de patente de Estados Unidos núm. 2004/0077595.) Tales profármacos portadores son a menudo ventajosos para los fármacos administrados por vía oral. Los profármacos portadores pueden usarse, por ejemplo, para mejorar una o más de las siguientes propiedades: aumento de la lipofilia, aumento de la duración de los efectos farmacológicos, aumento de la especificidad del sitio, disminución de la toxicidad y las reacciones adversas y/o mejora en la formulación del fármaco (por ejemplo, estabilidad, solubilidad en agua, supresión de una propiedad organoléptica o fisicoquímica indeseable). Por ejemplo, la lipofilia puede incrementarse mediante la esterificación de grupos hidroxilo con ácidos carboxílicos lipófilos o de grupos de ácido carboxílico con alcoholes, por ejemplo, alcoholes alifáticos. Wermuth, arriba.
- 55 60 Los profármacos pueden pasar de la forma de profármacos a la forma activa en una sola etapa o pueden tener una o más formas intermedias que pueden tener actividad o pueden ser inactivas.
- 65

Los metabolitos, por ejemplo, los metabolitos activos, se superponen con los profármacos como se describió anteriormente, por ejemplo, los profármacos bioprecursores. Por tanto, tales metabolitos son compuestos farmacológicamente activos o compuestos que se metabolizan adicionalmente a compuestos farmacológicamente activos que son derivados resultantes del proceso metabólico en el cuerpo de un sujeto. De estos, los metabolitos activos son compuestos derivados farmacológicamente activos. Para los profármacos, el compuesto profármaco es generalmente inactivo o de menor actividad que el producto metabólico. Para los metabolitos activos, el compuesto original puede ser un compuesto activo o puede ser un profármaco inactivo.

5 Los profármacos y metabolitos activos pueden identificarse al usar técnicas de rutina conocidas en la técnica. Ver, por ejemplo, Bertolini y otros, 1997, J. Med. Chem., 40:2011-2016; Shan y otros, 1997, J Pharm Sci 86(7):756-757; Bagshawe, 1995, Drug Dev. Res., 34:220-230; Wermuth, arriba.

10 (d) Sales farmacéuticamente aceptables

15 Los compuestos pueden formularse como o estar en forma de sales farmacéuticamente aceptables. Las formas de sal farmacéuticamente aceptables contempladas incluyen, sin limitación, mono, bis, tris, tetraquis, etc. Las sales farmacéuticamente aceptables no son tóxicas en las cantidades y las concentraciones a las que se administran. La preparación de dichas sales puede facilitar el uso farmacológico al alterar las características físicas de un compuesto sin evitar que ejerza su efecto fisiológico. Las alteraciones útiles en las propiedades físicas incluyen disminuir el punto de fusión para facilitar la administración transmucosal y aumentar la solubilidad para facilitar la administración de concentraciones más altas del fármaco.

20 Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales de adición de ácido tales como aquellas que contienen sulfato, cloruro, clorhidrato, fumarato, maleato, fosfato, sulfamato, acetato, citrato, lactato, tartrato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, *p*-toluenosulfonato, ciclohexilsulfamato y quinato. Las sales pueden obtenerse a partir de ácidos, tales como ácido clorhídrico, ácido maleico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido sulfámico, ácido acético, ácido cítrico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido malónico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido *p*-toluenosulfónico, ácido ciclohexilsulfámico, ácido fumárico y ácido quínico.

25 30 Las sales farmacéuticamente aceptables también incluyen las sales de adición de base, tales como las que contienen benzatina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etanolamina, t-butilamina, etilendiamina, meglumina, procaína, aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio, amonio, alquilamina y zinc, cuando están presentes grupos funcionales ácidos, tales como el ácido carboxílico o fenol. Por ejemplo, véase Remington's Pharmaceutical Sciences, 19^a edición, Mack Publishing Co., Easton, PA, vol. 2, pág. 1457, 1995. Dichas sales pueden prepararse mediante el uso de las bases correspondientes apropiadas.

35 40 Las sales farmacéuticamente aceptables pueden prepararse mediante técnicas estándar. Por ejemplo, la forma de base libre de un compuesto puede disolverse en un disolvente adecuado, tal como en una solución acuosa o alcohol-acuosa que contiene el ácido apropiado y aislarla después mediante la evaporación de la solución. En otro ejemplo, puede prepararse una sal mediante la reacción de la base y el ácido libre en un disolvente orgánico.

45 50 De esta forma, por ejemplo, si el compuesto particular es una base, la sal farmacéuticamente aceptable deseada puede prepararse mediante cualquier método adecuado disponible en la técnica, por ejemplo, el tratamiento de la base libre con un ácido inorgánico, tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico o ácido fosfórico o con un ácido orgánico, tal como ácido acético, ácido maleico, ácido succínico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido malónico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido glicólico, ácido salicílico, un ácido piranosidílico, tal como ácido glucurónico o ácido galacturónico, un alfa-hidroxiácido, tal como ácido cítrico o ácido tartárico, un aminoácido, tal como ácido aspártico o ácido glutámico, un ácido aromático, tal como ácido benzoico o ácido cinámico, un ácido sulfónico, tal como ácido *p*-toluenosulfónico o ácido etanosulfónico.

55 60 De manera similar, si el compuesto particular es un ácido, la sal farmacéuticamente aceptable deseada puede prepararse mediante cualquier método adecuado, por ejemplo, tratamiento del ácido libre con una base inorgánica u orgánica, tal como una amina (primaria, secundaria o terciaria), un hidróxido de metal alcalino o hidróxido de metal alcalinotérreo. Los ejemplos ilustrativos de sales adecuadas incluyen las sales orgánicas derivadas a partir de aminoácidos, tales como L-glicina, L-lisina y L-arginina, amoníaco, aminas primarias, secundarias y terciarias, y aminas cíclicas, tales como hidroxietilpirrolidina, piperidina, morfolina o piperazina y sales inorgánicas derivadas de sodio, calcio, potasio, magnesio, manganeso, hierro, cobre, zinc, aluminio y litio.

65 70 La sal farmacéuticamente aceptable de los diferentes compuestos puede presentarse como un complejo. Los ejemplos de complejos incluyen el complejo 8-cloroteofilina (análogo a, por ejemplo, dimenhidrinato: complejo de difenhidramina 8-cloroteofilina (1:1); dramamina) y diversos complejos de inclusión de ciclodextrina.

A menos que se especifique lo contrario, la especificación de un compuesto en la presente descripción incluye sales aceptables farmacéuticamente de dicho compuesto.

75 (e) Otras formas de compuestos

En el caso de los agentes que son sólidos, los expertos en la técnica entienden que los compuestos y las sales pueden existir en diferentes formas cristalinas o polimórficas, o pueden formularse como cocristales, o pueden estar en una forma amorfica, o puede ser cualquier combinación de estos (por ejemplo, parcialmente cristalino, 5 parcialmente amorfos o mezclas de polimorfos), todos los cuales están destinados a estar dentro del alcance de la presente descripción y fórmulas especificadas. Mientras que las sales se forman por la adición de ácido/base, es decir, una base libre o ácido libre del compuesto de interés forma una reacción ácido/base con una base de adición o ácido de adición correspondiente, respectivamente, lo que da como resultado una interacción de carga iónica, los 10 cocristales son una nueva especie química que se forma entre compuestos neutros, lo que da como resultado el compuesto y una especie molecular adicional en la misma estructura cristalina.

En algunos casos, los compuestos de la descripción forman complejos con un ácido o una base, que incluyen sales de adición de bases, tales como amonio, dietilamina, etanolamina, etilendiamina, dietanolamina, t-butilamina, 15 piperazina, meglumina; sales de adición de ácido, tales como acetato, acetilsalicílico, besilato, camsilato, citrato, formiato, fumarato, glutarato, hidroclorato, maleato, mesilato, nitrato, oxalato, fosfato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato y tosilato; y aminoácidos, tales como alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, glutamina, 20 ácido glutámico, glicina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, treonina, triptófano, tirosina o valina. Al combinar el compuesto de la descripción con el ácido o la base, se forma preferentemente un complejo amorfos en lugar de un material cristalino tal como una sal o cocristal típico. En algunos 25 casos, la forma amorfos del complejo se facilita por un procesamiento adicional, tal como por secado por pulverización, procedimientos mecanoquímicos tales como la compactación por rodillo o la irradiación con microondas del compuesto original mezclado con el ácido o la base. Dichos procedimientos también pueden incluir la adición de sistemas de polímeros iónicos y/o no iónicos, que incluyen, pero no se limitan a, acetato succinato de hidroxipropilmelcelulosa (HPMCAS) y copolímero de ácido metacrílico (por ejemplo, Eudragit® L100-55), que además estabilizan la naturaleza amorfos del complejo. Dichos complejos amorfos proporcionan varias ventajas. Por ejemplo, la disminución de la temperatura de fusión en relación con la base libre facilita el procesamiento adicional, tal como la extrusión por fusión en caliente, para mejorar aún más las propiedades biofarmacéuticas del compuesto. Además, el complejo amorfos es fácilmente friable, lo que proporciona una compresión mejorada para la carga del sólido en forma de cápsula o comprimido.

Además, las fórmulas están destinadas a cubrir formas hidratadas o solvatadas, así como también no hidratadas o 30 no solvatadas de las estructuras identificadas. Por ejemplo, los compuestos indicados incluyen formas tanto hidratadas como no hidratadas. Otros ejemplos de solvatos incluyen las estructuras en combinación con un disolvente adecuado, tal como isopropanol, etanol, metanol, dimetilsulfóxido, acetato de etilo, ácido acético o 35 etanolamina.

VII. Formulaciones y administración

Los procedimientos y los compuestos se usarán típicamente en la terapia para sujetos humanos. Sin embargo, 40 también pueden usarse para tratar indicaciones similares o idénticas en otros sujetos animales. En este contexto, los términos "sujeto", "sujeto animal" y similares se refieren a vertebrados humanos y no humanos, por ejemplo, mamíferos, como primates no humanos, animales deportivos y comerciales, por ejemplo, equinos, bovinos, porcinos, ovinos, roedores y mascotas, por ejemplo, caninos y felinos.

Las formas de dosificación adecuadas, en parte, dependen del uso o la vía de administración, por ejemplo, oral, transdérmica, transmucosa, inhalante o por inyección (parenteral). Dichas formas de dosificación deberían permitir que el compuesto llegue a las células diana. Otros factores se conocen bien en la técnica e incluyen consideraciones tales como la toxicidad y las formas de dosificación que retardan que el compuesto o la composición ejerzan sus efectos. Las técnicas y las formulaciones generalmente pueden encontrarse en The Science and Practice of Pharmacy, 21ra edición, Lippincott, Williams and Wilkins, Philadelphia, PA, 2005.

Los compuestos de la presente descripción (es decir, cualquiera de los compuestos descritos en las modalidades 2, 2(a), 2(b), 2(c), 2(d), 2(e), 2(t), 2(g), 2(h), 3, 4, 4(a), 4(b), 4(c), 5, 5(a), 5(b), 5(c), 5(d), 5(e), 5(f), 5(g), 5(h), 5(i), 5(j), 5(k), 5(l), 5(m), 5(n), 5(o), 5(p), 5(q), 5(r), 5(s), 5(t), 5(u), 5(v), 5(w), 5(x), 5(z), 5(aa), 5(bb), 5(cc), 5(dd), 5(ee), 5(ff), 5(gg), 5(hh), 5(ii), 5(kk), 5(ll) 6, 7, 7(a), 7(b), 8, 9, 10 or 11, 12, 13, 14, 14(a), 14(b), 14(c), 14(d), 14(e), 14(f), 14(g), 55 14(h), 14(i), 14(j), 14(k), 14(l), 14(m), 14(n), 14(o), 14(p), 14(q), 14(r), 14(s), 14(t), 14(u), 14(v), 14(w), 14(x), 14(z), 14(aa), 14(bb), 15, 16 o 17) pueden formularse como sales farmacéuticamente aceptables.

Pueden usarse portadores o excipientes para producir las composiciones. Los portadores o los excipientes pueden elegirse para facilitar la administración del compuesto. Los ejemplos de portadores incluyen carbonato de calcio, fosfato de calcio, diversos azúcares, tales como lactosa, glucosa o sacarosa, tipos de almidón, derivados de la celulosa, gelatina, aceites vegetales, polietilenglicoles y disolventes fisiológicamente compatibles. Los ejemplos de disolventes fisiológicamente compatibles incluyen soluciones estériles de agua para inyección (WFI), solución salina y dextrosa.

- Los compuestos pueden administrarse por diferentes vías que incluyen intravenosa, intraperitoneal, subcutánea, intramuscular, oral, transmucosa, rectal, transdérmica o inhalada. En algunas modalidades, los compuestos pueden administrarse por vía oral. Para la administración oral, por ejemplo, los compuestos pueden formularse en formas convencionales de dosificación oral, tales como cápsulas, comprimidos, y preparaciones líquidas, tales como jarabes, elíxires y gotas concentradas.
- Para inhalantes, los compuestos de la descripción pueden formularse como polvo seco o una solución, suspensión o aerosol adecuado. Los polvos y las soluciones pueden formularse con aditivos adecuados conocidos en la técnica. Por ejemplo, los polvos pueden incluir una base de polvo adecuada, tal como lactosa o almidón, y las soluciones pueden comprender propilenglicol, agua estéril, etanol, cloruro de sodio y otros aditivos, tales como ácido, álcali y sales amortiguadoras. Dichas soluciones o suspensiones pueden administrarse por inhalación por pulverización, bomba, atomizador o nebulizador, y similares. Los compuestos de la descripción también pueden usarse en combinación con otras terapias inhalados, por ejemplo corticoesteroides, tales como propionato de fluticasona, dipropionato de beclometasona, acetónido de triamcinolona, budesonida y furoato de mometasona; agonistas beta, tales como albuterol, salmeterol y formoterol; agentes anticolinérgicos, tales como bromuro de ipratropio o tiotropio; vasodilatadores, tales como treprostinal e iloprost; enzimas, tales como ADNasa; proteínas terapéuticas; anticuerpos de inmunoglobulina; un oligonucleótido, tales como ADN o ARN monocatenarios o bicatenarios, ARNip; antibióticos, tales como tobramicina; antagonistas del receptor muscarínico; antagonistas de leucotrienos; antagonistas de citocinas; inhibidores de proteasa; cromolina sódica; nedocril sódico; y cromoglicato de sodio.
- Pueden obtenerse preparaciones farmacéuticas para su uso oral, por ejemplo, al combinar los compuestos activos con excipientes sólidos, al triturar opcionalmente una mezcla resultante y procesar la mezcla de gránulos, después de añadir componentes auxiliares adecuados, si se desea, para obtener comprimidos o núcleos de grageas. Los excipientes adecuados son, en particular, rellenos, tales como azúcares, que incluyen lactosa, sacarosa, manitol o sorbitol; preparaciones de celulosa, por ejemplo, almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de patata, gelatina, goma de tragacanto, metilcelulosa, hidroxipropilmetylcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio (CMC) y/o polivinilpirrolidona (PVP: povidona). Si se desea, pueden añadirse agentes desintegrantes, tales como polivinilpirrolidona reticulada, agar o ácido algínico o una sal de estos, tal como alginato de sodio.
- Los núcleos de grageas se proporcionan con revestimientos adecuados. Para este propósito, pueden usarse soluciones de azúcar concentradas, que opcionalmente pueden contener, por ejemplo, goma arábiga, talco, polivinilpirrolidona, gel de carbopol, polietilenglicol (PEG) y/o dióxido de titanio, soluciones de laca y disolventes orgánicos adecuados o las mezclas de disolventes. Pueden añadirse colorantes o pigmentos a los comprimidos o recubrimientos de grageas para la identificación o para caracterizar diferentes combinaciones de dosis de compuesto activo.
- Las preparaciones farmacéuticas que pueden usarse por vía oral incluyen cápsulas de ajuste a presión hechas de gelatina ("cápsulas de gel"), así como también cápsulas selladas blandas hechas de gelatina y un plastificante, tal como glicerol o sorbitol. Las cápsulas de ajuste a presión pueden contener los ingredientes activos mezclados con relleno tal como lactosa, aglutinantes tales como almidones y/o lubricantes tales como talco o estearat de magnesio y, opcionalmente, estabilizantes. En cápsulas blandas, los compuestos activos pueden disolverse o suspenderse en líquidos adecuados, tales como aceites grasos, parafina líquida o polietilenglicos (PEG) líquidos. Además, pueden añadirse estabilizadores.
- En algunas modalidades, puede usarse inyección (administración parenteral), por ejemplo, intramuscular, intravenosa, intraperitoneal y/o subcutánea. Para inyección, los compuestos de la descripción se formulan en soluciones líquidas estériles, tales como amortiguadores o soluciones fisiológicamente compatibles, tales como solución salina, solución de Hank o solución de Ringer. Además, los compuestos pueden formularse en forma sólida y volverse a disolver o suspenderse antes de su uso. También pueden producirse formas liofilizadas.
- La administración también puede ser por medios transmucosos, tópicos, transdérmicos o inhalantes. Para la administración transmucosa, tópica o transdérmica, en la formulación se usan penetrantes apropiados para la barrera a permear. Dichos penetrantes generalmente se conocen en la técnica e incluyen, por ejemplo, para la administración transmucosal, sales biliares y derivados de ácido fusídico. Además, pueden usarse detergentes para facilitar la permeación. La administración transmucosal, por ejemplo, puede ser a través de aerosoles nasales o supositorios (rectales o vaginales).
- Las composiciones tópicas de esta descripción se formulan como aceites, cremas, lociones, pomadas y similares mediante la elección de portadores apropiados conocidos en la técnica. Los portadores adecuados incluyen aceites vegetales o minerales, vaselina blanca (parafina blanda blanca), grasas o aceites de cadena ramificada, grasas animales y alcohol de alto peso molecular (mayor que C₁₂). En otra modalidad, los portadores son aquellos en los que el ingrediente activo es soluble. Además, pueden incluirse emulsionantes, estabilizantes, humectantes y antioxidantes, así como también agentes que imparten color o fragancia, si se desea. Las cremas para aplicación tópica se formulan preferentemente a partir de una mezcla de aceite mineral, cera de abejas autoemulsionante y agua en la que se mezcla el ingrediente activo, disuelto en una pequeña cantidad de disolvente (por ejemplo, un aceite). Además, la administración por medios transdérmicos puede comprender un parche o apósito transdérmico tal como un vendaje impregnado con un ingrediente activo y opcionalmente uno o más portadores o diluyentes

conocidos en la técnica. Para administrarse en la forma de un sistema de administración transdérmica, la administración de la dosificación será continua en lugar de intermitente durante todo el régimen de dosificación.

- 5 Las cantidades de los diversos compuestos a administrarse pueden determinarse por procedimientos estándar al considerar factores, tales como el IC₅₀ del compuesto, la vida media biológica del compuesto, la edad, el tamaño y el peso del sujeto, y la indicación que se trata. Los expertos en la técnica conocen bien la importancia de estos y otros factores. Generalmente, una dosis estará entre aproximadamente 0,01 y 50 mg/kg o 0,1 y 20 mg/kg del sujeto que se trata. Pueden usarse dosis múltiples.
- 10 Los compuestos de la descripción también pueden usarse en combinación con otras terapias para tratar la misma enfermedad. Dicho uso combinado incluye la administración de los compuestos y uno o más de otros terapéuticos en diferentes momentos o la administración conjunta del compuesto y una o más de otras terapias. En algunas modalidades, la dosificación puede modificarse para uno o más de los compuestos de la descripción u otros terapéuticos usados en combinación, por ejemplo, la reducción de la cantidad dosificada en relación con un compuesto o terapia usada solo, por procedimientos bien conocidos por los expertos en la técnica.

15 Se entiende que el uso en combinación incluye el uso con otras terapias, fármacos, procedimientos médicos, etc., donde la otra terapia o procedimiento puede administrarse en diferentes momentos (por ejemplo, dentro de un corto tiempo, tal como en cuestión de horas (por ejemplo, 1, 2, 3, 4-24 horas), o dentro de un tiempo más largo (por ejemplo, 1-2 días, 2-4 días, 4-7 días, 1-4 semanas)) que un compuesto de la presente descripción, o al mismo tiempo que un compuesto de la descripción. El uso en combinación también incluye el uso con una terapia o procedimiento médico que se administra una vez o con poca frecuencia, tal como una cirugía, junto con un compuesto de la descripción administrado dentro de un tiempo corto o más largo antes o después de la otra terapia o procedimiento. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona la administración de compuestos de la descripción y uno o más de otros fármacos terapéuticos administrados por una vía de administración diferente o por la misma vía de administración. El uso en combinación para cualquier vía de administración incluye la administración de un compuesto de la descripción y uno o más de otros fármacos terapéuticos administrados por la misma vía de administración juntos en cualquier formulación, que incluyen las formulaciones en donde los dos compuestos están químicamente enlazados de tal manera que mantienen su actividad terapéutica cuando se administran. En un aspecto, la otra terapia con fármacos puede administrarse conjuntamente con uno o más compuestos de la descripción. El uso en combinación por la administración conjunta incluye la administración de formulaciones conjuntas o formulaciones de compuestos unidos químicamente, o la administración de dos o más compuestos en formulaciones separadas dentro de un corto tiempo entre sí (por ejemplo, dentro de una hora, 2 horas, 3 horas, hasta 24 horas), administrados por las mismas o diferentes vías. La administración conjunta de formulaciones separadas incluye la administración conjunta mediante la administración a través de un dispositivo, por ejemplo, el mismo dispositivo inhalante, la misma jeringa, etc., o la administración desde dispositivos separados dentro de un corto tiempo entre sí. Las formulaciones conjuntas de los compuestos de la descripción y una o más terapias con fármacos adicionales administrados por la misma vía incluyen la preparación de los materiales juntos de tal manera que puedan administrarse mediante un dispositivo, que incluye los compuestos separados combinados en una formulación, o los compuestos que se modifican de modo que se unan químicamente, pero aún mantengan su actividad biológica. Tales compuestos unidos químicamente pueden tener un enlace que se mantiene sustancialmente *in vivo*, o el enlace puede romperse *in vivo*, lo cual separa los dos componentes activos.

20 45 En determinadas modalidades, el paciente tiene 60 años o más y recae después de una terapia contra el cáncer de primera línea. En determinadas modalidades, el paciente tiene 18 años o más y recae o es refractario después de una terapia contra el cáncer de segunda línea. En determinadas modalidades, el paciente tiene 60 años o más y es refractario primario a una terapia contra el cáncer de primera línea. En determinadas modalidades, el paciente tiene 70 años o más y no se ha tratado previamente. En determinadas modalidades, el paciente tiene 70 años o más y no es elegible y/o es poco probable que se beneficie de la terapia contra el cáncer.

50 55 En determinadas modalidades, la cantidad terapéuticamente eficaz usada en los métodos proporcionados en la presente descripción es de al menos 10 mg por día. En determinadas modalidades, la cantidad terapéuticamente eficaz es 10, 50, 90, 100, 135, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1200, 1300, 1400, 1500, 1600, 1700, 1800, 1900, 2000, 2200, 2500 mg por dosis. En otras modalidades, la cantidad terapéuticamente eficaz es 10, 50, 90, 100, 135, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1200, 1300, 1400, 1500, 1600, 1700, 1800, 1900, 2000, 2200, 2500, 3000, 3500, 4000, 4500, 5000 mg por día o más. En determinadas modalidades, el compuesto se administra de forma continua.

60 65 En determinadas modalidades, se proporciona en la presente descripción un compuesto para usar en un método para tratar una enfermedad o afección mediada por FLT3 o FLT3 oncogénico mediante la administración a un mamífero que tiene una enfermedad o afección al menos 10, 50, 90, 100, 135, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1200, 1300, 1400, 1500, 1600, 1700, 1800, 1900, 2000, 2200, 2500, 3000, 3500, 4000, 4500, 5000 mg por día de cualquiera de los compuestos descritos en las modalidades 2, 2(a), 2(b), 2(c), 2(d), 2(e), 2(f), 2(g), 2(h), 3, 4, 4(a), 4(b), 4(c), 5, 5(a), 5(b), 5(c), 5(d), 5(e), 5(f), 5(g), 5(h), 5(i), 5(j), 5(k), 5(l), 5(m), 5(n), 5(o), 5(p), 5(q), 5(r), 5(s), 5(t), 5(u), 5(v), 5(w), 5(x), 5(z), 5(aa), 5(bb), 5(cc), 5(dd), 5(ee), 5(ff), 5(gg), 5(hh), 5(ii), 5(kk), 5(ll), 6, 7, 7(a), 7(b), 8, 9, 10 or 11, 12, 13, 14, 14(a), 14(b), 14(c), 14(d), 14(e), 14(f), 14(g), 14(i), 14(j),

14(k), 14(l), 14(m), 14(n), 14(o), 14(p), 14(q), 14(r), 14(s), 14(t), 14(u), 14(v), 14(w), 14(x), 14(z), 14(aa), 14(bb), 15, 16 o 17, y en donde el compuesto se administra con el estómago vacío.

5 En determinadas modalidades, la enfermedad o la afección en los métodos proporcionados en la presente descripción es el cáncer. En determinadas modalidades, la enfermedad o la afección en los métodos proporcionados en la presente descripción es un tumor sólido. En otra modalidad más, la enfermedad o la afección en los métodos proporcionados en la presente descripción es un tumor transmitido por la sangre. En otra modalidad más, la enfermedad o la afección es leucemia. En determinadas modalidades, la leucemia es leucemia mieloide aguda. En 10 determinadas modalidades, la leucemia es leucemia linfocítica aguda. En otra modalidad más, la leucemia es una leucemia refractaria o resistente a fármacos.

15 En determinadas modalidades, la leucemia resistente a fármacos es la leucemia mieloide aguda resistente a fármacos. En determinadas modalidades, el mamífero que tiene leucemia mieloide aguda resistente a fármacos tiene una mutación activa de FLT3. En otra modalidad más, la leucemia mieloide aguda resistente a fármacos tiene una mutación por duplicación interna en tandem (ITD) de FLT3. En otra modalidad más, la leucemia mieloide aguda resistente a fármacos tiene una mutación por duplicación interna en tandem (ITD) de FLT3 y una mutación D835Y resistente a fármacos. En otra modalidad más, la leucemia mieloide aguda resistente a fármacos tiene una mutación por duplicación interna en tandem (ITD) de FLT3 y una mutación F691L resistente a fármacos. En otra modalidad más, la leucemia mieloide aguda resistente a fármacos tiene una mutación por duplicación interna en tandem (ITD) 20 de FLT3 y mutaciones D835Y y F691L resistentes a fármacos.

25 Cada método proporcionado en la presente descripción puede comprender además la administración de un segundo agente terapéutico. En determinadas modalidades, el segundo agente terapéutico es un agente anticancerígeno. En determinadas modalidades, el segundo agente terapéutico es un inhibidor de proteína quinasa; en determinadas modalidades, un inhibidor de tirosina quinasa que incluye, pero no se limita a sunitinib, cediranib, cabozantinib, trametinib, dabrafenib, cobimetinib, ponatinib (AP24534), PHA-665752, dovitinib (TKI258, CHIR-258), AC220 (quizartinib), TG101209, KW-2449, AEE788 (NVP-AEE788), MP-470 (amuvatinib), TSU-68 (SU6668, orantinib, ENMD-2076, diclorhidrato de vatalanib (PTK787) y tandutinib (MLN518).

30 VIII. Métodos para tratar afecciones mediadas por quinasas FLT3

En otro aspecto, la presente descripción proporciona un compuesto para su uso en un método para tratar a un sujeto que padece o está en riesgo de padecer enfermedades o afecciones mediadas por proteína quinasa FLT3. El método incluye administrar al sujeto una cantidad eficaz de uno o más compuestos descritos en las modalidades 2, 35 2(a), 2(b), 2(c), 2(d), 2(e), 2(f), 2(g), 2(h), 3, 4, 4(a), 4(b), 4(c), 5, 5(a), 5(b) 5(c), 5(d), 5(e), 5(f), 5(g), 5(h), 5(i), 5(j), 5(k), 5(l), 5(m), 5(n), 5(o), 5(p), 5(q), 5(r), 5(s), 5(t), 5(u), 5(v), 5(w), 5(x), 5(z), 5(aa), 5(bb), 5(cc), 5(dd), 5(ee), 5(ff), 5(gg), 5(hh), 5(ii), 5(kk), 5(ll) 6, 7, 7(a), 7(b), 8, 9, 10 or 11, 12, 13, 14, 14(a), 14(b), 14(c), 14(d), 14(e), 14(f), 14(g), 14(h), 14(i), 14(j), 14(k), 14(l), 14(m), 14(n), 14(o), 14(p), 14(q), 14(r), 14(s), 14(t), 14(u), 14(v), 14(w), 14(x), 14(z), 40 14(aa), 14(bb), 15, 16 o 17, o una composición farmacéutica de uno o más compuestos en cualquiera de las modalidades mencionadas anteriormente. En determinadas modalidades, el procedimiento implica administrar al sujeto una cantidad eficaz de uno cualquiera o más compuestos como se describe en la presente descripción en combinación con uno o más de otras terapias para la enfermedad o la afección. Los ejemplos no limitativos de una enfermedad o afección mediada por una proteína quinasa FLT3 incluyen la leucemia mieloide aguda, ablación de células madre y mielopreparación para trasplante de células madre, esclerosis múltiple progresiva primaria, 45 síndrome de dolor regional complejo, distrofia simpática refleja, distrofia muscular, distrofia muscular de Duchenne, causalgia, neuroinflamación, trastornos neuroinflamatorios, olvido benigno, VIH, demencia tipo Binswager, demencia con cuerpos de Lewy, prosencefalía, microencefalía, parálisis cerebral, hidrocefalia congénita, hidropesía abdominal, parálisis supranuclear progresiva, glaucoma, trastornos de adicción, dependencias, alcoholismo, temblores, enfermedad de Wilson, demencias vasculares, demencia por infarto múltiple, demencia fronto temporal, 50 seudodemencia, cáncer de vejiga, carcinoma de células basales, colangiocarcinoma, cáncer de colon, cáncer de endometrio, cáncer de esófago, sarcoma de Ewing, cáncer gástrico, glioma, carcinoma hepatocelular, linfoma de Hodgkin, carcinoma de laringe, leucemia, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, melanoma, mesotelioma, cáncer de páncreas, cáncer de recto, cáncer de riñón, carcinoma de células escamosas, linfoma de linfocitos T, cáncer de tiroides, leucemia monocítica, feocromocitoma, tumores malignos de células nerviosas periféricas, tumores malignos 55 de la vaina del nervio periférico (MPNST), neurofibromas cutáneos y plexiformes, tumor leiomioadenomatoide, fibromas, fibromas uterinos, leiomirosarcoma, cáncer de tiroides papilar, cáncer de tiroides anaplásico, cáncer de tiroides medular, cáncer de tiroides folicular, carcinoma de células de Hurthle, cáncer de tiroides, ascitis, ascitis maligna, mesotelioma, tumores de glándulas salivares, carcinoma mucoepidermoide de la glándula salival, carcinoma de células acinicas de la glándula salival, tumores del estroma gastrointestinal (GIST), tumores que provocan derrames en espacios potenciales del cuerpo, derrames pleurales, derrames pericárdicos, derrames peritoneales también conocidos como ascitis, tumores de células gigantes (GCT), GCT de hueso, angiogénesis tumoral, crecimiento tumoral paracirino o tumores que expresan de forma aberrante o de otro modo Fms, CSF1R, CSF1 or IL-34, o mutaciones activadoras o translocaciones de cualquiera de los anteriores.

65 A continuación se exponen métodos y usos adicionales de los compuestos y composiciones descritos en las modalidades de esta descripción.

En otra modalidad de esta descripción, la enfermedad o la afección que puede tratarse con uno o más compuestos en las modalidades 2, 2(a), 2(b), 2(c), 2(d), 2(e), 2(f), 2(g), 2(h), 3, 4, 4(a), 4(b), 4(c), 5, 5(a), 5(b) 5(c), 5(d), 5(e), 5(f), 5(g), 5(h), 5(i), 5(j), 5(k), 5(l), 5(m), 5(n), 5(o), 5(p), 5(q), 5(r), 5(s), 5(t), 5(u), 5(v), 5(w), 5(x), 5(z), 5(aa), 5(bb), 5(cc), 5(dd), 5(ee), 5(ff), 5(gg), 5(hh), 5(ii), 5(kk), 5(ll) 6, 7, 7(a), 7(b), 8, 9, 10 or 11, 12, 13, 14, 14(a), 14(b), 14(c), 14(d), 14(e), 14(f), 14(g), 14(h), 14(i), 14(j), 14(k), 14(l), 14(m), 14(n), 14(o), 14(p), 14(q), 14(r), 14(s), 14(t), 14(u), 14(v), 14(w), 14(x), 14(z), 14(aa), 14(bb), 15, 16 o 17, o una composición farmacéutica de acuerdo con las modalidades 18, 19 o 20, es un trastorno de almacenamiento lisosómico. Los ejemplos no limitantes de trastornos de almacenamiento lisosómico incluyen mucolipidosis; alfa-manosidosis; aspartilglucosaminuria; enfermedad de Batten; beta-manosidosis; cistinosis; enfermedad de Danon; enfermedad de Fabry; enfermedad de Farber; fucosidosis; galactosialidosis, enfermedad de Gaucher; gangliosidosis (por ejemplo, gangliosidosis GM1 y variante AB de gangliosidosis GM2); enfermedad de Krabbe; leucodistrofia metacromática; trastornos de mucopolisacaridosis (por ejemplo, MPS I - síndrome de Hurler, MPS II — síndrome de Hunter, MPS III — Sanfilippo (A, B, C, D), MPS IVA - Morquio, MPS IX - deficiencia de hialuronidasa, MPS VI - Maroteaux-Lamy o MPS VII - síndrome de Sly); mucolipidosis tipo I (sialidosis); mucolipidosis tipo II (enfermedad de células I); mucolipidosis tipo III (polidistrofia seudo-Hurler); mucolipidosis tipo IV; deficiencia múltiple de sulfatasa; tipos A, B, C de Niemann-Pick, enfermedad de Pompe (enfermedad por almacenamiento de glucógeno); picnodisostosis; enfermedad de Sandhoff; enfermedad de Schindler; enfermedad de Salla/enfermedad por almacenamiento de ácido siálico; Tay—Sachs; y enfermedad de Wolman.

En otras modalidades, la descripción proporciona un compuesto para su uso en un método para tratar a un sujeto que padece de una enfermedad o afección mediada por CSF1R, c-kit, FLT3, infiltración o activación de macrófagos y/o microglías o combinaciones de este. El método incluye administrar al sujeto una cantidad eficaz de uno o más compuestos en las modalidades 2, 2(a), 2(b), 2(c), 2(d), 2(e), 2(f), 2(g), 2(h), 3, 4, 4(a), 4(b), 4(c), 5, 5(a), 5(b) 5(c), 5(d), 5(e), 5(f), 5(g), 5(h), 5(i), 5(j), 5(k), 5(l), 5(m), 5(n), 5(o), 5(p), 5(q), 5(r), 5(s), 5(t), 5(u), 5(v), 5(w), 5(x), 5(z), 5(aa), 5(bb), 5(cc), 5(dd), 5(ee), 5(ff), 5(gg), 5(hh), 5(ii), 5(kk), 5(ll) 6, 7, 7(a), 7(b), 8, 9, 10 or 11, 12, 13, 14, 14(a), 14(b), 14(c), 14(d), 14(e), 14(f), 14(g), 14(h), 14(i), 14(j), 14(k), 14(l), 14(m), 14(n), 14(o), 14(p), 14(q), 14(r), 14(s), 14(t), 14(u), 14(v), 14(w), 14(x), 14(z), 14(aa), 14(bb), 15, 16 o 17, o una composición farmacéutica de acuerdo con las modalidades 18, 19 o 20.

En otras modalidades de esta descripción, el método implica administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto como se describe en la presente descripción en combinación con uno o más de otras terapias adecuadas para la enfermedad o la afección. En algunas modalidades, la descripción proporciona un compuesto para su uso en un método para tratar a un sujeto que padece de una enfermedad o afección mediada por macrófagos asociados con el tumor (TAM). En determinadas modalidades, la descripción proporciona un compuesto para su uso en un método para tratar a un sujeto que padece una enfermedad o afección, tal como un tumor, donde los macrófagos asociados con el tumor juegan un papel en la proliferación, la supervivencia y la metástasis del tumor. En algunas modalidades, la descripción proporciona un compuesto para su uso en un método para tratar a un sujeto que padece una enfermedad o afección, donde la reducción/disminución de macrófagos o microglía proporciona un beneficio. En determinados casos, la enfermedad o la afección son como se describen en la presente descripción. El método incluye administrar al sujeto una cantidad eficaz de uno o más compuestos en las modalidades 2, 2(a), 2(b), 2(c), 2(d), 2(e), 2(f), 2(g), 2(h), 3, 4, 4(a), 4(b), 4(c), 5, 5(a), 5(b) 5(c), 5(d), 5(e), 5(f), 5(g), 5(h), 5(i), 5(j), 5(k), 5(l), 5(m), 5(n), 5(o), 5(p), 5(q), 5(r), 5(s), 5(t), 5(u), 5(v), 5(w), 5(x), 5(z), 5(aa), 5(bb), 5(cc), 5(dd), 5(ee), 5(ff), 5(gg), 5(hh), 5(ii), 5(kk), 5(ll) 6, 7, 7(a), 7(b), 8, 9, 10 or 11, 12, 13, 14, 14(a), 14(b), 14(c), 14(d), 14(e), 14(f), 14(g), 14(h), 14(i), 14(j), 14(k), 14(l), 14(m), 14(n), 14(o), 14(p), 14(q), 14(r), 14(s), 14(t), 14(u), 14(v), 14(w), 14(x), 14(z), 14(aa), 14(bb), 15, 16 o 17, o una composición farmacéutica de acuerdo con las modalidades 18, 19 o 20. En algunas modalidades, la descripción proporciona un compuesto para su uso en métodos para tratar a un sujeto que padece tumores que expresan de manera aberrante o de cualquier otra manera CSF1R o mutaciones activadoras o translocaciones de este.

En otras modalidades de esta descripción, una enfermedad tratable con uno o más compuestos en las modalidades 2, 2(a), 2(b), 2(c), 2(d), 2(e), 2(f), 2(g), 2(h), 3, 4, 4(a), 4(b), 4(c), 5, 5(a), 5(b) 5(c), 5(d), 5(e), 5(f), 5(g), 5(h), 5(i), 5(j), 5(k), 5(l), 5(m), 5(n), 5(o), 5(p), 5(q), 5(r), 5(s), 5(t), 5(u), 5(v), 5(w), 5(x), 5(z), 5(aa), 5(bb), 5(cc), 5(dd), 5(ee), 5(ff), 5(gg), 5(hh), 5(ii), 5(kk), 5(ll) 6, 7, 7(a), 7(b), 8, 9, 10 or 11, 12, 13, 14, 14(a), 14(b), 14(c), 14(d), 14(e), 14(f), 14(g), 14(h), 14(i), 14(j), 14(k), 14(l), 14(m), 14(n), 14(o), 14(p), 14(q), 14(r), 14(s), 14(t), 14(u), 14(v), 14(w), 14(x), 14(z), 14(aa), 14(bb), 15, 16 o 17 o una composición farmacéutica de acuerdo con las modalidades 18, 19 o 20, es una enfermedad mediada por CSF1R que se selecciona del grupo que consiste en trastornos inmunitarios, que incluyen, pero no se limitan a, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico (SLE) y rechazo de trasplantes; ablación de células madre y mielopreparación para trasplante de células madre; enfermedades inflamatorias que incluyen, pero no se limitan a, osteoartritis, síndrome inflamatorio intestinal, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), enfisema, enfermedad de Kawasaki, síndrome hemofagocítico (síndrome de activación de macrófagos), reticulohistiocitosis multicéntrica, y aterosclerosis; trastornos metabólicos, que incluyen, pero no se limitan a, diabetes tipo I, diabetes tipo II, resistencia a la insulina, hiperglucemia, obesidad, y lipólisis; trastornos de la estructura ósea, mineralización y formación y resorción ósea, que incluyen, pero no se limitan a, osteoporosis, mayor riesgo de fractura, enfermedad de Paget, hipercalcemia, osteólisis mediada por infección (por ejemplo, osteomielitis), osteólisis periprotésica o mediada por partículas de desgaste, y metástasis de cáncer a

hueso; enfermedades renales y genitourinarias, que incluyen, pero no se limitan a, endometriosis, nefritis (por ejemplo, glomerulonefritis, nefritis intersticial, nefritis lúpica), necrosis tubular, complicaciones renales asociadas a la diabetes (por ejemplo, nefropatía diabética), e hipertrofia renal; trastornos del sistema nervioso central, que incluyen, pero no se limitan a, esclerosis múltiple, accidente cerebrovascular, enfermedad de Alzheimer y enfermedad de Parkinson; dolor inflamatorio y crónico, que incluyen, pero no se limitan a, dolor óseo; y cánceres, que incluyen, pero no se limitan a, mieloma múltiple, leucemia mieloide aguda (AML), leucemia mieloide crónica (CML), leucemia monocítica, cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de ovario, melanoma, glioblastoma multiforme, metástasis de tumores a otros tejidos, y otras enfermedades mieloproliferativas crónicas tales como mielofibrosis. En algunas modalidades, las enfermedades mediadas por CSF1R incluyen tumores que expresan CSF1R de manera aberrante o no, o mutaciones activadoras o translocaciones de este.

En otras modalidades de esta descripción, la enfermedad o la afección se media por CSF1R y c-Kit y se selecciona del grupo que consiste en tumores de mastocitos, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer testicular, tumores del estroma gastrointestinal, glioblastoma, astrocitoma, neuroblastoma, carcinomas del tracto genital femenino, sarcomas de origen neuroectodérmico, carcinoma colorrectal, carcinoma in situ, neoplasia de células de Schwann, tumores malignos de células de nervios periféricos, tumores malignos de la vaina del nervio periférico, feocromocitomas cutáneos y neurofibromas plexiformes, neurofibromatosis, neurofibromatosis-1 (NF1) tumor leiomioadenomatoide, leiomiosarcoma, leucemia mieloide aguda, leucemia linfocítica aguda, leucemia mielógena crónica, mieloma múltiple, mastocitosis, melanoma, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de próstata, tumores de mastocitos caninos, metástasis de cáncer a hueso u otros tejidos, enfermedades mieloproliferativa crónica, tales como mielofibrosis, hipertrofia renal, asma, artritis reumatoide, rinitis alérgica, esclerosis múltiple, osteoartritis, síndrome inflamatorio intestinal, rechazo de trasplante, lupus eritematoso sistémico, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfisema, enfermedad de Kawasaki, síndrome hemofagocítico (síndrome de activación de macrófagos), reticulohistiocitosis multicéntrica, aterosclerosis, diabetes tipo I, diabetes tipo II, resistencia a la insulina, hiperglucemia, obesidad, lipólisis, hipereosinofilia, osteoporosis, mayor riesgo de fractura, enfermedad de Paget, hipercalcemia, osteólisis mediada por infección (por ejemplo osteomielitis), osteólisis periprotésica o mediada por partículas de desgaste, endometriosis, glomerulonefritis, nefritis intersticial, nefritis lúpica, necrosis tubular, nefropatía diabética, accidente cerebrovascular, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, dolor inflamatorio, dolor crónico y dolor óseo.

En otras modalidades de esta descripción, la enfermedad o la afección tratable con los compuestos o las composiciones como se describen en la presente descripción se seleccionan de ablación de células madre y mielopreparación para trasplante de células madre, esclerosis múltiple progresiva primaria, síndrome de dolor regional complejo, distrofia simpática refleja, distrofia muscular, distrofia muscular de Duchenne, causalgia, neuroinflamación, trastornos neuroinflamatorios, olvido benigno, demencia tipo Binswager, demencia con cuerpos de Lewy, prosencfalía, microencefalía, parálisis cerebral, hidrocefalia congénita, hidropesía abdominal, parálisis supranuclear progresiva, glaucoma, trastornos de adicción, dependencias, alcoholismo, temblores, enfermedad de Wilson, demencias vasculares, demencia por infarto múltiple, demencia fronto temporal, seudodemencia, cáncer de vejiga, carcinoma de células basales, colangiocarcinoma, cáncer de colon, cáncer de endometrio, cáncer de esófago, sarcoma de Ewing, cáncer gástrico, glioma, carcinoma hepatocelular, linfoma de Hodgkin, carcinoma de laringe, leucemia, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, melanoma, mesotelioma, cáncer de páncreas, cáncer de recto, cáncer de riñón, carcinoma de células escamosas, linfoma de linfocitos T, cáncer de tiroides, leucemia monocítica, feocromocitoma, tumores malignos de células nerviosas periféricas, tumores malignos de la vaina del nervio periférico (MPNST), neurofibromas cutáneos y plexiformes, tumor leiomioadenomatoide, fibromas, fibromas uterinos, leiomiosarcoma, cáncer de tiroides papilar, cáncer de tiroides anaplásico, cáncer de tiroides medular, cáncer de tiroides folicular, carcinoma de células de Hurthle, cáncer de tiroides, ascitis, ascitis maligna, mesotelioma, tumores de glándulas salivares, carcinoma mucoepidermoide de la glándula salival, carcinoma de células acínicas de la glándula salival, tumores del estroma gastrointestinal (GIST), tumores que provocan derrames en espacios potenciales del cuerpo, derrames pleurales, derrames pericárdicos, derrames peritoneales también conocidos como ascitis, tumores de células gigantes (GCT), GCT de hueso, sinovitis villonodular pigmentada (PVNS), tumor de células gigantes tenosinovial (TGCT), TGCT de la vaina del tendón (TGCT-TS), otros sarcomas; angiogénesis tumoral y crecimiento tumoral paracriño; y tumores que expresan de forma aberrante o de otro modo CSF1R, o una mutación activadoras o translocación de cualquiera de los anteriores.

Otras modalidades de esta descripción se refieren a un compuesto para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección mediada por un Kit en un sujeto que lo necesita (por ejemplo, un mamífero tal como un ser humano, otros primates, animales deportivos, animales de interés comercial tales como ganado vacuno, animales de granja tales como caballos, o mascotas tales como perros y gatos), por ejemplo, una enfermedad o afección caracterizada por una actividad anormal de Kit (por ejemplo, actividad de quinasa) mediante la administración al sujeto de uno o más compuestos en las modalidades 2, 2(a), 2(b), 2(c), 2(d), 2(e), 2(f), 2(g), 2(h), 3, 4, 4(a), 4(b), 4(c), 5, 5(a), 5(b), 5(c), 5(d), 5(e), 5(f), 5(g), 5(h), 5(i), 5(j), 5(k), 5(l), 5(m), 5(n), 5(o), 5(p), 5(q), 5(r), 5(s), 5(t), 5(u), 5(v), 5(w), 5(x), 5(z), 5(aa), 5(bb), 5(cc), 5(dd), 5(ee), 5(ff), 5(gg), 5(hh), 5(ii), 5(kk), 5(ll) 6, 7, 7(a), 7(b), 8, 9, 10 or 11, 12, 13, 14, 14(a), 14(b), 14(c), 14(d), 14(e), 14(f), 14(g), 14(h), 14(i), 14(j), 14(k), 14(l), 14(m), 14(n), 14(o), 14(p), 14(q), 14(r), 14(s), 14(t), 14(u), 14(v), 14(w), 14(x), 14(z), 14(aa), 14(bb), 15, 16 o 17, o una composición farmacéutica de acuerdo con las modalidades 18, 19 o 20. En una modalidad, la enfermedad mediada por Kit se selecciona del grupo que consiste en neoplasias, que incluyen, pero no se limitan a, tumores de mastocitos, cáncer de pulmón de células

pequeñas, cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), cáncer testicular, cáncer de páncreas, cáncer de mama, carcinoma de células de Merkel, carcinomas del tracto genital femenino, sarcomas de origen neuroectodérmico, carcinoma colorrectal, carcinoma *in situ*, tumores del estroma gastrointestinal (GIST), angiogénesis tumoral, glioblastoma, astrocitoma, neuroblastoma, neurofibromatosis (que incluye la neoplasia de células de Schwann asociada con neurofibromatosis), leucemia mieloide aguda, leucemia linfocítica aguda, leucemia mieloide crónica, mastocitosis, melanoma y tumores de mastocitos caninos; enfermedad cardiovascular, que incluye, pero no se limita a, aterosclerosis, cardiomiopatía, insuficiencia cardíaca, hipertensión arterial pulmonar y fibrosis pulmonar; indicaciones inflamatorias y autoinmunitarias, que incluyen, pero no se limitan a, alergia, anafilaxia, asma, artritis reumatoide, rinitis alérgica, esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria intestinal, rechazo de trasplante, 5 hipereosinofilia, urticaria y dermatitis; indicaciones gastrointestinales, que incluyen, pero no se limitan a, enfermedad por reflujo gastroesofágico (GERD), esofagitis, y úlceras del tracto gastrointestinal; indicaciones oftálmicas, que incluyen, pero no se limitan a, uveítis y retinitis; e indicaciones neurológicas, que incluyen, pero no se limitan a, migraña y tumores que expresan de manera aberrante o de cualquier otra manera Kit o una mutación activadora o translocación de estas.

10 En modalidades de esta descripción que involucran el tratamiento de una enfermedad o afección con uno o más de los compuestos descritos en la presente descripción, la descripción proporciona compuestos para su uso en los métodos para tratar una enfermedad o afección mediada por CSF1R en un sujeto que lo necesite (por ejemplo, un mamífero tal como un ser humano, otros primates, animales de deporte, animales de interés comercial tales como ganado, animales de granja tales como caballos o mascotas tales como perros y gatos), por ejemplo, una enfermedad o afección caracterizada por actividad anormal de CSF1R. En algunas modalidades, los métodos pueden implicar administrar al sujeto que padece o está en riesgo de padecer una enfermedad o afección mediada por CSF1R, una cantidad eficaz de uno o más compuestos en las modalidades 2, 2(a), 2(b), 2(c), 2(d), 2(e), 2(f), 2(g), 2(h), 3, 4, 4(a), 4(b), 4(c), 5, 5(a), 5(b) 5(c), 5(d), 5(e), 5(f), 5(g), 5(h), 5(i), 5(j), 5(k), 5(l), 5(m), 5(n), 5(o), 5(p), 5(q), 5(r), 5(s), 5(t), 5(u), 5(v), 5(w), 5(x), 5(z), 5(aa), 5(bb), 5(cc), 5(dd), 5(ee), 5(ff), 5(gg), 5(hh), 5(ii), 5(kk), 5(ll) 6, 7, 25 7(a), 7(b), 8, 9, 10 or 11, 12, 13, 14, 14(a), 14(b), 14(c), 14(d), 14(e), 14(f), 14(g), 14(h), 14(i), 14(j), 14(k), 14(l), 14(m), 14(n), 14(o), 14(p), 14(q), 14(r), 14(s), 14(t), 14(u), 14(v), 14(w), 14(x), 14(z), 14(aa), 14(bb), 15, 16 o 17, o una composición farmacéutica de acuerdo con las modalidades 18, 19 o 20. En una modalidad, la enfermedad mediada por CSF1R se selecciona del grupo que consiste en indicaciones inflamatorias y autoinmunitarias, que incluyen, pero no se limitan a, artritis reumatoide, osteoartritis, artritis psoriásica, psoriasis, dermatitis, espondilitis anquilosante, polimiositis, dermatomiositis, esclerosis sistémica, artritis juvenil idiopática, polimialgia reumática, enfermedad de Sjogren, histiocitosis de células de Langerhan (LCH), enfermedad de Still, enfermedad inflamatoria intestinal, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, lupus eritematoso sistémico (SLE), púrpura trombocitopenica inmunitaria (ITP), mielopreparación para el trasplante autólogo, rechazo al trasplante, enfermedad pulmonar 30 obstructiva crónica (COPD), enfisema, enfermedad de Kawasaki, síndrome hemofagocítico (síndrome de activación de macrófagos), reticulohistiocitosis multicéntrica, y aterosclerosis; trastornos metabólicos, que incluyen, pero no se limitan a, diabetes tipo I, diabetes tipo II, resistencia a la insulina, hiperglucemia, obesidad y lipólisis; trastornos de la estructura ósea, mineralización y formación y resorción ósea, que incluyen, pero no se limitan a, osteoporosis, 35 osteodistrofia, mayor riesgo de fractura, enfermedad de Paget, hipercalcemia, osteólisis mediada por infección (por ejemplo, osteomielitis), y osteólisis periprotésica o mediada por partículas de desgaste; enfermedades renales y genitourinarias, que incluyen, pero no se limitan a, endometriosis, nefritis (por ejemplo, glomerulonefritis, nefritis intersticial, nefritis lúpica), necrosis tubular, complicaciones renales asociadas a la diabetes (por ejemplo, nefropatía diabética), e hipertrofia renal; trastornos del sistema nervioso, que incluyen, pero no se limitan a, trastornos desmielinizantes (por ejemplo, esclerosis múltiple, síndrome de Charcot Marie Tooth), esclerosis lateral amiotrófica (ALS), miastenia gravis, polineuropatía desmielinizante crónica, otros trastornos desmielinizantes, accidente cerebrovascular, enfermedad de Alzheimer y enfermedad de Parkinson; dolor, que incluye, pero no se limita a, dolor crónico, dolor agudo, dolor inflamatorio, dolor neuropático, dolor óseo; neoplasias, que incluyen, pero no se limitan a, 40 mieloma múltiple, leucemia mieloide aguda (AML), leucemia mieloide crónica (CML), cáncer de pulmón, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de ovario, neuroblastoma, sarcoma, osteosarcoma, tumores de células gigantes, (por ejemplo, tumor de células gigantes de hueso, tumor de células gigantes de la vaina del tendón (TGCT)), sinovitis villonodular pigmentada (PVNS), angiogénesis tumoral, melanoma, glioblastoma multiforme, un subconjunto de glioblastoma, subconjunto proneural de glioblastoma, glioma, otros tumores del sistema nervioso central, metástasis de tumores a otros tejidos, metástasis óseas osteolíticas y otras enfermedades 45 mieloproliferativas crónicas tales como la mielofibrosis; vasculitis, que incluyen, pero no se limitan a, enfermedad vascular del colágeno, poliarteritis nodosa, enfermedad de Behcet, sarcoidosis, fiebre mediterránea familiar, vasculitis de Churg-Strauss, arteritis temporal, arteritis de células gigantes, arteritis de Takayasu; indicaciones oftálmicas, que incluyen, pero no se limitan a, uveítis, escleritis, retinitis, degeneración macular relacionada con la edad, neovascularización coroidea, retinopatía diabética; trastornos hereditarios, que incluyen, pero no se limitan a, querubismo, neurofibromatosis; indicaciones de enfermedades infecciosas, que incluyen pero no se limitan a, 50 infecciones asociadas con virus de inmunodeficiencia humana, virus de hepatitis B, virus de hepatitis C, anaplasmosis granulocítica humana; trastornos de almacenamiento lisosómico, que incluyen, pero no se limitan a, enfermedad de Gaucher, enfermedad de Fabry, enfermedad de Niemann-Pick; indicaciones gastrointestinales, que incluyen pero no se limitan a cirrosis hepática; indicaciones pulmonares, que incluyen pero no se limitan a fibrosis pulmonar, lesión pulmonar aguda (por ejemplo, inducida por ventilador, inducida por humo o toxina); indicaciones quirúrgicas, que incluyen, pero no se limitan a, cirugía de derivación (cardiopulmonar), cirugía vascular e injertos 55 60 65

vasculares; y tumores que expresan de manera aberrante o de cualquier otra manera CSF1R o mutaciones activadoras o translocaciones de cualquiera de estas.

Otra modalidad de esta descripción se refiere a los compuestos para su uso en los métodos para tratar una enfermedad o afección mediada por CSF1R y Kit en un sujeto que lo necesite (por ejemplo, un mamífero tal como un ser humano, otros primates, animales de deporte, animales de interés comercial tales como ganado, animales de granja tales como caballos o mascotas tales como perros y gatos), por ejemplo, una enfermedad o afección caracterizada por la actividad anormal de CSF1R y la actividad de Kit (por ejemplo, la actividad de quinasa). En algunas modalidades, los métodos pueden implicar administrar al sujeto que padece o está en riesgo de padecer una enfermedad o afección mediada por CSF1R y Kit una cantidad eficaz de uno o más compuestos en las modalidades 2, 2(a), 2(b), 2(c), 2(d), 2(e), 2(f), 2(g), 2(h), 3, 4, 4(a), 4(b), 4(c), 5, 5(a), 5(b) 5(c), 5(d), 5(e), 5(f), 5(g), 5(h), 5(i), 5(j), 5(k), 5(l), 5(m), 5(n), 5(o), 5(p), 5(q), 5(r), 5(s), 5(t), 5(u), 5(v), 5(w), 5(x), 5(z), 5(aa), 5(bb), 5(cc), 5(dd), 5(ee), 5(ff), 5(gg), 5(hh), 5(ii), 5(kk), 5(ll) 6, 7, 7(a), 7(b), 8, 9, 10 or 11, 12, 13, 14, 14(a), 14(b), 14(c), 14(d), 14(e), 14(f), 14(g), 14(h), 14(i), 14(j), 14(k), 14(l), 14(m), 14(n), 14(o), 14(p), 14(q), 14(r), 14(s), 14(t), 14(u), 14(v), 14(w), 14(x), 14(z), 14(aa), 14(bb), 15, 16 o 17, o una composición farmacéutica de acuerdo con las modalidades 18, 19 o 20. En una modalidad, la afección mediada por CSF1R y Kit se selecciona del grupo que consiste en artritis reumatoide, osteoartritis, artritis psoriásica, psoriasis, dermatitis, alergia, anafilaxia, asma, rinitis alérgica, espondilitis anquilosante, polimiositis, dermatomiositis, esclerosis sistémica, artritis juvenil idiopática, polimialgia reumática, enfermedad de Sjogren, histiocitosis de células de Langerhan, enfermedad de Still, enfermedad inflamatoria del intestino, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, lupus eritematoso sistémico, púrpura trombocitopénica inmunitaria, mielopreparación para trasplante autólogo, rechazo de trasplante, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfisema, enfermedad de Kawasaki, síndrome hemofagocítico, reticulohistiocitosis multicéntrica, hipereosinofilia, y urticaria diabetes tipo I, diabetes tipo II, resistencia a la insulina, hiperglucemia, obesidad, y lipólisis, osteoporosis, osteodistrofia, mayor riesgo de fractura, enfermedad de Paget, hipercalcemia, osteolitis mediada por infección, y osteólisis periprotésica o mediada por partículas de desgaste, endometriosis, nefritis, necrosis tubular, complicaciones renales asociadas a diabetes, e hipertrofia renal, esclerosis múltiple, síndrome de Charcot Marie Tooth, esclerosis lateral amiotrófica, miastenia gravis, polineuropatía desmielinizante crónica, otros trastornos desmielinizantes, accidente cerebrovascular, enfermedad de Alzheimer y enfermedad de Parkinson, dolor agudo, dolor neuropático, dolor inflamatorio, dolor crónico, migraña, mieloma múltiple, leucemia linfocítica aguda, leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide crónica, tumores de mastocitos, tumores de mastocitos caninos, cáncer de pulmón, cáncer testicular, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de ovario, carcinoma de células de Merkel, carcinomas del tracto genital femenino, carcinoma colorrectal, carcinoma *in situ*, tumores del estroma gastrointestinal, angiogénesis tumoral, astrocitoma, neuroblastoma, sarcoma, osteosarcoma, sarcomas de origen neuroectodérmico, tumor de células gigantes de hueso, tumor de células gigantes de la vaina de tendón, sinovitis villonodular pigmentada, melanoma, glioblastoma, glioblastoma multiforme, glioma, otros tumores del sistema nervioso central, neurofibromatosis (que incluye neoplasia de células de Schwann asociada con neurofibromatosis), mastocitosis, metástasis de tumores a otros tejidos, metástasis óseas osteolíticas, y otras enfermedades crónicas mieloproliferativas tales como mielofibrosis, enfermedad vascular del colágeno, poliarteritis nodosa, enfermedad de Behcet, sarcoidosis, fiebre mediterránea familiar, vasculitis de Churg-Strauss, arteritis temporal, arteritis de células gigantes, arteritis de Takayasu, uveítis, escleritis, retinitis, degeneración macular relacionada con la edad, neovascularización coroidea, retinopatía diabética, querubismo, neurofibromatosis, infecciones asociadas con el virus de inmunodeficiencia humana, virus de la hepatitis B, virus de la hepatitis C, anaplasmosis granulocítica humana, enfermedad de Gaucher, enfermedad de Fabry, enfermedad de Niemann-Pick, cirrosis hepática, enfermedad por reflujo gastroesofágico, esofagitis, y úlceras del tracto gastrointestinal, fibrosis pulmonar, lesión pulmonar aguda, cirugía de derivación, cirugía vascular, e injertos vasculares, aterosclerosis, cardiomiopatía, insuficiencia cardíaca e hipertensión arterial pulmonar.

Otra modalidad de esta descripción se refiere a los compuestos para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección mediada por CSF1R y FLT-3 en un sujeto que lo necesite (por ejemplo, un mamífero tal como un ser humano, otros primates, animales deportivos, animales de interés comercial tales como ganado, animales de granja tales como caballos o mascotas tales como perros y gatos), por ejemplo, una enfermedad o afección caracterizada por una actividad anormal de CSF1R y actividad FLT-3, con uno o más de los compuestos descritos en la presente descripción, la descripción proporciona compuestos para su uso en los métodos para tratar una enfermedad o afección. En algunas modalidades, los métodos pueden implicar administrar al sujeto que padece o está en riesgo de padecer una enfermedad o afección mediada por CSF1R y FLT-3 con una cantidad eficaz de uno o más compuestos en las modalidades 2, 2(a), 2(b), 2(c), 2(d), 2(e), 2(f), 2(g), 2(h), 3, 4, 4(a), 4(b), 4(c), 5, 5(a), 5(b) 5(c), 5(d), 5(e), 5(f), 5(g), 5(h), 5(i), 5(j), 5(k), 5(l), 5(m), 5(n), 5(o), 5(p), 5(q), 5(r), 5(s), 5(t), 5(u), 5(v), 5(w), 5(x), 5(z), 5(aa), 5(bb), 5(cc), 5(dd), 5(ee), 5(ff), 5(gg), 5(hh), 5(ii), 5(kk), 5(ll) 6, 7, 7(a), 7(b), 8, 9, 10 or 11, 12, 13, 14, 14(a), 14(b), 14(c), 14(d), 14(e), 14(f), 14(g), 14(h), 14(i), 14(j), 14(k), 14(l), 14(m), 14(n), 14(o), 14(p), 14(q), 14(r), 14(s), 14(t), 14(u), 14(v), 14(w), 14(x), 14(z), 14(aa), 14(bb), 15, 16 o 17, o una composición farmacéutica de acuerdo con las modalidades 18, 19 o 20.

Otra modalidad de esta descripción se refiere a los compuestos para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección que comprende administrar una cantidad eficaz de uno o más compuestos en las modalidades 2, 2(a), 2(b), 2(c), 2(d), 2(e), 2(f), 2(g), 2(h), 3, 4, 4(a), 4(b), 4(c), 5, 5(a), 5(b) 5(c), 5(d), 5(e), 5(f), 5(g), 5(h), 5(i), 5(j), 5(k), 5(l), 5(m), 5(n), 5(o), 5(p), 5(q), 5(r), 5(s), 5(t), 5(u), 5(v), 5(x), 5(z), 5(aa), 5(bb), 5(cc), 5(dd), 5(ee), 5(ff), 5(gg), 5(hh), 5(ii), 5(kk), 5(ll) 6, 7, 7(a), 7(b), 8, 9, 10 or 11, 12, 13, 14, 14(a), 14(b), 14(c), 14(d), 14(e), 14(f), 14(g), 14(h), 14(i), 14(j), 14(k), 14(l), 14(m), 14(n), 14(o), 14(p), 14(q), 14(r), 14(s), 14(t), 14(u), 14(v), 14(w), 14(x), 14(z), 14(aa), 14(bb), 15, 16 o 17, o una composición farmacéutica de acuerdo con las modalidades 18, 19 o 20.

- 5(hh), 5(ii), 5(kk), 5(lI) 6, 7, 7(a), 7(b), 8, 9, 10 or 11, 12, 13, 14, 14(a), 14(b), 14(c), 14(d), 14(e), 14(f), 14(g), 14(h), 14(i), 14(j), 14(k), 14(l), 14(m), 14(n), 14(o), 14(p), 14(q), 14(r), 14(s), 14(t), 14(u), 14(v), 14(w), 14(x), 14(z), 14(aa), 14(bb), 15, 16 o 17, o una composición farmacéutica de acuerdo con las modalidades 18, 19 o 20, a un sujeto que lo necesita que padece o está en riesgo de padecer una enfermedad o afección que se selecciona del grupo que
- 5 consiste en artritis reumatoide, osteoartritis, osteoporosis, osteólisis periprotésica, esclerosis sistémica, trastornos desmielinizantes, esclerosis múltiple, síndrome de Charcot Marie Tooth, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, púrpura trombocitopénica inmunitaria, aterosclerosis, lupus eritematoso sistémico, mielopreparación para trasplante autólogo, rechazo de transplante, glomerulonefritis, nefritis intersticial, nefritis lúpica, necrosis tubular, nefropatía diabética, hipertrofia renal, diabetes tipo I, dolor agudo, dolor inflamatorio, dolor neuropático, leucemia mieloide aguda, melanoma, mieloma múltiple, cáncer de mama metastásico, cáncer de próstata, cáncer de páncreas, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, gliomas, glioblastomas, neurofibromatosis, metástasis óseas osteolíticas, metástasis cerebrales, tumores del estroma gastrointestinal y tumores de células gigantes.
- 10
- 15 Otra modalidad de esta descripción se refiere a los compuestos para su uso en los métodos para modular las diversas actividades de las quinasas, que incluyen las actividades de dimerización, unión de ligandos y fosfotransferasa o métodos para modular la expresión de quinasas, en una célula, tejido u organismo completo, mediante el uso de los compuestos y las composiciones proporcionadas en la presente descripción, o derivados farmacéuticamente aceptables de estos. En una modalidad, se proporcionan en la presente descripción los compuestos para su uso en los métodos de modular la actividad de FLT3 en una célula, tejido u organismo completo mediante el uso de uno o más compuestos en las modalidades 2, 2(a), 2(b), 2(c), 2(d), 2(e), 2(f), 2(g), 2(h), 3, 4, 4(a), 4(b), 4(c), 5, 5(a), 5(b), 5(c), 5(d), 5(e), 5(f), 5(g), 5(h), 5(i), 5(j), 5(k), 5(l), 5(m), 5(n), 5(o), 5(p), 5(q), 5(r), 5(s), 5(t), 5(u), 5(v), 5(w), 5(x), 5(z), 5(aa), 5(bb), 5(cc), 5(dd), 5(ee), 5(ff), 5(gg), 5(hh), 5(ii), 5(kk), 5(lI) 6, 7, 7(a), 7(b), 8, 9, 10 or 11, 12, 13, 14, 14(a), 14(b), 14(c), 14(d), 14(e), 14(f), 14(g), 14(h), 14(i), 14(j), 14(k), 14(l), 14(m), 14(n), 14(o), 14(p), 14(q), 14(r), 14(s), 14(t), 14(u), 14(v), 14(w), 14(x), 14(z), 14(aa), 14(bb), 15, 16 o 17, o una composición farmacéutica de acuerdo con las modalidades 18, 19 o 20. En una modalidad, los métodos proporcionados en la presente descripción son para tratar la osteólisis asociada a tumores, la osteoporosis que incluye la pérdida ósea inducida por la ovariectomía, el fracaso de un implante ortopédico, la inflamación renal y la glomerulonefritis, el rechazo de un trasplante que incluye aloinjertos renales y de médula ósea y xenoinjertos de piel, obesidad, enfermedad de Alzheimer e histiocitosis de células de Langerhans.
- 20
- 25
- 30
- 35
- 40
- 45
- 50
- 55
- 60
- 65
- En otra modalidad de esta descripción, los métodos proporcionados en la presente descripción son para tratar trastornos cutáneos crónicos, que incluyen la psoriasis.
- En otra modalidad de esta descripción, los métodos proporcionados en la presente descripción son para el tratamiento de periodontitis, histiocitosis de células de Langerhans, osteoporosis, enfermedad ósea de Paget (PDB), pérdida ósea debido a la terapia contra el cáncer, osteólisis periprotésica, osteoporosis inducida por glucocorticoides, artritis reumatoide, artritis psoriásica, osteoartritis y/o artritis inflamatoria se proporciona en la presente descripción.
- En otra modalidad de esta descripción, los métodos proporcionados en la presente descripción son para tratar enfermedades óseas que incluyen trastornos relacionados con la mineralización, la formación y la reabsorción del hueso, que incluyen, entre otros, osteoporosis, enfermedad de Paget, hipercalcemia, osteólisis, osteomielitis y dolor óseo.
- En otra modalidad de esta descripción, los métodos proporcionados en la presente descripción son para tratar cánceres, que incluyen, pero no se limitan a, cáncer de cabeza y cuello (que se origina en labio, cavidad oral, orofaringe, hipofaringe, laringe, nasofaringe, cavidad nasal y senos paranasales o glándulas salivares); cáncer de pulmón, que incluye cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de pulmón de células no pequeñas; cánceres del tracto gastrointestinal, que incluyen cáncer de esófago, cáncer gástrico, cáncer colorrectal, cáncer anal, cáncer de páncreas, cáncer de hígado, cáncer de vesícula biliar, cáncer de vías biliares extrahepáticas, cáncer de ampolla de Vater; cáncer de mama; cánceres ginecológicos, que incluyen cáncer de cuello uterino, cáncer del cuerpo uterino, cáncer de vagina, cáncer de vulva, cáncer de ovario, neoplasia de cáncer trofoblástico gestacional; cáncer testicular; cánceres del tracto urinario, que incluyen cáncer renal, cáncer de vejiga urinaria, cáncer de próstata, cáncer de pene, cáncer de uretra; tumores neurológicos; neoplasias endocrinas, que incluyen tumores carcinoides y de células de los islotes, feocromocitoma, carcinoma cortical suprarrenal, carcinoma paratiroides y metástasis a las glándulas endocrinas. En otra modalidad, los métodos proporcionados en la presente descripción son para tratar carcinoma, cáncer de mama, cáncer de ovario, metástasis óseas, osteoporosis, enfermedad de Paget, hipercalcemia, osteólisis, osteomielitis, dolor óseo, enfermedad inflamatoria intestinal (IBD), enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa (UC), lupus eritematoso sistémico (SLE), artritis, osteoartritis, artritis reumatoide, osteoporosis, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), psoriasis y esclerosis múltiple. En otra modalidad, se proporcionan en la presente descripción los compuestos para usar en los métodos para tratar enfermedades inflamatorias del ojo que incluyen conjuntivitis, uveítis, iritis, escleritis, blefaritis, meibomitis y neuritis óptica. En otra modalidad más, se proporcionan en la presente descripción los compuestos para su uso en los métodos para tratar glaucoma, retinopatía diabética y degeneración macular.

- Otros ejemplos de cánceres son el carcinoma de células basales; carcinoma de células escamosas; condrosarcoma (un cáncer que surge en las células del cartílago); condrosarcoma mesenquimatoso; sarcomas de tejidos blandos, que incluyen los tumores malignos que pueden surgir en cualquiera de los tejidos mesodérmicos (músculos, tendones, vasos que transportan sangre o linfa, articulaciones y grasa); los sarcomas de tejidos blandos incluyen; 5 sarcoma alveolar de partes blandas, angiosarcoma, fibrosarcoma, leiomiosarcoma, liposarcoma, histiocitoma fibroso maligno, hemangiopericitoma, mesenquimoma, schwannoma, tumores neuroectodérmicos periféricos, rhabdomiosarcoma, sarcoma sinovial; tumor trofoblástico gestacional (neoplasia en la que los tejidos formados en el útero después de la concepción se vuelven cancerosos); linfoma de Hodgkin y cáncer de laringe. En otra forma de 10 modalidad, el cáncer es una leucemia. En una modalidad, la leucemia es leucemia linfocítica crónica, leucemia mielocítica crónica, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mieloide aguda y leucemia mieloblástica aguda.
- En otra modalidad de esta descripción, la leucemia es la leucemia aguda. En otra modalidad de esta descripción, la 15 leucemia aguda es la leucemia mieloide aguda (AML). En otra modalidad de esta descripción, la leucemia mieloide aguda es AML indiferenciada (M0), leucemia mieloblástica (M1), leucemia mieloblástica (M2), leucemia promielocítica (M3 o variante M3), leucemia mielomonocítica (M4 o variante M4 con eosinofilia), leucemia monocítica (M5), eritroleucemia (M6) o leucemia megacarioblástica (M7). En otra modalidad de esta descripción, la leucemia mieloide aguda es la AML indiferenciada (M0). En otra modalidad de esta descripción, la leucemia mieloide aguda es la 20 leucemia mieloblástica (M1). En otra modalidad de esta descripción, la leucemia mieloide aguda es la leucemia mieloblástica (M2). En otra modalidad de esta descripción, la leucemia mieloide aguda es la leucemia promielocítica (M3 o variante M3). En otra modalidad de esta descripción, la leucemia mieloide aguda es la leucemia mielomonocítica (M4 o variante M4 con eosinofilia). En otra modalidad de esta descripción, la leucemia mieloide aguda es la leucemia monocítica (M5). En otra modalidad de esta descripción, la leucemia mieloide aguda es la 25 eritroleucemia (M6). En otra modalidad de esta descripción, la leucemia mieloide aguda es la leucemia megacarioblástica (M7). En otra modalidad de esta descripción, la leucemia mieloide aguda es la leucemia promielocítica. En otra modalidad de esta descripción, la leucemia aguda es la leucemia linfoblástica aguda (también conocida como leucemia linfocítica aguda o ALL). En otra modalidad de esta descripción, la leucemia linfocítica aguda es la leucemia que se origina en las células blásticas de la médula ósea (linfocitos B), el timo (linfocitos T) o los ganglios linfáticos. La leucemia linfocítica aguda se clasifica de acuerdo con el esquema de clasificación 30 morfológica franco-estadounidense-británico (FAB) como L1 - Linfoblastos de apariencia madura (linfocitos T o linfocitos pre-B), L2 - Linfoblastos inmaduros y pleomórficos (de diversas formas) (linfocitos T o linfocitos pre-B) y L3 - Linfoblastos (linfocitos B; células de Burkitt). En otra modalidad de esta descripción, la leucemia linfocítica aguda se origina en las células blásticas de la médula ósea (linfocitos B). En otra modalidad de esta descripción, la leucemia linfocítica aguda se origina en el timo (linfocitos T). En otra modalidad de esta descripción, la leucemia linfocítica aguda se origina en los ganglios linfáticos. En otra modalidad de esta descripción, la leucemia linfocítica aguda es de 35 tipo L1 caracterizada por linfoblastos de apariencia madura (linfocitos T o linfocitos pre-B). En otra modalidad de esta descripción, la leucemia linfocítica aguda es de tipo L2 caracterizada por linfoblastos inmaduros y pleomórficos (de diversas formas) (linfocitos T o linfocitos pre-B). En otra modalidad de esta descripción, la leucemia linfocítica aguda es de tipo L3 caracterizada por linfoblastos (linfocitos B; células de Burkitt).
- 40 En otra modalidad de esta descripción, la leucemia es la leucemia de linfocitos T. En otra modalidad de esta descripción, la leucemia de linfocitos T es leucemia de linfocitos T periférica, leucemia linfoblástica de linfocitos T, leucemia de linfocitos T cutánea y leucemia de linfocitos T del adulto. En otra modalidad, la leucemia de linfocitos T es la leucemia de linfocitos T periférica. En otra modalidad de esta descripción, la leucemia de linfocitos T es la leucemia linfoblástica de linfocitos T. En otra modalidad de esta descripción, la leucemia de linfocitos T es la leucemia de linfocitos T cutánea. En otra modalidad de esta descripción, la leucemia de linfocitos T es la leucemia 45 de linfocitos T del adulto.
- 50 En otra modalidad de esta descripción, la inhibición de FLT3 de uno o más de los compuestos de esta descripción puede usarse en combinación con la inhibición de la autofagia para activar la vía de la autofagia mediada por chaperona (CMA) en las células cancerosas para inducir una catástrofe metabólica y promover la muerte de las células cancerosas. La CMA elimina las células cancerosas mediante la activación de la degradación de las proteínas pro-oncogénicas, como la HK2. La capacidad de CMA para promover la degradación de HK2 y p53 mutante sugiere la utilidad de CMA en la manipulación del metabolismo celular como un medio de terapéuticos anticancerígenos.
- 55 Otra modalidad de esta descripción se refiere a uno o más compuestos en las modalidades 2, 2(a), 2(b), 2(c), 2(d), 2(e), 2(f), 2(g), 2(h), 3, 4, 4(a), 4(b), 4(c), 5, 5(a), 5(b) 5(c), 5(d), 5(e), 5(f), 5(g), 5(h), 5(i), 5(j), 5(k), 5(l), 5(m), 5(n), 5(o), 5(p), 5(q), 5(r), 5(s), 5(t), 5(u), 5(v), 5(w), 5(x), 5(z), 5(aa), 5(bb), 5(cc), 5(dd), 5(ee), 5(ff), 5(gg), 5(hh), 5(ii), 5(kk), 5(ll) 6, 7, 7(a), 7(b), 8, 9, 10 or 11, 12, 13, 14, 14(a), 14(b), 14(c), 14(d), 14(e), 14(f), 14(g), 14(h), 14(i), 14(j), 60 14(k), 14(l), 14(m), 14(n), 14(o), 14(p), 14(q), 14(r), 14(s), 14(t), 14(u), 14(v), 14(w), 14(x), 14(z), 14(aa), 14(bb), 15, 16 o 17, o una composición farmacéutica de acuerdo con las modalidades 18, 19 o 20, para el tratamiento, la prevención o la mejora de una enfermedad que se selecciona de un enfermedad inflamatoria, una enfermedad autoinmunitaria y cáncer que está asociado con o está mediado por la sobreexpresión de FLT3 o el ligando de FLT3. En determinadas modalidades, la enfermedad está mediada por la sobreexpresión de FLT3 de tipo salvaje. En 65 determinadas modalidades, se proporcionan en la presente descripción los compuestos para su uso en los métodos de uso de los compuestos y las composiciones descritas en la presente descripción, o sales, solvatos, hidratos,

clatratos, estereoisómeros simples, mezcla de estereoisómeros, mezcla racémica de estereoisómeros o profármacos de estos farmacéuticamente aceptables, para el tratamiento, la prevención o la mejora de un cáncer hematológico asociado con o mediado por una o más mutaciones del dominio de tirosina quinasa FLT3. En determinadas modalidades, el cáncer hematológico está asociado con o está mediado por una o más mutaciones de FLT3 que se seleccionan de mutaciones FLT3-ITD y mutaciones del dominio de tirosina quinasa FLT3. En determinadas modalidades, el cáncer hematológico está asociado o está mediado por una o más mutaciones FLT3-ITD y una o más mutaciones del dominio de tirosina quinasa FLT3. En determinadas modalidades, el cáncer hematológico es leucemia o síndromes mielodisplásicos (MDS). En otra modalidad más, el cáncer hematológico es leucemia mieloide aguda (AML), leucemia linfoblástica aguda (ALL) o síndromes mielodisplásicos. En otra modalidad más, la mutación del dominio de tirosina quinasa FLT3 confiere resistencia al fármaco a la terapia dirigida a FLT3. En otra modalidad más, la mutación del dominio de tirosina quinasa FLT3 comprende una o más mutaciones puntuales en cualquiera de las posiciones E608, N676, F691, C828, D835, D839, N841, Y842 y M855. En otra modalidad más, la mutación del dominio de tirosina quinasa FLT3 comprende una o más mutaciones puntuales que se seleccionan de E608K, N676D, N676I, N676S, F691 I, F691L, C828S, D835Y, D835V, D835H, D835F, D835E, D839, N841, Y842C, Y842D, Y842H, Y842N, Y842S y M855T. En determinadas modalidades, la mutación del dominio de tirosina quinasa FLT3 comprende una o más mutaciones FLT3-ITD y una o más mutaciones puntuales en posiciones que se seleccionan de E608, F691, D835 y Y842. En otra modalidad más, la mutación del dominio de tirosina quinasa FLT3 comprende una o más mutaciones FLT3-ITD y una o más mutaciones puntuales que se seleccionan de E608K, F691L, D835Y, D835V, D835F, Y842C y Y842H. En determinadas modalidades, la mutación del dominio de tirosina quinasa FLT3 comprende una o más mutaciones FLT3-ITD y una mutación puntual en uno o ambos de F691 y D835. En otra modalidad más, la mutación del dominio de tirosina quinasa FLT3 comprende la mutación FLT3-ITD y una o más mutaciones puntuales que se seleccionan de F691L, D835Y, D835V y D835F. En otra modalidad más, la mutación adquirida confiere resistencia al fármaco a uno o más de sorafenib, midostaurina (PKC-412), SU5614 y quizartinib (AC220).

En otra modalidad de esta descripción, la resistencia a quizartinib (AC220) está asociada con, atribuible a, o mediada por una mutación en FLT3 que comprende al menos una mutación puntual en las posiciones E608, F691, D835 y Y842. En otra modalidad, la resistencia a quizartinib (AC220) asociada con, atribuible a, o mediada por mutaciones policlonales en FLT3 comprende al menos dos mutaciones puntuales que se seleccionan de las posiciones E608, F691, D835 y Y842. En una modalidad, la resistencia a quizartinib (AC220) está asociada con, atribuible a, o mediada por una mutación en FLT3 que comprende al menos una mutación puntual en las posiciones F691, D835 e Y842. En una modalidad, la resistencia a quizartinib (AC220) está asociada con, atribuible a, o mediada por una mutación en FLT3 que comprende al menos una mutación puntual en las posiciones F691 y D835. En otra modalidad más, la resistencia a quizartinib (AC220) está asociada con, atribuible a, o mediada por una mutación en FLT3 que comprende al menos una mutación puntual que se selecciona de E608K, F691L, D835F, D835Y, D835V, Y842C y Y842H. En otra modalidad más, la mutación en FLT3 comprende además una mutación FLT3-ITD.

En otra modalidad de esta descripción, la resistencia a sorafenib está asociada con, atribuible a, o mediada por una mutación en FLT3 que comprende al menos una mutación puntual que se selecciona de F691L, Y842H, Y842N y Y842S. En una modalidad, la resistencia a PKC-412 está asociada con, atribuible a, o mediada por una mutación en FLT3 que comprende al menos una mutación puntual que se selecciona de N676D, N676I, N676S y F691L. En una modalidad, la resistencia a SU5614 está asociada con, atribuible a, o mediada por una mutación en FLT3 que comprende al menos una mutación puntual que se selecciona de C828S, D835Y, D835V, D835H, D835F, D835E, D839G, D839H, N841C, Y842C, Y842D y M855T.

En otra modalidad, la quinasa FLT3 es una forma mutada. En otra modalidad, la mutación en la quinasa FLT3 es una mutación por duplicación interna en tandem (ITD). En otra modalidad, la mutación FLT3 incluye además D835Y, F691L o tanto D835Y como F691L. En otra modalidad, la enfermedad o la afección se selecciona de leucemia mieloide aguda, leucemia linfocítica aguda o leucemia mielógena crónica.

En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un método para inhibir la quinasa mutante de FLT3, tal como FLT3 ITD y mutantes de FLT3 resistentes a fármacos, tales como D835Y y F691L *in vitro*. En otras modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto para su uso en un método para inhibir la quinasa mutante de FLT3, tal como FLT3 ITD y mutantes de FLT3 resistentes a fármacos, tales como D835Y y F691L *in vivo*. El método incluye poner en contacto uno o más de cualquiera de los compuestos descritos en las modalidades 2, 2(a), 2(b), 2(c), 2(d), 2(e), 2(f), 2(g), 2(h), 3, 4, 4(a), 4(b), 4(c), 5, 5(a), 5(b), 5(c), 5(d), 5(e), 5(f), 5(g), 5(h), 5(i), 5(j), 5(k), 5(l), 5(m), 5(n), 5(o), 5(p), 5(q), 5(r), 5(s), 5(t), 5(u), 5(v), 5(w), 5(x), 5(z), 5(aa), 5(bb), 5(cc), 5(dd), 5(ee), 5(ff), 5(gg), 5(hh), 5(ii), 5(kk), 5(ll) 6, 7, 7(a), 7(b), 8, 9, 10 or 11, 12, 13, 14, 14(a), 14(b), 14(c), 14(d), 14(e), 14(f), 14(g), 14(h), 14(i), 14(j), 14(k), 14(l), 14(m), 14(n), 14(o), 14(p), 14(q), 14(r), 14(s), 14(t), 14(u), 14(v), 14(w), 14(x), 14(z), 14(aa), 14(bb), 15, 16 o 17, o una composición farmacéutica de estos, con una célula o una proteína quinasa mutante de FLT3.

En determinadas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto como se describe en cualquiera de las modalidades 2, 2(a), 2(b), 2(c), 2(d), 2(e), 2(f), 2(g), 2(h), 3, 4, 4(a), 4(b), 4(c), 5, 5(a), 5(b), 5(c), 5(d), 5(e), 5(f), 5(g), 5(h), 5(i), 5(j), 5(k), 5(l), 5(m), 5(n), 5(o), 5(p), 5(q), 5(r), 5(s), 5(t), 5(u), 5(v), 5(w), 5(x), 5(z), 5(aa), 5(bb), 5(cc), 5(dd), 5(ee), 5(ff), 5(gg), 5(hh), 5(ii), 5(kk), 5(ll) 6, 7, 7(a), 7(b), 8, 9, 10 or 11, 12, 13, 14, 14(a), 14(b), 14(c), 14(d), 14(e), 14(f), 14(g), 14(h), 14(i), 14(j), 14(k), 14(l), 14(m), 14(n), 14(o), 14(p), 14(q), 14(r), 14(s), 14(t), 14(u), 14(v), 14(w), 14(x), 14(z), 14(aa), 14(bb), 15, 16 o 17, o una composición farmacéutica de estos, con una célula o una proteína quinasa mutante de FLT3.

5(dd), 5(ee), 5(ff), 5(gg), 5(hh), 5(ii), 5(kk), 5(ll) 6, 7, 7(a), 7(b), 8, 9, 10 or 11, 12, 13, 14, 14(a), 14(b), 14(c), 14(d),
 14(e), 14(f), 14(g), 14(h), 14(i), 14(j), 14(k), 14(l), 14(m), 14(n), 14(o), 14(p), 14(q), 14(r), 14(s), 14(t), 14(u), 14(v),
 14(w), 14(x), 14(z), 14(aa), 14(bb), 15, 16 o 17, o una composición farmacéutica de este, para su uso en el
 tratamiento de una enfermedad o afección como se describe en la presente descripción.

5
 VII. Terapia de combinación
 Los moduladores de proteína quinasa pueden combinarse de manera útil con otro compuesto farmacológicamente activo, o con dos o más de otros compuestos farmacológicamente activos, particularmente en el tratamiento del cáncer. En una modalidad, la composición incluye uno cualquiera o más compuestos como se describe en la presente descripción junto con uno o más compuestos que son terapéuticamente eficaces para la misma indicación de enfermedad, en donde los compuestos tienen un efecto sinérgico sobre la indicación de enfermedad. En una modalidad, la composición incluye cualquiera o más compuestos eficaces para tratar un cáncer como se describe en la presente descripción y uno o más de otros compuestos que son eficaces para tratar el mismo cáncer, en donde además los compuestos son sinérgicamente eficaces para tratar el cáncer.

10
 15
 20
 25
 30
 35
 40
 45
 50
 55
 60
 En algunas modalidades, la presente descripción proporciona una composición que comprende uno o más compuestos como se describe en cualquiera de las modalidades 2, 2(a), 2(b), 2(c), 2(d), 2(e), 2(f), 2(g), 2(h), 3, 4, 4(a), 4(b), 4(c), 5, 5(a), 5(b) 5(c), 5(d), 5(e), 5(f), 5(g), 5(h), 5(i), 5(j), 5(k), 5(l), 5(m), 5(n), 5(o), 5(p), 5(q), 5(r), 5(s), 5(t), 5(u), 5(v), 5(w), 5(x), 5(z), 5(aa), 5(bb), 5(cc), 5(dd), 5(ee), 5(ff), 5(gg), 5(hh), 5(ii), 5(kk), 5(ll) 6, 7, 7(a), 7(b), 8, 9, 10 or 11, 12, 13, 14, 14(a), 14(b), 14(c), 14(d), 14(e), 14(f), 14(g), 14(h), 14(i), 14(j), 14(k), 14(l), 14(m), 14(n), 14(o), 14(p), 14(q), 14(r), 14(s), 14(t), 14(u), 14(v), 14(w), 14(x), 14(z), 14(aa), 14(bb), 15, 16 o 17, o una composición farmacéutica de estos, y uno o más agentes. En algunas modalidades, el uno o más agentes se seleccionan de un agente alquilante, que incluye, pero no se limita a, adozelesina, altretamina, bendamustina, bizelesina, busulfán, carboplatino, carbocuona, carmustina, clorambucilo, cisplatino, ciclofosfamida, dacarbazina, estramustina, etoglúcido, fotemustina, hepsulfam, ifosfamida, improsulfán, irofulven, lomustina, manosulfán, mecloretamina, melfalán, mitobronitol, nedaplatino, nimustina, oxaliplatino, piposulfán, prednimustina, procarbazina, ranimustina, satraplatino, semustina, estreptozocina, temozolomida, tiotepa, treosulfán, triaziquona, trietilenomelamina, tetraniitrato de triplatino, trofosfamida, y uramustina; un antibiótico, que incluye, pero no se limita a, aclarrubicina, amrubicina, bleomicina, dactinomicina, daunorrubicina, doxorubicina, elsamitruicina, epirrubicina, idarrubicina, menogaril, mitomicina, neocarzinostatina, pentostatina, pirarrubicina, plicamicina, valrubicina y zorrubicina; un antimetabolito, que incluye, pero no se limita a, aminopterina, azacitidina, azatioprina, capecitabina, cladribina, clofarabina, citarabina, decitabina, floxuridina, fludarabina, 5-fluorouracilo, gemcitabina, hidroxiurea, mercaptopurina, metotrexato, nelarabina, pemetrexed, azatioprina, raltitrexed, tegafur-uracilo, tioguanina, trimetoprima, trimetrexato y vidarabina; una inmunoterapia, que incluye, pero no se limita a, alemtuzumab, bevacizumab, cetuximab, galiximab, gemtuzumab, panitumumab, pertuzumab, rituximab, tositumomab, trastuzumab, ibritumomab tiuxetán 90 Y, ipilimumab y tremelimumab; una hormona o antagonista hormonal, que incluye, pero no se limita a, anastrozol, andrógenos, buserelina, dietilestilbestrol, exemestano, flutamida, fulvestrant, goserelina, idoxifeno, letrozol, leuprolida, magestrol, raloxifeno, tamoxifeno y toremifeno; un taxano, que incluye, pero no se limita a, DJ-927, docetaxel, TPI 287, larotaxel, ortataxel, paclitaxel, DHA-paclitaxel y tesetaxel; un retinóide, que incluye, pero no se limita a, alitretinoína, bexaroteno, fenretinida, isotretinoína y tretinoína; un alcaloide, que incluye, pero no se limita a, demecolcina, homoharringtonina, vinblastina, vincristina, vindesina, vinflunina y vinorelbina; un agente antiangiogénico, que incluye, pero no se limita a, AE-941 (GW786034, Neovastat), ABT-510, 2-metoxiestadiol, lenalidomida y talidomida; un inhibidor de topoisomerasa, que incluye, pero no se limita a, amsacrina, belotecán, edotecarina, etopósido, fosfato de etopósido, exatecán, irinotecán (además el metabolito activo SN-38 (7-etyl-10-hidroxi-camptotecina)), lucantona, mitoxantrona, pixantrona, rubitecán, tenipósido, topotecán y 9-aminocampotecina; un inhibidor de quinasa, que incluye, pero no se limita a, axitinib (AG 013736), dasatinib (BMS 354825), erlotinib, gefitinib, flavopiridol, mesilato de imatinib, lapatinib, difosfato de motesanib (AMG 706), nilotinib (AMN107), seliciclib, soranefib, malato de sunitinib, AEE-788, BMS-599626, UCN-01 (7-hidroxistaurosponina) y vatalanib; un inhibidor de la transducción de señales dirigido que incluye, pero no se limita a bortezomib, geldanamicina y rapamicina; un modificador de respuesta biológica, que incluye, pero no se limita a, imiquimod, interferón-alfa y interleucina-2; inhibidores IDO, que incluyen, pero no se limitan a, indoximod, y otros quimioterapéuticos, que incluyen, pero no se limitan a 3-AP (3-amino-2-carboxialdehído tiosemicarbazona), altrasentán, aminoglutetimida, anagrelida, asparaginasa, briostatina-1, cilengitida, elesclomol, mesilato de eribulina (E7389), ixabepilona, ionidamina, masaprocol, mitoguanazona, oblimersen, sulindac, testolactona, tiazofurina, inhibidores de mTOR (por ejemplo, temsirolimus, everolimus, deforolimus), inhibidores de PI3K (por ejemplo, BEZ235, GDC-0941, XL147, XL765), inhibidores de Cdk4 (por ejemplo, PD-332991), inhibidores de Akt, inhibidores de Hsp90 (por ejemplo, tanespimicina) e inhibidores de farnesiltransferasa (por ejemplo, tipifarnib); inhibidores de MEK (por ejemplo, AS703026, AZD6244 (selumetinib), AZD8330, BIX02188, C11040 (PD184352), D-87503, GSK1120212 (JTP-74057), PD0325901, PD318088, PD98059, PDEA119 (BAY 869766), TAK-733).

65
 En otra modalidad, cada método proporcionado en la presente descripción puede comprender además la administración de un segundo agente terapéutico. En determinadas modalidades, el segundo agente terapéutico es un agente anticancerígeno. En determinadas modalidades, el segundo agente terapéutico es un inhibidor de proteína quinasa; en determinadas modalidades, un inhibidor de tirosina quinasa; y en otra modalidad más, un segundo inhibidor de quinasa FLT3, que incluye, pero no se limita a, Sunitinib, Cediranib, base libre XL-184

(Cabozantinib, Ponatinib (AP24534), PHA-665752, Dovitinib (TKI258, CHIR-258), AC220 (Quizartinib), TG101209, KW-2449, AEE788 (NVP-AEE788), MP-470 (Amuvatinib), TSU-68 (SU6668, Orantinib, ENMD-2076, diclorhidrato de vatalanib (PTK787) y tandutinib (MLN518).

- 5 En una modalidad, la presente descripción proporciona compuestos para su uso en los métodos para tratar una enfermedad o afección mediada por la quinasa FLT3, que incluye la quinasa mutante de FLT3 (tal como la FLT3 ITD y los mutantes de FLT3 resistentes a fármaco tales como D835Y y F691L), al administrar al sujeto una cantidad eficaz de una composición que incluye uno o más compuestos como se describe en la presente descripción en combinación con una o más terapias adicionales adecuados para tratar la enfermedad.
- 10 En otra modalidad, la presente descripción proporciona un compuesto para su uso en un método para tratar un cáncer en un sujeto que lo necesita al administrar al sujeto una cantidad eficaz de una composición que incluye uno o más compuestos como se describe en la presente descripción, en combinación con una o más terapias o procedimientos médicos eficaces para tratar el cáncer. Otras terapias o procedimientos médicos incluyen la terapia adecuada contra el cáncer (por ejemplo, terapia con fármacos, terapia con vacunas, terapia génica, terapia fotodinámica) o procedimiento médico (por ejemplo, cirugía, tratamiento de radiación, calentamiento por hipertermia, trasplante de médula ósea o de células madre). En una modalidad, la una o más terapias o procedimientos médicos contra el cáncer adecuados se seleccionan de un tratamiento con un agente quimioterapéutico (por ejemplo, fármaco quimioterapéutico), un tratamiento de radiación (por ejemplo, rayos x, rayos y o haz de electrones, protones, neutrones o de partículas α), calentamiento por hipertermia (por ejemplo, microondas, ultrasonido, ablación por radiofrecuencia), terapia con vacuna (por ejemplo, vacuna contra el carcinoma hepatocelular del gen AFP, vacuna del vector adenoviral AFP, AG-858, vacuna contra el cáncer de mama con secreción de GM-CSF alogénica, vacunas de péptidos de células dendríticas), terapia génica (por ejemplo, vector Ad5CMV-p53, adenovector que codifica MDA7, adenovirus 5-factor de necrosis tumoral alfa), terapia fotodinámica (por ejemplo, ácido aminolevulínico, motexafina lutecio), cirugía o trasplante de médula ósea y células madre.

VIII. Kits

- 30 En otro aspecto, la presente descripción proporciona kits que incluyen uno o más compuestos descritos en cualquiera de las modalidades 2, 2(a), 2(b), 2(c), 2(d), 2(e), 2(f), 2(g), 2(h), 3, 4, 4(a), 4(b), 4(c), 5, 5(a), 5(b) 5(c), 5(d), 5(e), 5(f), 5(g), 5(h), 5(i), 5(j), 5(k), 5(l), 5(m), 5(n), 5(o), 5(p), 5(q), 5(r), 5(s), 5(t), 5(u), 5(v), 5(w), 5(x), 5(z), 5(aa), 5(bb), 5(cc), 5(dd), 5(ee), 5(ff), 5(gg), 5(hh), 5(ii), 5(kk), 5(II) 6, 7, 7(a), 7(b), 8, 9, 10 or 11, 12, 13, 14, 14(a), 14(b), 14(c), 14(d), 14(e), 14(f), 14(g), 14(h), 14(i), 14(j), 14(k), 14(l), 14(m), 14(n), 14(o), 14(p), 14(q), 14(r), 14(s), 14(t), 14(u), 14(v), 14(w), 14(x), 14(z), 14(aa), 14(bb), 15, 16 o 17, o una composición farmacéutica de estos. En algunas modalidades, el compuesto o la composición están envasados, por ejemplo, en un vial, botella, matraz, que puede estar envasado adicionalmente, por ejemplo, dentro de una caja, sobre o bolsa; el compuesto o la composición está aprobado por la Administración de Fármacos y Alimentos de los Estados Unidos o una agencia reguladora similar para la administración a un mamífero, por ejemplo, un ser humano; el compuesto o la composición están aprobados para la administración a un mamífero, por ejemplo, un ser humano, para una enfermedad o afección mediada por proteína quinasa; los kits descritos en la presente descripción pueden incluir instrucciones escritas para su uso y/u otra indicación de que el compuesto o la composición son adecuados o están aprobados para la administración a un mamífero, por ejemplo, un ser humano, para una enfermedad o afección mediada por proteína quinasa Raf; y el compuesto o la composición puede envasarse en forma de dosis unitaria o de dosis única, por ejemplo, píldoras, cápsulas de dosis única o similares.

IX. Diagnóstico complementario

- 50 Otro aspecto de la descripción se refiere a un compuesto para su uso en un método de (1) identificar la presencia de un tumor en un paciente; y (2) tratar al paciente, identificado como que necesita el tratamiento, mediante la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos como se describe en cualquiera de las modalidades 2, 2(a), 2(b), 2(c), 2(d), 2(e), 2(f), 2(g), 2(h), 3, 4, 4(a), 4(b), 4(c), 5, 5(a), 5(b) 5(c), 5(d), 5(e), 5(f), 5(g), 5(h), 5(i), 5(j), 5(k), 5(l), 5(m), 5(n), 5(o), 5(p), 5(q), 5(r), 5(s), 5(t), 5(u), 5(v), 5(w), 5(x), 5(z), 5(aa), 5(bb), 5(cc), 5(dd), 5(ee), 5(ff), 5(gg), 5(hh), 5(ii), 5(kk), 5(II) 6, 7, 7(a), 7(b), 8, 9, 10 or 11, 12, 13, 14, 14(a), 14(b), 14(c), 14(d), 14(e), 14(f), 14(g), 14(h), 14(i), 14(j), 14(k), 14(l), 14(m), 14(n), 14(o), 14(p), 14(q), 14(r), 14(s), 14(t), 14(u), 14(v), 14(w), 14(x), 14(z), 14(aa), 14(bb), 15, 16 o 17, o una composición farmacéutica de estos. En una modalidad, el tumor puede identificarse al emplear un biomarcador tumoral. Los biomarcadores tumorales también pueden ser útiles para establecer un diagnóstico específico, como determinar si los tumores son de origen primario o metastásico. Para hacer esta distinción, las alteraciones cromosómicas que se encuentran en las células ubicadas en el sitio del tumor primario pueden evaluarse frente a las que se encuentran en el sitio secundario. Si las alteraciones coinciden, el tumor secundario puede identificarse como metastásico; mientras que si las alteraciones difieren, el tumor secundario puede identificarse como un tumor primario distinto.

- 65 En otra modalidad, el tumor puede identificarse mediante una biopsia. Los ejemplos no limitativos de biopsias que pueden emplearse incluyen biopsia por aspiración con aguja fina, una biopsia con aguja gruesa, una biopsia asistida por vacío, una biopsia guiada por imágenes, una biopsia quirúrgica, una biopsia incisional, una biopsia endoscópica, una biopsia de médula ósea.

En otra modalidad, la identificación del tumor puede realizarse mediante imágenes por resonancia magnética (IRM), que es una prueba que usa campos magnéticos para producir imágenes detalladas del cuerpo.

- 5 En otra modalidad, la identificación del tumor puede realizarse mediante una gammagrafía ósea. En otra modalidad, la identificación del tumor puede ser una tomografía computarizada (TC), también llamada exploración CAT.
- 10 En otra modalidad, la identificación del tumor puede realizarse mediante una exploración PET-CT integrada que combina imágenes de una exploración por tomografía por emisión de positrones (PET) y una exploración por tomografía computarizada (TC) que se han realizado al mismo tiempo mediante el uso de la misma máquina.
- 15 En otra modalidad, la identificación del tumor puede realizarse mediante una ecografía, que es una prueba de imágenes que usa ondas sonoras de alta frecuencia para localizar un tumor dentro del cuerpo.
- 20 En más modalidades específicas, los diagnósticos complementarios que pueden usarse para ayudar a tratar a los pacientes, como una forma de medicina personalizada, pueden emplearse al identificar a un paciente que tiene un mutante de FLT3 que está codificado por un gen FLT3 que tiene una mutación ITD. En otra modalidad, el diagnóstico complementario que puede usarse para ayudar a tratar a los pacientes, como una forma de medicina personalizada, puede emplearse al identificar a un paciente que tiene un mutante de FLT3 oncogénico que está codificado por un gen FLT3 que tiene una mutación ITD y una mutación F691L resistente a fármacos. En otra modalidad, el diagnóstico complementario que puede usarse para ayudar a tratar a los pacientes, como una forma de medicina personalizada, puede emplearse al identificar a un paciente que tiene un mutante de FLT3 oncogénico que está codificado por un gen FLT3 que tiene una mutación ITD y una mutación D835Y resistente a fármaco. En otra modalidad, el diagnóstico complementario que puede usarse para ayudar a tratar a los pacientes, como una forma de medicina personalizada, puede emplearse al identificar a un paciente que tiene un mutante de FLT3 oncogénico que está codificado por un gen FLT3 que tiene una mutación ITD, una mutación F691L resistente a fármacos y una mutación D835Y resistente a fármaco.
- 25

X. Manipulación de FLT3, c-Kit y/o CSF1R

- 30 Las técnicas para la manipulación de ácidos nucleicos, tales como, por ejemplo, subclonación, sondas de marcaje (por ejemplo, marcaje de cebadores aleatorios al usar polimerasa de Klenow, traducción de mallas, amplificación), secuenciación, hibridación y similares están bien descritas en la literatura científica y de patentes, ver, por ejemplo, Sambrook, ed., Molecular Cloning: a Laboratory Manual (2da ed.), Vols. 1-3, Cold Spring Harbor Laboratory, (1989); Current Protocols in Molecular Biology, Ausubel, ed. John Wiley & Sons, Inc., New York (1997); Laboratory Techniques in Biochemistry and Molecular Biology: Hybridization With Nucleic Acid Probes, Part I. Theory and Nucleic Acid Preparation, Tijssen, ed. Elsevier, N.Y. (1993).
- 35
- 40 Las secuencias de ácidos nucleicos pueden amplificarse de acuerdo con que sea necesario para uso adicional al usar métodos de amplificación, tales como PCR, métodos isotérmicos, métodos de círculo rodante, etc., que se conocen bien por el experto en la técnica. Ver, por ejemplo, Saiki, "Amplification of Genomic DNA" en PCR Protocols, Innis y otros, Eds., Academic Press, San Diego, CA 1990, pp 13-20; Wharam y otros, Nucleic Acids Res. 2001 Jun 1; 29(11):E54-E54; Hafner y otros, Biotechniques 2001 Apr; 30(4):852-6, 858, 860 passim; Zhong y otros, Biotechniques 2001 Apr; 30(4):852-6, 858, 860 passim.
- 45 Los ácidos nucleicos, vectores, cápsides, polipéptidos y similares pueden analizarse y cuantificarse mediante cualquiera de los medios generales bien conocidos por los expertos en la técnica. Estos incluyen, por ejemplo, métodos bioquímicos analíticos tales como RMN, espectrofotometría, radiografía, electroforesis, electroforesis capilar, cromatografía líquida de alta resolución (HPLC), cromatografía en capa fina (TLC) y cromatografía de hiperdifusión, varios métodos inmunológicos, por ejemplo, reacciones de precipitación en gel o fluidos, inmunodifusión, inmunoelectroforesis, radioinmunoensayos (RIA), ensayos inmunoabsorbentes ligados a enzimas (ELISA), ensayos inmunofluorescentes, análisis Southern, análisis Northern, análisis de transferencia por puntos, electroforesis en gel (por ejemplo, SDS-PAGE), ácido nucleico o diana o métodos de amplificación de señal, marcaje radioactivo, recuento de centelleo y cromatografía de afinidad.
- 50
- 55 La obtención y la manipulación de ácidos nucleicos usados para practicar los métodos de la descripción puede realizarse al clonar a partir de muestras genómicas y, si se desea, seleccionar y reclonar insertos aislados o amplificados de, por ejemplo, clones genómicos o clones de ADNc. Las fuentes de ácido nucleico usadas en los métodos de la presente descripción incluyen bibliotecas genómicas o de ADNc contenidas en, por ejemplo, cromosomas artificiales de mamíferos (MAC), véase, por ejemplo, patentes de Estados Unidos núms. 5,721,118; 6,025,155; cromosomas artificiales humanos, véase, por ejemplo, Rosenfeld (1997) Nat. Genet. 15:333-335; cromosomas artificiales de levadura (YAC); cromosomas artificiales bacterianos (BAC); cromosomas artificiales PI, ver, por ejemplo, Woon (1998) Genomics 50: 306-316; vectores derivados de P1 (PAC), ver, por ejemplo, Kern (1997) Biotechniques 23:120-124; cósmidos, virus recombinantes, fagos o plásmidos.
- 60
- 65

Los ácidos nucleicos usados para practicar los métodos de la presente descripción pueden unirse operativamente a un promotor. Un promotor puede ser un motivo o una serie de secuencias de control de ácido nucleico que dirigen la transcripción de un ácido nucleico. Un promotor puede incluir secuencias de ácido nucleico necesarias cerca del sitio de inicio de la transcripción, como, en el caso de un promotor de tipo polimerasa II, un elemento TATA. Un promotor

5 también incluye opcionalmente elementos potenciadores o represores distales que pueden ubicarse hasta varios miles de pares de bases desde el sitio de inicio de la transcripción. Un promotor "constitutivo" es un promotor que está activo en la mayoría de las condiciones ambientales y de desarrollo. Un promotor "inducible" es un promotor que se encuentra bajo regulación ambiental o de desarrollo. Un promotor "específico de tejido" está activo en determinados tipos de tejido de un organismo, pero no en otros tipos de tejido del mismo organismo. El término 10 "unido operativamente" se refiere a un enlace funcional entre una secuencia de control de la expresión de ácidos nucleicos (como un promotor o una matriz de sitios de unión de factores de transcripción) y una segunda secuencia de ácidos nucleicos, en donde la secuencia de control de la expresión dirige la transcripción del ácido nucleico correspondiente a la segunda secuencia.

15 Los ácidos nucleicos usados para practicar los métodos de la presente descripción también pueden proporcionarse en vectores de expresión y vehículos de clonación, por ejemplo, secuencias que codifican los polipéptidos usados para practicar los métodos de la presente descripción. Los vectores de expresión y los vehículos de clonación usados para practicar los métodos de la presente descripción pueden comprender partículas virales, baculovirus, 20 fagos, plásmidos, fagémidos, cósmidos, fósmidos, cromosomas artificiales bacterianos, ADN viral (por ejemplo, vaccinia, adenovirus, virus de la viruela fétida, seudorrabia y derivados de SV40), cromosomas artificiales basados en P1, plásmidos de levadura, cromosomas artificiales de levadura y cualquier otro vector específico para huéspedes específicos de interés (como bacilos, *Aspergillus* y levaduras). Los vectores usados para practicar los 25 métodos de la presente descripción pueden incluir secuencias de ADN cromosómicas, no cromosómicas y sintéticas. Los expertos en la técnica conocen un gran número de vectores adecuados y están disponibles comercialmente.

30 Los ácidos nucleicos usados para practicar los métodos de la presente descripción pueden clonarse, si se desea, en cualquiera de una variedad de vectores al usar métodos biológicos moleculares rutinarios; se describen métodos para clonar ácidos nucleicos amplificados *in vitro*, por ejemplo, patente de Estados Unidos núm. 5,426,039. Para facilitar la clonación de secuencias amplificadas, los sitios de enzimas de restricción pueden "construirse" en un par 35 de cebadores de PCR. Los vectores pueden introducirse en un genoma o en el citoplasma o el núcleo de una célula y expresarse mediante una variedad de técnicas convencionales, bien descritas en la literatura científica y de patentes. Ver, por ejemplo, Roberts (1987) *Nature* 328:731; Schneider (1995) *Protein Expr. Purif.* 6435: 10; Sambrook, Tijsen o Ausubel. Los vectores pueden aislarse de fuentes naturales, obtenerse de fuentes tales como 40 bibliotecas ATCC o GenBank, o prepararse mediante métodos sintéticos o recombinantes. Por ejemplo, los ácidos nucleicos usados para practicar los métodos de la presente descripción pueden expresarse en casetes de expresión, vectores o virus que se expresan de manera estable o transitoria en células (por ejemplo, sistemas de expresión episomal). Los marcadores de selección pueden incorporarse en casetes de expresión y vectores para conferir un fenotipo seleccionable en células y secuencias transformadas. Por ejemplo, los marcadores de selección pueden codificar el mantenimiento y la replicación episomal de manera que no se requiera la integración en el genoma del huésped.

45 En un aspecto, los ácidos nucleicos usados para practicar los métodos de la presente descripción se administran *in vivo* para la expresión *in situ* de los péptidos o polipéptidos usados para practicar los métodos de la descripción. Los ácidos nucleicos pueden administrarse como "ADN desnudo" (ver, por ejemplo, patente de Estados Unidos núm. 5,580,859) o en la forma de un vector de expresión, por ejemplo, un virus recombinante. Los ácidos nucleicos 50 pueden administrarse por cualquier vía, que incluye peri o intratumoralmente, como se describe a continuación. Los vectores administrados *in vivo* pueden derivar de genomas virales, que incluyen virus de ADN y ARN con o sin envoltura modificados recombinantemente, que se seleccionan de baculoviridiae, parvoviridiae, picornaviridiae, herpesviridiae, poxviridae, adenoviridae o picornnaviridiae. También pueden emplearse vectores químéricos que aprovechan los méritos ventajosos de cada una de las propiedades del vector parental (véase, por ejemplo, Feng 55 (1997) *Nature Biotechnology* 15:866-870). Dichos genomas virales pueden modificarse mediante técnicas de ADN recombinante para incluir los ácidos nucleicos usados para practicar los métodos de la presente descripción; y se puede diseñar adicionalmente para que sea deficiente en replicación, replicación condicional o competente en replicación. En aspectos alternativos, los vectores se derivan del adenovirus (por ejemplo, vectores incompetentes para la replicación derivados del genoma del adenovirus humano, véase, por ejemplo, patentes de Estados Unidos núms. 6,096,718; 6,110,458; 6,113,913; 5,631,236); genomas adenoasociados virales y retrovirales. Los vectores 60 retrovirales pueden incluir los basados en el virus de la leucemia murina (MuLV), el virus de la leucemia del mono gibón (GaLV), el virus de la inmunodeficiencia de simios (SIV), el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y las combinaciones de estos; ver, por ejemplo, patentes de Estados Unidos núms. 6,117,681; 6,107,478; 5,658,775; 5,449,614; Buchscher (1992) *J. Virol.* 66:2731-2739; Johann (1992) *J. Virol.* 66:1635-1640). Los vectores basados en virus adenoasociados (AAV) pueden usarse para transducir células con ácidos nucleicos diana, por ejemplo, en la producción *in vitro* de ácidos nucleicos y péptidos, y en procedimientos de terapia génica *in vivo* y *ex vivo*; ver, por ejemplo, patentes de Estados Unidos núms. 6,110,456; 5,474,935; Okada (1996) *Gene Ther.* 3:957-964.

- La presente descripción también se refiere al uso de proteínas de fusión y ácidos nucleicos que las codifican. Un polipéptido usado para practicar los métodos de la presente descripción puede fusionarse con un péptido o polipéptido heterólogo, tal como péptidos de identificación de extremo N que imparten características deseadas, tales como mayor estabilidad o purificación simplificada. Los péptidos y polipéptidos usados para practicar los métodos de la presente descripción también pueden sintetizarse y expresarse como proteínas de fusión con uno o más dominios adicionales enlazados a ellos para, por ejemplo, producir un péptido más inmunogénico, para aislar más fácilmente un péptido sintetizado recombinantemente, para identificar y aislar anticuerpos y linfocitos B que expresan anticuerpos, y similares. Los dominios que facilitan la detección y la purificación incluyen, por ejemplo, péptidos quelantes de metales como los tractos de polihistidina y módulos de histidina-triptófano que permiten la purificación de metales inmovilizados, dominios de proteína A que permiten la purificación de inmunoglobulina inmovilizada y el dominio usado en el sistema de purificación por afinidad/extensión FFLAGS (Immunex Corp, Seattle WA). La inclusión de secuencias enlazadoras escindibles, tales como Factor Xa o enterokinasa (Invitrogen, San Diego CA) entre un dominio de purificación y el péptido o polipéptido que comprende el motivo para facilitar la purificación. Por ejemplo, un vector de expresión puede incluir una secuencia de ácido nucleico que codifica un epítopo unida a seis residuos de histidina seguida de una tiorredoxina y un sitio de escisión de enterokinasa (ver por ejemplo, Williams (1995) Biochemistry 34:1787-1797; Dobeli (1998) Protein Expr. Purif. 12:404-414). Los residuos de histidina facilitan la detección y la purificación, mientras que el sitio de escisión de la enterokinasa proporciona un medio para purificar el epítopo del resto de la proteína de fusión. En un aspecto, un ácido nucleico que codifica un polipéptido usado para practicar los métodos de la presente descripción se ensambla en la fase apropiada con una secuencia líder capaz de dirigir la secreción del polipéptido traducido o el fragmento de este. La tecnología perteneciente a los vectores que codifican proteínas de fusión y la aplicación de proteínas de fusión están bien descritas en la literatura científica y de patentes, ver, por ejemplo, Kroll (1993) DNA Cell. Biol. 12:441-53.
- Los ácidos nucleicos y polipéptidos usados para practicar los métodos de la presente descripción pueden unirse a un soporte sólido, por ejemplo, para su uso en métodos de detección y diagnóstico. Los soportes sólidos pueden incluir, por ejemplo, membranas (por ejemplo, nitrocelulosa o nailon), una placa de microtitulación (por ejemplo, PVC, polipropileno o poliestireno), un tubo de ensayo (vidrio o plástico), una varilla (por ejemplo, vidrio, PVC, polipropileno, poliestireno, látex y similares), un tubo de microcentrifuga o una perla de vidrio, sílice, plástico, metal o polímero u otro sustrato, como papel. Un soporte sólido usa una columna que comprende un metal (por ejemplo, cobalto o níquel) que se une con especificidad a una cola de histidina diseñada sobre un péptido.
- La adhesión de moléculas a un soporte sólido puede ser directa (es decir, la molécula contacta con el soporte sólido) o indirecta (un "enlazador" está unido al soporte y la molécula de interés se une a este enlazador). Las moléculas pueden inmovilizarse covalentemente (por ejemplo, al usar grupos tiol reactivos individuales de residuos de cisteína (ver, por ejemplo, Colliuod (1993) Bioconjugate Chem. 4:528-536) o no covalentemente pero específicamente (por ejemplo, a través de anticuerpos inmovilizados (ver, por ejemplo, Schuhmann (1991) Adv. Mater. 3:388-391; Lu (1995) Anal. Chem. 67:83-87; el sistema biotina/estreptavidina (ver, por ejemplo, Iwane (1997) Biophys. Biochem. Res. Comm. 230:76-80); quelante metálico, por ejemplo, películas de Langmuir-Blodgett (ver, por ejemplo, Ng (1995) Langmuir 11:4048-55); monocapas autoensambladas por quelante metálico (ver, por ejemplo, Sigal (1996) Anal. Chem. 68: 490-497) para la unión de fusiones de polihistidina).
- La unión indirecta puede lograrse al usar una variedad de enlazadores que están disponibles comercialmente. Los extremos reactivos pueden ser cualquiera de una variedad de funcionalidades que incluyen, pero no se limitan a: extremos que reaccionan con amino, tales como ésteres activos de N-hidroxisuccinimida (NHS), imidoésteres, 45 aldehídos, epóxidos, haluros de sulfonilo, isocianato, isiocianato y haluros de nitroarilo; y extremos que reaccionan con tiol, tales como piridil disulfuros, maleimidas, tioftalimidas y halógenos activos. Los reactivos de reticulación heterobifuncionales tienen dos extremos reactivos diferentes, por ejemplo, un extremo reactivo con amino y un extremo reactivo con tiol, mientras que los reactivos homobifuncionales tienen dos extremos reactivos similares, por ejemplo, bismaleimidohexano (BMH) que permite la reticulación de compuestos que contienen sulfidrilo. El espaciador puede tener una longitud variable y ser alifático o aromático. Los ejemplos de reactivos de reticulación homobifuncionales disponibles comercialmente incluyen, pero no se limitan a, los imidoésteres, tales como diclorhidrato de adipimidato de dimetilo (DMA); diclorhidrato de pimelimidato de dimetilo (DMP); y diclorhidrato de suberimidato de dimetilo (DMS). Los reactivos heterobifuncionales incluyen agentes de acoplamiento de ésteres activos halógeno-NHS activos disponibles comercialmente, tales como bromoacetato de N-succinimidilo y (4-yodoacetil)aminobenzoato de N-succinimidilo (SIAB) y los derivados de sulfosuccinimidilo, tales como (4-yodoacetil)aminobenzoato de sulfosuccinimidilo (Pierce). Otro grupo de agentes de acoplamiento son los agentes heterobifuncionales y escindibles con tiol, tales como 3-(2-pirididito)propionato de N-succinimidilo (SPDP) (Pierce Chemicals, Rockford, IL).
- También pueden usarse anticuerpos para unir polipéptidos y péptidos usados para practicar los métodos de la presente descripción a un soporte sólido. Esto puede hacerse directamente al unir anticuerpos específicos de péptidos a la columna o puede hacerse al generar quimeras de proteínas de fusión que comprenden péptidos que contienen motivos unidos a, por ejemplo, un epítopo conocido (por ejemplo, un marcador (por ejemplo, FLAG, myc) o un secuencia de dominio constante de inmunoglobulina apropiada (una "inmunoadhesina", ver, por ejemplo, Capon (1989) Nature 377:525-531 (1989)).

Los ácidos nucleicos o polipéptidos usados para practicar los métodos de la presente descripción pueden inmovilizarse o aplicarse a una matriz. Las matrices pueden usarse para rastrear o monitorear bibliotecas de composiciones (por ejemplo, moléculas pequeñas, anticuerpos, ácidos nucleicos, etc.) por su capacidad para unirse o modular la actividad de un ácido nucleico o un polipéptido usado para practicar los métodos de la presente descripción. Por ejemplo, en un aspecto de la descripción, un parámetro monitorizado es la expresión de la transcripción de un gen que comprende un ácido nucleico usado para practicar los métodos de la presente descripción. Una o más, o todas las transcripciones de una célula pueden medirse por hibridación de una muestra que comprende las transcripciones de la célula, o ácidos nucleicos representativos o complementarios de las transcripciones de una célula, por hibridación con ácidos nucleicos inmovilizados en una matriz, o "biochip". Mediante el uso de una "matriz" de ácidos nucleicos en un microchip, algunas o todas las transcripciones de una célula pueden cuantificarse simultáneamente. Alternativamente, también pueden usarse matrices que comprenden el ácido nucleico genómico para determinar el genotipo de una cepa de nueva ingeniería obtenida mediante los métodos de la presente descripción. También pueden usarse matrices de polipéptidos para cuantificar simultáneamente una pluralidad de proteínas.

Los términos "matriz" o "micromatriz" o "biochip" o "chip" como se usan en la presente descripción son una pluralidad de elementos diana, cada elemento diana comprende una cantidad definida de uno o más polipéptidos (que incluyen anticuerpos) o ácidos nucleicos inmovilizados en un área de una superficie de sustrato. Al poner en práctica los métodos de la presente descripción, puede incorporarse en su totalidad o en parte cualquier matriz y/o método conocido de fabricación y uso de matrices, o variaciones de estos, como se describe, por ejemplo, en las patentes de Estados Unidos núms. 6,277,628; 6,277,489; 6,261,776; 6,258,606; 6,054,270; 6,048,695; 6,045,996; 6,022,963; 6,013,440; 5,965,452; 5,959,098; 5,856,174; 5,830,645; 5,770,456; 5,632,957; 5,556,752; 5,143,854; 5,807,522; 5,800,992; 5,744,305; 5,700,637; 5,556,752; 5,434,049; ver también, por ejemplo, los documentos núms. WO 99/51773; WO 99/09217; WO 97/46313; WO 96/17958; ver también, por ejemplo, Johnston (1998) Curr. Biol. 8:R171-R174; Schummer (1997) Biotechniques 23:1087-1092; Kern (1997) Biotechniques 23:120-124; Solinas-Toldo (1997) Genes, Chromosomes & Cancer 20:399-407; Bowtell (1999) Nature Genetics Supp. 21:25-32. Ver también publicado las solicitudes de patente de Estados Unidos núm. 20010018642; 20010019827; 20010016322; 20010014449; 20010014448; 20010012537; 20010008765.

Células huésped y células transformadas

La presente descripción también proporciona una célula transformada que comprende una secuencia de ácido nucleico usada para practicar los métodos de la presente descripción, por ejemplo, una secuencia que codifica un polipéptido usado para practicar los métodos de la presente descripción, o un vector usado para practicar los métodos de la presente descripción. La célula huésped puede ser cualquiera de las células huésped familiares para los expertos en la técnica, que incluye las células procariotas, células eucariotas, tales como células bacterianas, células fúngicas, células de levadura, células de mamíferos, células de insectos o células vegetales. Las células bacterianas ilustrativas incluyen *E. coli*, *Streptomyces*, *Bacillus subtilis*, *Salmonella typhimurium* y varias especies dentro de los géneros *Pseudomonas*, *Streptomyces* y *Staphylococcus*. Las células de insectos ilustrativas incluyen *Drosophila S2* y *Spodoptera Sf9*. Las células animales ilustrativas incluyen CHO, COS o melanoma de Bowes o cualquier línea celular humana o de ratón. La selección de un huésped apropiado está dentro de las capacidades de los expertos en la técnica.

Los vectores pueden introducirse en las células huésped al usar cualquiera de una variedad de técnicas, que incluyen transformación, transfección, transducción, infección viral, pistolas de genes o transferencia de genes mediada por Ti. Los métodos particulares incluyen transfección con fosfato cálcico, transfección mediada por DEAE-Dextrano, lipofección o electroporación.

Las células huésped manipuladas pueden cultivarse en medios de nutrientes convencionales modificados de acuerdo como sea apropiado para activar promotores, seleccionar transformantes o amplificar los genes usados para practicar los métodos de la presente descripción. Después de la transformación de una cepa huésped adecuada y el crecimiento de la cepa huésped a una densidad celular apropiada, el promotor seleccionado puede inducirse por medios apropiados (por ejemplo, cambio de temperatura o inducción química) y las células pueden cultivarse durante un período adicional para permitirles producir el polipéptido deseado o un fragmento de este.

Las células pueden recolectarse por centrifugación, romperse por medios físicos o químicos, y el extracto crudo resultante se retiene para una purificación adicional. Las células microbianas empleadas para la expresión de proteínas pueden romperse mediante cualquier método conveniente, que incluye ciclos de congelación-descongelación, sonicación, alteración mecánica o uso de agentes de lisis celular. Dichos métodos se conocen bien por los expertos en la técnica. El polipéptido o fragmento expresado puede recuperarse y purificarse a partir de cultivos de células recombinantes mediante métodos que incluyen la precipitación con sulfato de amonio o etanol, extracción con ácido, cromatografía de intercambio aniónico o catiónico, cromatografía de fosfocelulosa, cromatografía de interacción hidrófoba, cromatografía de afinidad, cromatografía de hidroxiapatita y cromatografía de lectina. Las etapas de replegamiento de proteínas pueden usarse, de acuerdo como sea necesario, para completar la configuración del polipéptido. Si se desea, puede emplearse cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) para las etapas finales de purificación.

También pueden emplearse varios sistemas de cultivo de células de mamífero para expresar proteína recombinante. Los ejemplos de sistemas de expresión de mamíferos incluyen las líneas COS-7 de fibroblastos de riñón de mono y otras líneas celulares capaces de expresar proteínas a partir de un vector compatible, tales como las líneas celulares C127, 3T3, CHO, HeLa y BHK.

5 Los constructos en las células huésped pueden usarse de una manera convencional para producir el producto génico codificado por la secuencia recombinante. En dependencia del huésped empleado en un procedimiento de producción recombinante, los polipéptidos producidos por las células huésped que contienen el vector pueden estar glicosilados o no glicosilados. Los polipéptidos usados para practicar los métodos de la presente descripción pueden incluir o no también un residuo de aminoácido de metionina inicial.

10 También pueden emplearse sistemas de traducción sin células para producir un polipéptido usado para practicar los métodos de la presente descripción. Los sistemas de traducción libres de células pueden usar ARNm transcritos a partir de un constructo de ADN que comprende un promotor unido operativamente a un ácido nucleico que codifica el polipéptido o fragmento de este. En algunos aspectos, el constructo de ADN puede linealizarse antes de realizar una reacción de transcripción *in vitro*. El ARNm transcrto se incuba luego con un extracto de traducción libre de células apropiado, tal como un extracto de reticulocitos de conejo, para producir el polipéptido deseado o fragmento de este.

15 20 Los vectores de expresión pueden contener uno o más genes marcadores seleccionables para proporcionar un rasgo fenotípico para la selección de células huésped transformadas como la dihidrofolato reductasa o la resistencia a la neomicina para el cultivo de células eucariotas, o como la resistencia a la tetraciclina o ampicilina en *E. coli*.

25 30 35 Para la expresión transitoria en células de mamífero, puede incorporarse ADNc que codifica un polipéptido de interés en un vector de expresión de mamífero, por ejemplo pcDNA1, que está disponible comercialmente en Invitrogen Corporation (San Diego, CA, Estados Unidos; Núm. de catálogo V490-20). Se trata de un vector plásmido multifuncional de 4,2 kb diseñado para la expresión de ADNc en sistemas eucariotas y el análisis de ADNc en procariotas; en el vector se incorporan el promotor y potenciador de CMV, el segmento de empalme y la señal de poliadenilación, un origen de replicación del virus SV40 y Polyoma, y el origen M13 para rescatar ADN monocatenario para la secuenciación y mutagénesis, los promotores de ARN Sp6 y T7 para la producción de transcripciones de ARN sentido y antisentido y un origen de plásmido de alta copia similar a Col E1. Un polienlazador se localiza apropiadamente secuencia abajo del promotor CMV (y 3' del promotor T7).

40 45 50 55 60 65 66 El inserto de ADNc puede liberarse primero del fagémido anterior incorporado en los sitios de restricción apropiados en el polienlazador pcDNA1. Puede realizarse la secuenciación a través de las uniones para confirmar la orientación adecuada del inserto en pcDNA1. A continuación, el plásmido resultante puede introducirse para expresión transitoria en una célula huésped de mamífero seleccionada, por ejemplo, las células de tipo fibroblasto derivadas de mono del linaje COS-1 (disponibles en American Type Culture Collection, Rockville, Maryland como ATCC CRL 1650).

Para la expresión transitoria del ADN que codifica la proteína, por ejemplo, las células COS-1 pueden transfectarse con aproximadamente 8 µg de ADN por 10^6 células COS, por transfección de ADN mediada por DEAE y se trataron con cloroquina de acuerdo con los procedimientos descritos por Sambrook y otros, Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 1989, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor NY, págs. 16.30-16.37. Un método ilustrativo es el siguiente. Brevemente, las células COS-1 se cultivan en placa a una densidad de 5×10^6 células/placa y luego se cultivan durante 24 horas en medio DMEM/F12 complementado con FBS. Luego se retira el medio y las células se lavan en PBS y luego en el medio. A continuación, se aplica una solución de transfección que contiene DEAE dextrano (0,4 mg/ml), cloroquina 100 µM, NuSerum al 10 %, ADN (0,4 mg/ml) en medio DMEM/F12 sobre las células en un volumen de 10 ml. Despues de la incubación durante 3 horas a 37 °C, las células se lavan en PBS y el medio como se acaba de describir y luego se someten a choque durante 1 minuto con DMSO al 10 % en medio DMEM/F12. Las células se dejan crecer durante 2-3 días en el medio complementado con FBS al 10 %, y al final de la incubación, las placas se colocan en hielo, se lavan con PBS enfriado con hielo y luego se retiran mediante raspado. A continuación, las células se recogen mediante centrifugación a 1000 rpm durante 10 minutos y el sedimento celular se congela en nitrógeno líquido, para su uso posterior en la expresión de proteínas. El análisis de transferencia Northern de una alícuota descongelada de células congeladas puede usarse para confirmar la expresión del ADNc que codifica el receptor en las células almacenadas.

De manera similar, también pueden prepararse líneas celulares transfectadas de manera estable, por ejemplo, al usar dos tipos de células diferentes como huésped: CHO K1 y CHO Pro5. Para construir estas líneas celulares, puede incorporarse ADNc que codifica la proteína relevante en el vector de expresión de mamífero pRC/CMV (Invitrogen), que permite una expresión estable. La inserción en este sitio coloca el ADNc bajo el control de expresión del promotor del citomegalovirus y secuencia arriba del sitio de poliadenilación y terminador del gen de la hormona del crecimiento bovino, y en un vector control que comprende el gen de resistencia a la neomicina (impulsado por el promotor temprano de SV40) como marcador seleccionable.

Un protocolo ilustrativo para introducir plásmidos construidos como se describe anteriormente es el siguiente. Las células CHO huésped se siembran primero a una densidad de 5×10^5 en 10 % de medio MEM complementado con FBS. Después del crecimiento durante 24 horas, se añade medio fresco a las placas y tres horas más tarde, las células se transfectan al usar el procedimiento de coprecipitación de ADN-fosfato de calcio (Sambrook y otros, arriba). Brevemente, se mezclan 3 µg de ADN y se incuban con una solución amortiguada de calcio durante 10 minutos a temperatura ambiente. Se añade un volumen igual de solución amortiguada de fosfato y la suspensión se incuba durante 15 minutos a temperatura ambiente. A continuación, la suspensión incubada se aplica a las células durante 4 horas, se retira y las células se someten a choque con medio que contiene glicerol al 15 %. Tres minutos más tarde, las células se lavan con el medio y se incuban durante 24 horas en condiciones normales de crecimiento. Las células resistentes a la neomicina se seleccionan en medio alfa-MEM complementado con FBS al 10 % que contiene G418 (1 mg/ml). Las colonias individuales de células resistentes a G418 se aíslan aproximadamente 2-3 semanas después, se seleccionan clonalmente y luego se propagan con fines de ensayo.

Ejemplos

Los ejemplos siguientes representan el procedimiento sintético general para los compuestos descritos en la presente descripción. La síntesis de los compuestos descritos en la presente descripción no está limitada por estos ejemplos y esquemas. Un experto en la técnica sabrá que pueden usarse otros procedimientos para sintetizar los compuestos descritos en la presente descripción, y que los procedimientos descritos en los ejemplos y esquemas son solo uno de tales procedimientos. En las descripciones siguientes, un experto en la técnica reconocerá que las condiciones de reacción específicas, los reactivos añadidos, los disolventes y las temperaturas de reacción pueden modificarse para la síntesis de compuestos específicos que caen dentro del alcance de esta descripción. A menos que se especifique lo contrario, los compuestos intermediarios en los ejemplos a continuación, que no contienen una descripción de cómo se fabrican, están disponibles comercialmente para un experto en la técnica, o pueden sintetizarse por el experto en la técnica al usar las moléculas precursoras y sintéticas disponibles comercialmente y los métodos conocidos en la técnica.

Los ejemplos pretenden ser ilustrativos y no son limitantes o restrictivos del alcance de la descripción.

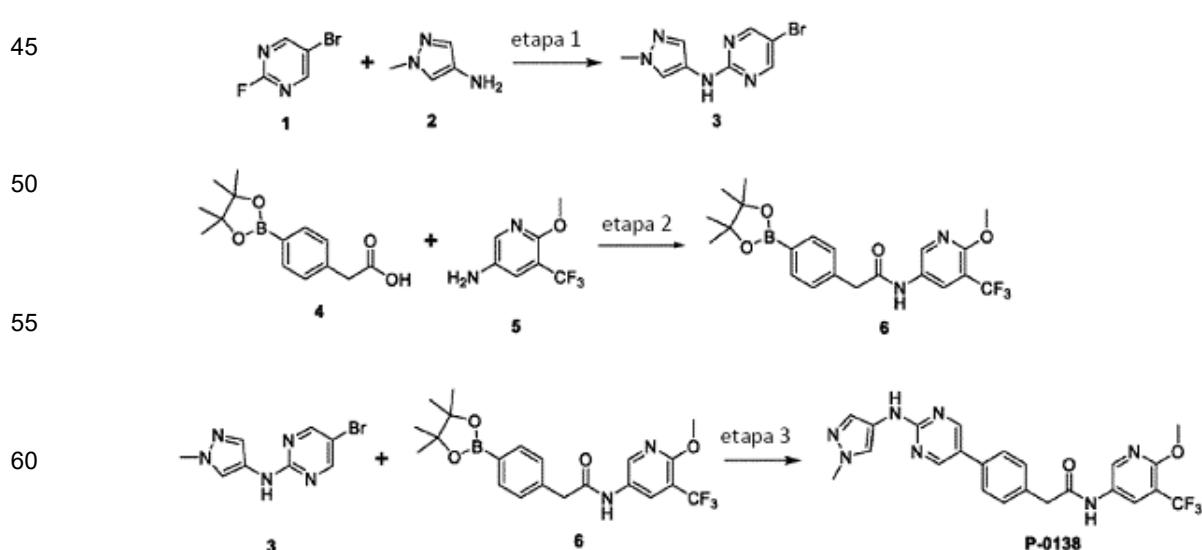
Ejemplos sintéticos

Abreviaturas y acrónimos estándar de acuerdo como se definen en J. Org. Chem. 2007 72 (1): 23A-24A se usan en la presente descripción. Otras abreviaturas y acrónimos usados en la presente descripción se describen anteriormente.

Ejemplo 1

El compuesto P-0138 se prepara en tres etapas a partir de 5-bromo-2-fluoro-pirimidina 1, 1-metilpirazol-4-amina 2, ácido 2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]acético 4 y 6-metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-amina 5 como se muestra en el Esquema 1.

Esquema 1



Etapa 1 — Preparación de 5-bromo-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-amina, 3: A 1-metilpirazol-4-amina (2, 2,43 g, 25,0 mmol), 5-bromo-2-fluoro-pirimidina (**1**, 5,31 g, 30,0 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (9,69 g, 75,0 mmol) se añadió dimetilsulfóxido (12,5 ml). El matraz de reacción se colocó bajo nitrógeno gaseoso y se dejó agitar a 120 °C durante 19 horas. La solución pardusca se diluyó con agua (200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (5 × 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 × 100 ml) y cloruro de sodio 5 M (1 × 100 ml) y la capa acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo (1 × 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida y el producto se trituró con éter dietílico (1 × 100 ml). El precipitado se recogió mediante filtración al vacío y se lavó con éter dietílico (1 × 100 ml), que proporciona 5,58 g del compuesto **3** como un sólido amarillo. MS ESI [M+H]⁺ = 254,05. El filtrado de color naranja parduzco se evaporó y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna de gel de sílice mediante la elución con metanol al 0-10 % en diclorometano. Esto proporcionó 762 mg adicionales de compuesto **3**. MS ESI [M+H]⁺ = 254,05.

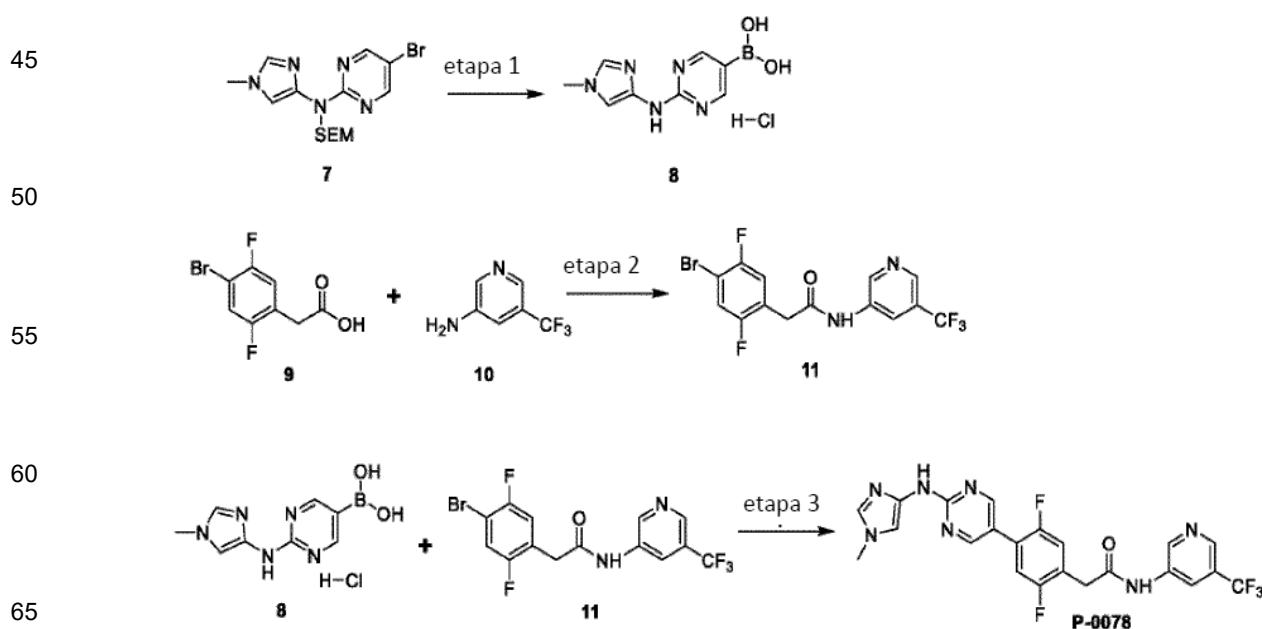
15 Etapa 2 — Preparación de N-[6-metoxi-5-(trifluorometil)-3-piridil]-2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]acetamida, 6: A una mezcla de ácido 2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil] acético (4, 2,02 g, 7,71 mmol), 6-metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-amina (5, 1,48 g, 7,70 mmol) y piridina (1,83 g, 23,1 mmol) en acetato de etilo (80 ml) se añadió lentamente anhídrido propilfosfónico (50 % en peso de solución en acetato de etilo, 9,1 ml, 15,4 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 3 horas. La reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con cloruro de amonio acuoso saturado, agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 3,10 g (92 % de rendimiento) del compuesto 6, que se usó para la siguiente etapa sin purificación. MS ESI [M+H]⁺ = 437,25.

25 Etapa 3 — Preparación de N-[6-metoxi-5-(trifluorometil)-3-piridil]-2-[4-[2-[(1-metilpirazol-4-il)amino]pirimidin-5-il]fenil]acetamida, P-0138: Una mezcla de 5-bromo-N-(1-metilpirazol-4-il)pirimidin-2-amina (3, 152 mg, 0,598 mmol), N-[6-metoxi-5-(trifluorometil)-3-piridil]-2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]acetamida (6, 314 mg, 0,720 mmol) y el complejo de diclorometano de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (44 mg, 0,054 mmol) en dioxano (6 ml) se purgó con gas nitrógeno, seguido de la adición de carbonato de potasio acuoso 2,5 M (0,72 ml). La mezcla se dejó agitar a 90 °C durante 3 horas. La reacción se diluyó con acetato de etilo y se secó sobre sulfato de magnesio anhídrico, se filtró y se concentró en una atmósfera reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna de gel de sílice mediante la elución con metanol al 5 % en acetato de etilo, seguido de trituración con acetonitrilo para proporcionar el compuesto P-0138. MS ESI [M+H⁺]⁺ = 484,30.

Ejemplo 2

35 El compuesto P-0078 se prepara en 3 etapas a partir de 5-bromo-N-(1-metilimidazol-4-il)-N-(2-trimetilsililetoximetil)pirimidina-2-amina 7 (preparado a partir del compuesto 12 mediante el uso de condiciones de protección estándar de SEM), ácido 2-(4-bromo-2,5-difluoro-fenil)acético 9 y 5-(trifluorometil)piridin-3-amina 10 como se muestra en el Esquema 2.

Esguema 2



Etapa 1 — Preparación de clorhidrato de ácido (2-((1-metil-1H-imidazol-4-il)amino)pirimidin-5-il)borónico, 8: A un recipiente a presión seco de 50 ml equipado con una barra de agitación magnética se añadió 5-bromo-N-(1-metilimidazol-4-il)-N-(2-trimetilsililetoximetil)pirimidin-2-amina (7, 2,69 g, 7,00 mmol), bis(pinacolato)diboro (3,56 g, 14,0 mmol), complejo de diclorometano de [1,1Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (572 mg, 0,700 mmol), acetato de potasio (3,44 g, 35,1 mmol) y 1,4-dioxano anhídrico (21,0 ml). El recipiente de reacción se colocó bajo nitrógeno gaseoso, se selló y se dejó agitar a 100 °C durante 15 horas. La solución marrón opaca resultante se filtró y se diluyó con acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con agua, cloruro de sodio acuoso 5 M y se secó sobre sulfato de sodio anhídrico. El agente de secado se eliminó por filtración y el filtrado se concentró en una atmósfera reducida para proporcionar un aceite viscoso que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna de gel de sílice de fase inversa mediante la elución con acetonitrilo al 0-100 % en agua con ácido fórmico al 0,1 %. Esto proporcionó 1,51 g de una mezcla de productos desprotegidos y protegidos con SEM. Este material se trató con HCl 4 M en dioxano (10 ml) y se dejó agitar a temperatura ambiente durante 4 horas para formar un precipitado. El sólido se recogió mediante filtración para proporcionar 1,23 g (50 % de rendimiento) del compuesto 8. MS ESI $[M+H^+]^+$ = 220,15.

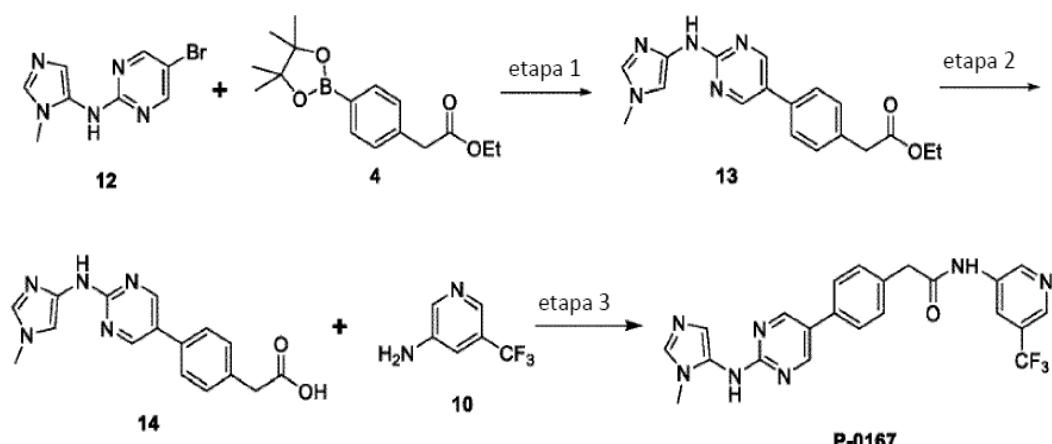
Etapa 2 — Preparación de 2-(4-bromo-2,5-difluorofenil)-N-[5-(trifluorometil)-3-piridil]acetamida, 11: A una mezcla de ácido 2-(4-bromo-2,5-difluorofenil)acético (9, 2,16 g, 8,60 mmol), 5-(trifluorometil)piridin-3-amina (10, 1,39 g, 8,57 mmol) y piridina (2,09 ml, 25,8 mmol) en acetato de etilo (85 ml) se añadió lentamente anhídrido propilfosfónico (solución al 50 % en peso en acetato de etilo, 10,1 ml, 17,2 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 3 horas. La reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con cloruro de amonio acuoso saturado, agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhídrico, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 3,29 g (97 % de rendimiento) del compuesto 11 que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS ESI $[M+H^+]^+$ = 397,05.

Etapa 3 — Preparación de 2-(2,5-difluoro-4-(2-((1-metil-1H-imidazol-4-il)amino)pirimidin-5-il)fenil)-N-(5-(trifluorometil)piridin-3-il)acetamida, P-0078: A un vial de 5 ml apto para microondas que contenía una barra de agitación magnética se añadió 2-(4-bromo-2,5-difluorofenil)-N-[5-(trifluorometil)-3-piridil]acetamida (11, 195 mg, 0,494 mmol), clorhidrato de ácido[2-[(1-metilimidazol-4-il)amino]pirimidin-5-il]borónico (8, 133 mg, 0,521 mmol), complejo de diclorometano de [1,1Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (41 mg, 0,050 mmol), carbonato de potasio acuoso 2,0 M (1,2 ml) y acetonitrilo anhídrico (5 ml). El vial de reacción se colocó bajo nitrógeno, se selló y se calentó a 120 °C en un reactor de microondas durante 2 horas. La solución de color marrón oscuro resultante se añadió a acetato de etilo y se lavó con agua y cloruro de sodio acuoso 5 M. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhídrico, se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna de gel de sílice mediante la elución con metanol al 0-15 % en diclorometano para proporcionar el compuesto P-0078. MS ESI $[M+H^+]^+$ = 490,30.

Ejemplo 3

El compuesto P-0167 se prepara en 3 etapas a partir de 5-bromo-N-(1-metilimidazol-4-il)pirimidin-2-amina 12 (preparado de manera análoga al compuesto 3 en el esquema 1 mediante el uso de 1-metil-1H-imidazol-4-amina en lugar de 1-metilpirazol-4-amina), 2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]acetato de etilo 4 y 5-(trifluorometil)piridin-3-amina 10 como se muestra en el Esquema 3.

Esquema 3



Etapa 1 — Preparación de 2-[4-(2-((1-metil-1H-imidazol-4-il)amino)pirimidin-5-il)fenil]acetato de etilo, 13: A un matraz de fondo redondo de 500 ml se añadió 5-bromo-N-(1-metilimidazol-4-il)pirimidin-2-amina (12, 2,00 g, 7,87 mmol) seguido de THF (100 ml). Se dejó que el sólido se disolviera y a la solución resultante se le añadió 2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]acetato de etilo (4, 2,40 g, 8,27 mmol) seguido de carbonato de potasio acuoso 1 M (50 ml). La mezcla se desgasificó y se purgó con nitrógeno. Después, a la mezcla se le añadió complejo de diclorometano de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (0,62 g, 0,76 mmol) y la reacción se dejó en agitación a 70 °C durante 4 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se filtró a través de celite, se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El disolvente se eliminó a presión reducida en presencia de sílice y el material crudo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna de gel de sílice mediante la elución con acetato de etilo al 0-50 % en hexano para proporcionar 750 mg del compuesto 13.

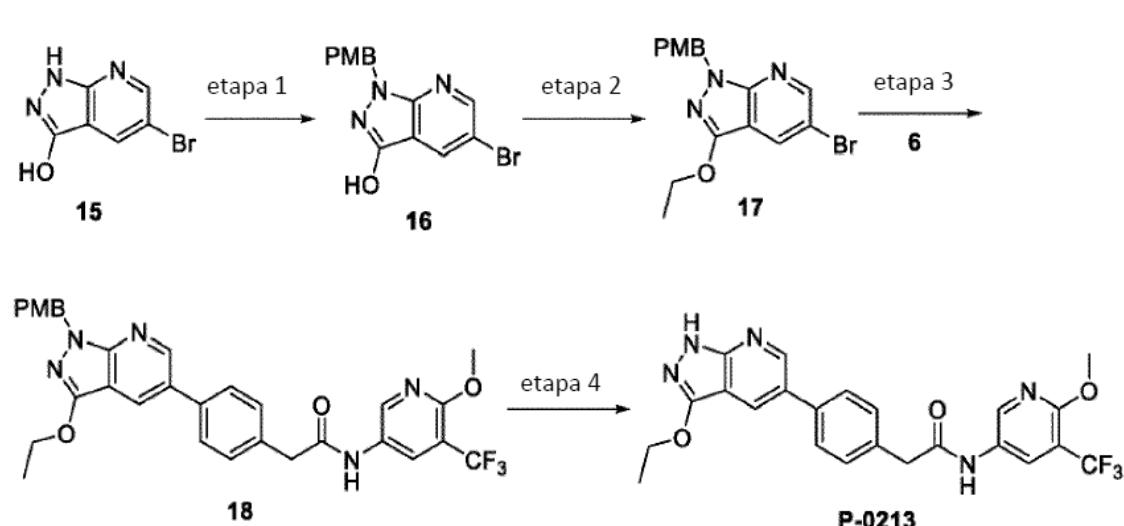
Etapa 2 — Preparación de ácido 2-(4-(2-((1-metil-1H-imidazol-4-il)amino)pirimidin-5-il)fenil)acético, 14: A un matraz de fondo redondo de 50 ml se añadió 2-(4-(2-((1-metil-1H-imidazol-4-il)amino)pirimidin-5-il)fenil)acetato de etilo (13, 0,220 g, 0,652 mmol) seguido de THF (10 ml) e hidróxido de litio acuoso 1 M (5 ml). La mezcla se dejó agitar a 70 °C durante la noche. Una vez completada, la mezcla de reacción se acidificó con HCl acuoso 1 M (5 ml), se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El disolvente se eliminó a presión reducida para proporcionar 205 mg del compuesto 14.

Etapa 3 — Preparación de 2-(4-(2-((1-metil-1H-imidazol-5-il)amino)pirimidin-5-il)fenil)-N-(5-(trifluorometil)piridin-3-il)acetamida, P-0167: A un vial de reacción de 5 ml se añadió ácido 2-[4-[2-[(1-metilimidazol-4-il)amino]pirimidin-5-il]fenil]acético (14, 160 mg, 0,050 mmol) seguido de NMP anhidro (1,5 ml), 5-(trifluorometil)piridin-3-amina (10, 8 mg, 0,05 mmol) y piridina (80 µl). A la mezcla se le añadió lentamente anhídrido propilfosfónico (solución al 50 % en peso en acetato de etilo, 0,25 ml, 0,42 mmol). La reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante tres horas. Una vez completada, la reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con cloruro de amonio acuoso saturado y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El disolvente se eliminó a presión reducida en presencia de sílice. El material crudo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna de gel de sílice mediante la elución con metanol al 0-15 % en diclorometano. Esto proporcionó el compuesto P-0167. MS ESI $[M+H^+]^+$ = 452,00.

Ejemplo 4

El compuesto P-0213 se prepara en 4 etapas a partir de 5-bromo-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ol 15 y N-[6-metoxi-5-(trifluorometil)-3-piridil]-2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]acetamida 6 como se muestra en el Esquema 4.

Esquema 4

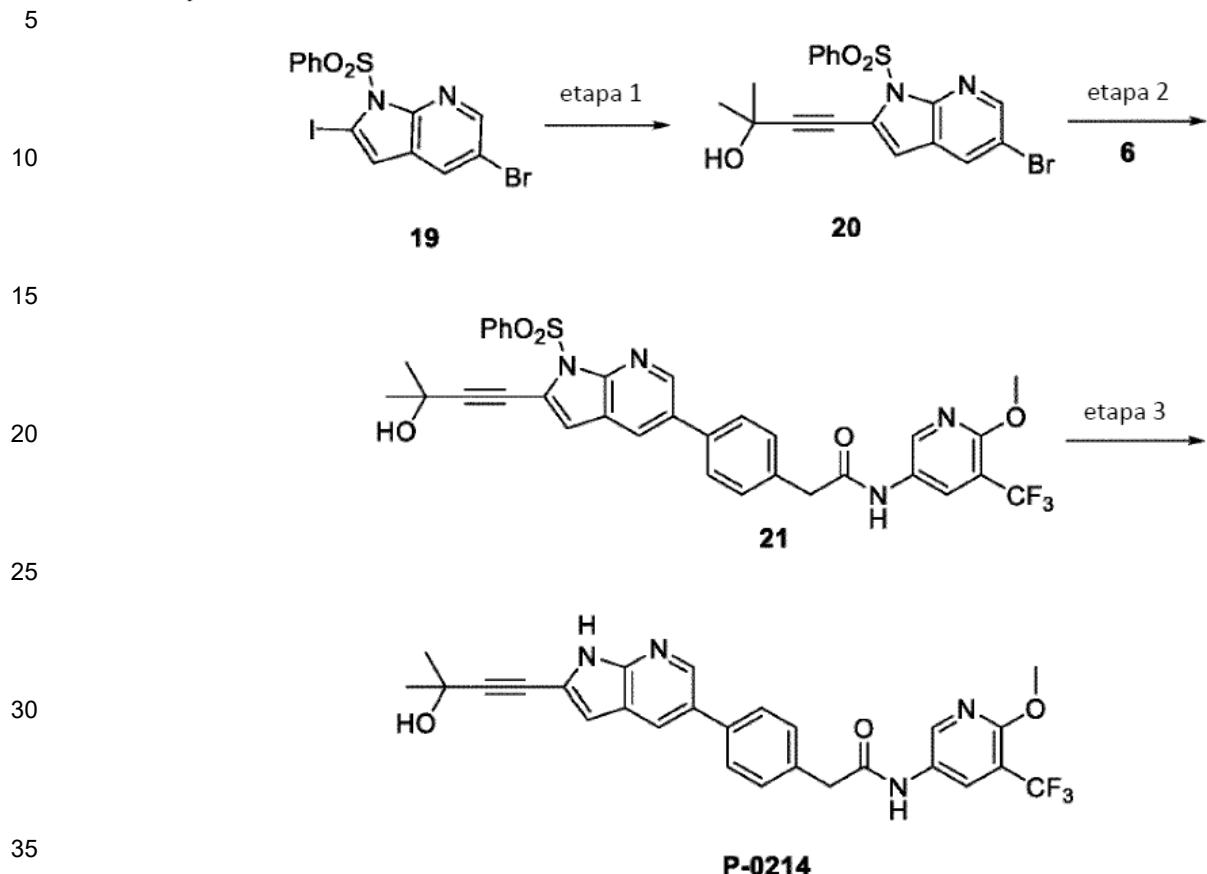


Etapa 1 — Preparación de 5-bromo-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ol, 16: A la mezcla de 5-bromo-1H-pirazolo[3,4 -b]piridin-3-ol (15, 4,28 g, 20,0 mmol) y 1-(clorometil)-4-metoxi-benceno (3,45 g, 22,0 mmol) en DMSO (100 ml) se añadió hidróxido de sodio (1,20 g, 30 mmol). La mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente por una hora. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa de acetato de etilo se recogió y se lavó con agua, salmuera y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El agente de secado se eliminó por filtración y se concentró a presión reducida. El residuo se trituró con acetato de etilo para proporcionar 3,66 g (55 %

de rendimiento) del compuesto 16 que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS ESI $[M+H]^+$ = 334,05.

- 5 Etapa 2 — Preparación de 5-bromo-3-etoxi-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina, 17: A una mezcla de 5-bromo-1-[(4-metoxifenil)metyl]pirazolo[3,4-b]piridin-3-ol (16, 1,27 g, 3,80 mmol) en N,N-dimetilformamida (40 ml) se añadió lentamente hidruro de sodio al 60 % en aceite mineral (182 mg, 4,55 mmol). Después de agitar durante 15 minutos, se añadió yodoetano (0,59 g, 3,8 mmol). La mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente por una hora. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa de acetato de etilo se recogió y se lavó con agua, salmuera y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El agente de secado se eliminó por filtración y se concentró a presión reducida. La muestra se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna de gel de sílice mediante la elución con acetato de etilo al 20 % en hexano para proporcionar 1,06 g (77 % de rendimiento) del compuesto 17. MS ESI $[M+H]^+$ = 364,10.
- 10 Etapa 3 — Preparación de 2-(4-(3-etoxi-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)fenil)-N-(6-metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il)acetamida, 18: A una mezcla de 5-bromo-3-etoxi-1-[(4-metoxifenil)metyl]pirazolo[3,4-b]piridina (17, 163 mg, 0,450 mmol), N-[6-metoxi-5-(trifluorometil)-3-piridil]-2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]acetamida (6, 236 mg, 0,541 mmol) y complejo de diclorometano de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (33 mg, 0,040 mmol) en dioxano (5 ml) que se purgó con gas de nitrógeno, se añadió carbonato de potasio acuoso 2,5 M (0,540 ml). La mezcla se dejó agitar a 100 °C durante 2 horas. La reacción se diluyó con acetato de etilo y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El agente de secado se eliminó por filtración y se concentró a presión reducida. La muestra cruda se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna de gel de sílice mediante la elución con acetato de etilo al 50 % en hexano para proporcionar 257 mg (97 % de rendimiento) del compuesto 18. MS ESI $[M+H]^+$ = 592,4.
- 15 Etapa 4 — Preparación de 2-(4-(3-etoxi-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)fenil)-N-(6-metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il)acetamida, P-0213: Una mezcla de 2-[4-(3-etoxi-1-[(4-metoxifenil)metyl]pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)fenil]-N-[6-metoxi-5-(trifluorometil)-3-piridil]acetamida (18, 257 mg, 0,434 mmol) en ácido trifluoroacético (5 ml) se dejó agitar a 100 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. La muestra cruda se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna de gel de sílice mediante la elución con acetato de etilo al 60 % en diclorometano, seguido de trituración con acetonitrilo para proporcionar el compuesto P-0213. MS ESI $[M+H]^+$ = 472,30.
- 20 Ejemplo 5
- 35 El compuesto P-0214 se prepara en 3 etapas a partir de 5-bromo-2-yodo-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina 19 y N-[6-metoxi-5-(trifluorometil)-3-piridil]-2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]acetamida 6 como se muestra en el Esquema 5.

Esquema 5



40 Etapa 1 — Preparación de 4-(5-bromo-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-2-metilbut-3-in-2-ol, 20: Una mezcla de 1-(bencenosulfonil)-5-bromo-2-yodo-pirrolo[2,3-b]piridina (19, 2,04 g, 4,41 mmol), 2-metilbut-3-in-2-ol (389 mg, 4,62 mmol), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (93 mg, 0,13 mmol) y yoduro de cobre(I) (25 mg, 0,13 mmol) en trietilamina (20 ml) se purgó con nitrógeno gaseoso, luego se dejó agitar a 100 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna de gel de sílice mediante la elución con acetato de etilo al 30 % en hexano para proporcionar 994 mg (54 % de rendimiento) del compuesto 20. MS ESI [M+H]⁺ = 421,05.

Etapa 2 — Preparación de 2-(4-(2-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)fenil)-N-(6-metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il)acetamida, 21: Una mezcla de 4-[1-(bencenosulfonil)-5-bromo-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-2-metil-but-3-in-2-ol (20, 189 mg, 0,451 mmol), N-[6-metoxi-5-(trifluorometil)-3-piridil]-2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]acetamida (**6**, 236 mg, 0,541 mmol) y complejo de diclorometano de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (33 mg, 0,040 mmol) en acetonitrilo (5 ml) se purgó con nitrógeno gaseoso, seguido de la adición de carbonato de potasio acuoso 2,5 M (0,54 ml). La mezcla se dejó agitar a 90 °C durante 3 horas. La muestra se diluyó con acetato de etilo y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. La muestra cruda se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna de gel de sílice mediante la elución con acetato de etilo al 80 % para proporcionar 198 mg (68 % de rendimiento) del compuesto 21. MS ESI $[M+H^+]$ ⁺ = 649,30.

Etapa 3 — Preparación de 2-(4-(2-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)fenil)-N-(6-metoxi-5-(trifluorometil piridin-3-il)acetamida, P-0214: A una mezcla de 2-[4-[1-(bencenosulfonil)-2-(3-hidroxi-3-metil-but-1-il)pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]fenil]-N-[6-metoxi-5-(trifluorometil)-3-piridil]acetamida (21, 198 mg, 0,305 mmol) en tetrahidrofuran (4 ml) se añadió TBAF 1 M en tetrahidrofuran (1,0 ml). La mezcla se dejó agitar a 50 °C durante 2 horas o al terminar. La reacción cruda se diluyó con acetato de etilo que se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado, agua y luego con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhídrico, se filtró y se concentró a presión reducida. La muestra cruda se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna de gel

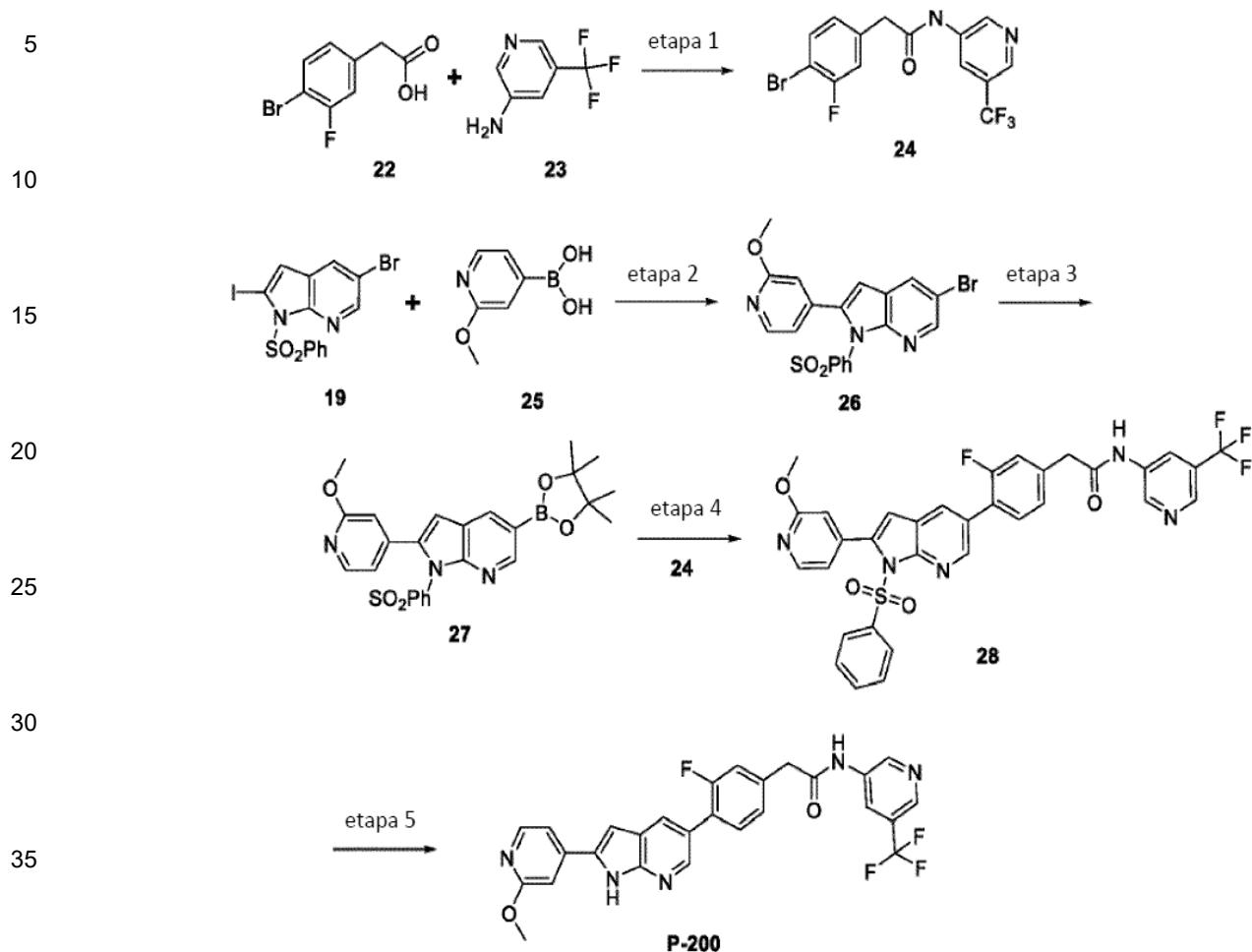
de sílice mediante la elución con acetato de etilo al 100 %, seguido de trituración con acetonitrilo para proporcionar el compuesto P-0214. MS ESI $[M+H^+]^+$ = 509,35.

Ejemplo 6

5 El compuesto P-0200 se prepara en 5 etapas a partir de 5-bromo-2-yodo-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina 19, ácido 2-(4-bromo-3-fluorofenil)acético 22, 5-(trifluorometil)piridin-3-amino 23 y ácido (2-metoxipiridin-4-il)borónico 25 como se muestra en el Esquema 6.

10

Esquema 6



Etapa 1 — Preparación de 2-(4-bromo-3-fluorofenil)-N-(5-(trifluorometil)piridin-3-il)acetamida, 24: A una mezcla de ácido 2-(4-bromo-3-fluorofenil)acético (22, 1,00 g, 4,29 mmol), 5-(trifluorometil)piridin-3-amina (23, 697 mg, 4,30 mmol) y piridina (1,0 ml) en acetato de etilo (40 ml) se añadió lentamente anhídrido propilfosfónico (solución al 50 % en peso en acetato de etilo, 5,1 ml, 8,6 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con cloruro de amonio acuoso saturado, agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhídrico, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 1,50 g (93 % de rendimiento) del compuesto **24** que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 2 — Preparación de 5-bromo-2-(2-metoxipiridin-4-il)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina, 26: Una mezcla de 1-(bencenosulfonil)-5-bromo-2-yodo-pirrolo[2,3-b]piridina (19, 2,01 g, 4,34 mmol), ácido (2-metoxi-4-piridil)borónico (25, 665 mg, 4,35 mmol) y el complejo de diclorometano de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (318 mg, 0,389 mmol) en acetonitrilo (45 ml) se purgó con gas nitrógeno seguido de la adición de carbonato de potasio acuoso 2,5 M (5,2 ml). La mezcla se dejó agitar a 70 °C durante 2 horas. La reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhídrico, se filtró y se concentró a presión reducida. La muestra se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna de gel de sílice mediante la elución con acetato de etilo al 30 % en hexano para proporcionar 1,37 g (71 % de rendimiento) del compuesto 26.

Etapa 3 — Preparación de 2-(2-metoxipiridin-4-il)-1- (fenilsulfonil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina 27: Una mezcla de 1-(bencenosulfonil)-5-bromo-2-(2-metoxi-4-piridil)pirrolo[2,3-b]piridina (26, 1,02 g, 2,30 mmol), bis(pinacolato)diboro (876 mg, 3,45 mmol), complejo de diclorometano de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (168 mg, 0,206 mmol) y acetato de potasio (677 mg, 6,90 mmol) en dioxano (25 ml) se dejó agitar a 120 °C durante 15 horas. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través de un lecho corto de celite y se concentró a presión reducida. La muestra se purificó mediante cromatografía

ultrarrápida en columna de gel de sílice mediante la elución con acetato de etilo al 30-50 % en hexano para proporcionar 1,08 g (96 % de rendimiento) del compuesto **27**.

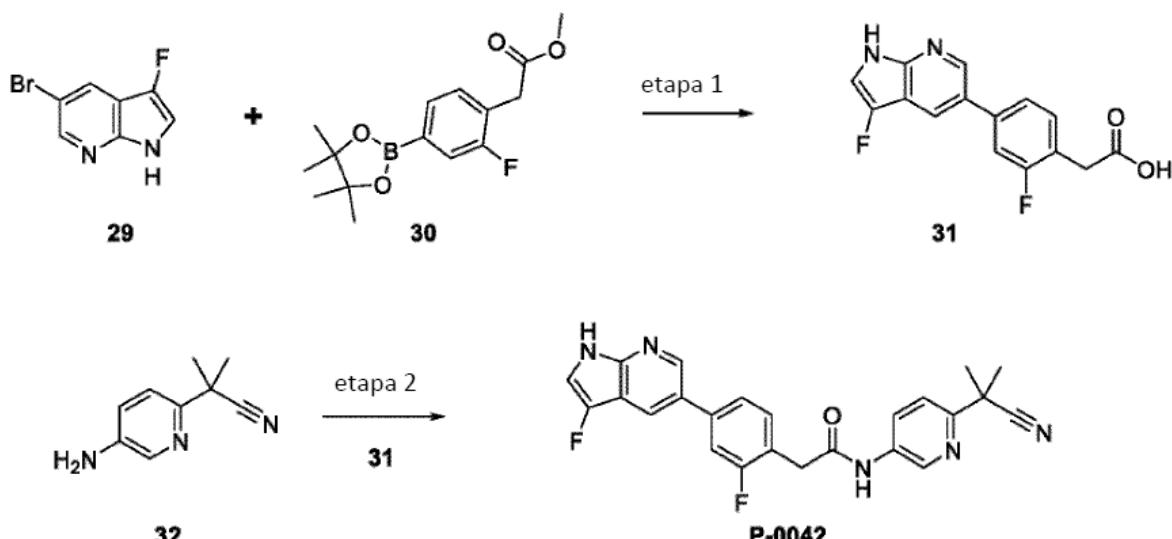
Etapa 4 — Preparación de 2-(3-fluoro-4-(2-(2-metoxipiridin-4-il)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)fenil)-N-(5-(trifluorometil)piridin-3-il)acetamida, **28**: Una mezcla de 2-(4-bromo-3-fluoro-fenil)-N-[5-(trifluorometil)-3-piridil]acetamida (24, 196 mg, 0,520 mmol), 1-(bencenosulfonil)-2-(2-metoxi-4-piridil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirrolo[2,3-b]piridina (27, 307 mg, 0,625 mmol) y el complejo de diclorometano de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (38 mg, 0,047 mmol) en acetonitrilo (5 ml) se purgó con nitrógeno gaseoso, seguido de la adición de carbonato de potasio acuoso 2,5 M (0,62 ml). La mezcla se dejó agitar a 100 °C durante 2 horas. La reacción se diluyó con acetato de etilo y se secó sobre sulfato de sodio anhídrico, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna de gel de sílice mediante la elución con acetato de etilo al 80 % en hexano para proporcionar 208 mg (61 % de rendimiento) del compuesto **28** como una espuma quebradiza.

Etapa 5 — Preparación de 2-(3-fluoro-4-(2-(2-metoxipiridin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)fenil)-N-(5-(trifluorometil)piridin-3-il)acetamida, P-0200: A una mezcla de 2-[4-(1-(bencenosulfonil)-2-(2-metoxi-4-piridil)pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-3-fluoro-fenil]-N-[5-(trifluorometil)-3-piridil]acetamida (28, 208 mg, 0,314 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml) se añadió TBAF 1 M en tetrahidrofurano (0,950 ml). La mezcla se dejó agitar a 50 °C durante 2 horas. La reacción cruda se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua seguido de salmuera. Esta solución se secó sobre sulfato de sodio anhídrico, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna de gel de sílice mediante la elución con acetato de etilo al 100 %, seguido de trituración con acetonitrilo para proporcionar el compuesto P-0200. MS ESI $[M+H^+]^+$ = 522,25.

Ejemplo 7

El compuesto P-0042 se prepara en 2 etapas a partir de 5-bromo-3-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina **29**, metil 2-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acetato **30** y 2-(5-aminopiridin-2-il)-2-metilpropanonitrilo **32** como se muestra en el Esquema 7.

Esquema 7



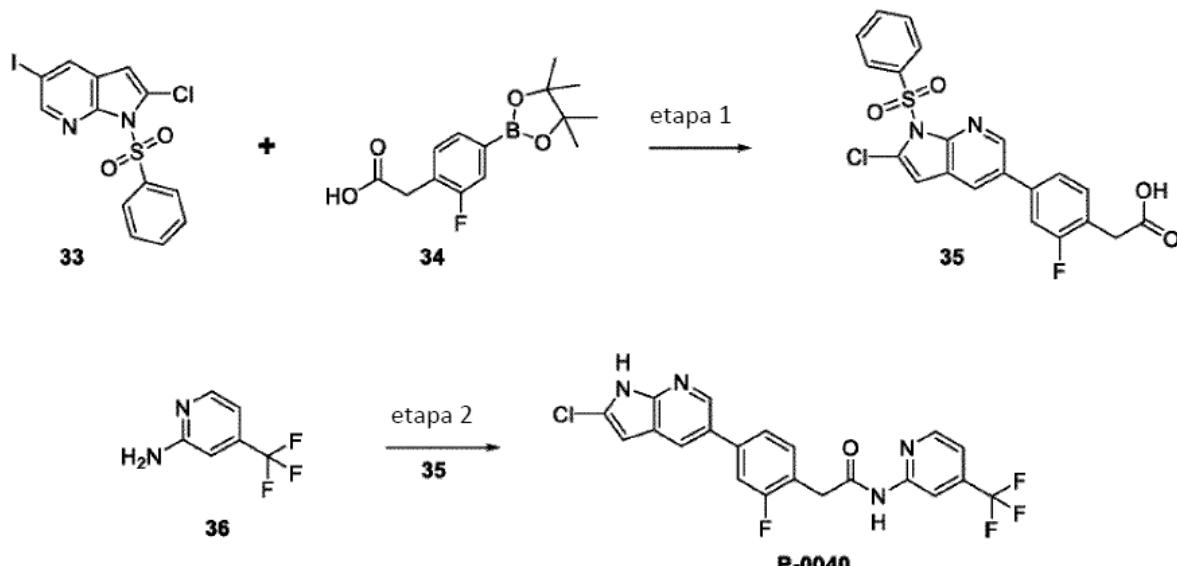
Etapa 1 — Preparación de ácido 2-(2-fluoro-4-(3-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)fenil)acético, **31**: Una mezcla de 5-bromo-3-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (**29**, 0,250 g, 1,16 mmol), metil 2-[2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]acetato (**30**, 0,360 g, 1,22 mmol), carbonato de potasio acuoso 2,5 M (1,4 ml) y el complejo de diclorometano de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (0,114 g, 0,14 mmol) en acetonitrilo y DMF se lavó abundantemente con nitrógeno y se dejó agitar a 85 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y luego se repartió entre cloruro de amonio acuoso saturado y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhídrico y se filtró. Luego, este material crudo se suspendió en hidróxido de litio 1 M en THF (2,3 ml) a temperatura ambiente. Despues de 20 min, la reacción se calentó a 40 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se repartió entre cloruro de amonio acuoso y acetato de etilo y la capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de magnesio anhídrico. Este material se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

Etapa 2 — Preparación de N-(6-(2-cianopropan-2-il)piridin-3-il)-2-(2-fluoro-4-(3-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)fenil)acetamida, P-0042: A una mezcla de ácido 2-[2-fluoro-4-(3-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)fenil]acético (31, 90 mg, 0,31 mmol), 2-(5-amino-2-piridil)-2-metil-propanonitrilo (32, 58 mg, 0,36 mmol) y piridina (0,09 ml) en acetato de etilo (3,7 ml) se añadió anhídrido propilfosfónico (solución al 50 % en peso en acetato de etilo, 0,28 ml, 0,47 mmol). La reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 18 horas. Después, la mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y cloruro de amonio acuoso. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró. El material se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna de gel de sílice mediante la elución con metanol al 0-5 % en diclorometano para proporcionar el compuesto P-0042. MS (ESI) $[M+H^+]^+$ = 432,25.

Ejemplo 8

El compuesto P-0040 se prepara en 2 etapas a partir de 2-cloro-5-yodo-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina 33, ácido 2-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acético 34 y 4-(trifluorometil)piridin-2-amina 35 como se muestra en el Esquema 8.

Esquema 8



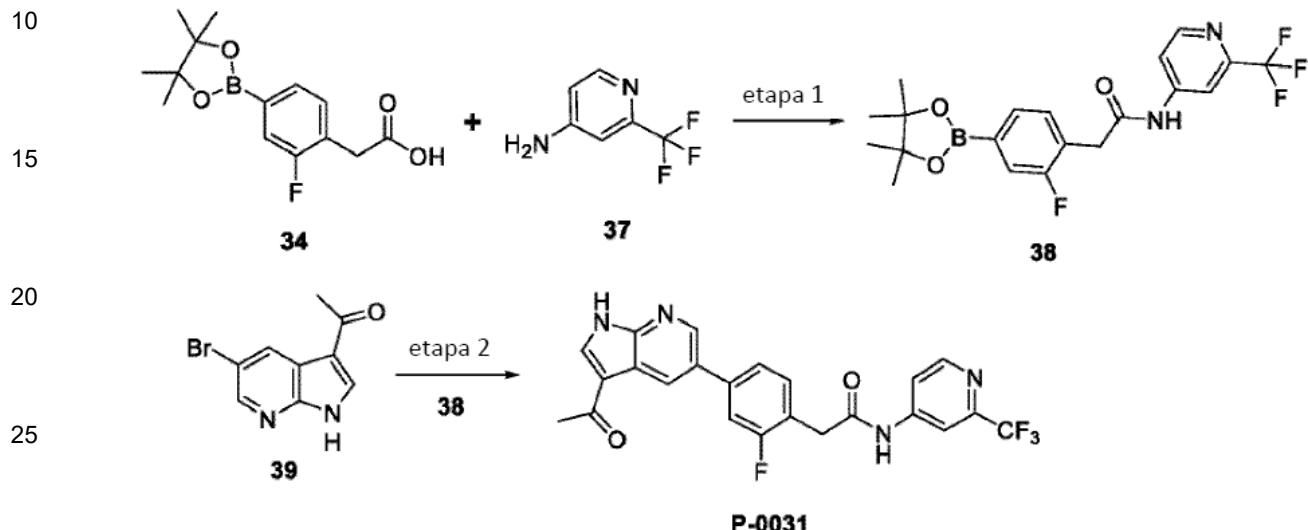
Etapa 1 — Preparación de ácido 2-(4-(2-cloro-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-2-fluorofenil)acético, 35: Al ácido 2-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acético (34, 112 mg, 0,400 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se añadió 1- (bencenosulfonil)-2-cloro-5-yodo-pirrolo[2,3-b]piridina (33, 130 mg, 0,311 mmol), carbonato de potasio acuoso 1 M (5 ml) y el complejo de diclorometano de [1,1'- bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (90 mg, 0,11 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. Los volátiles se eliminaron a presión reducida. El material crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna de gel de sílice mediante la elución con acetato de etilo al 0-80 % en hexano para proporcionar 42 mg del compuesto 35. MS ESI $[M+H^+]^+$ = 589,2.

Etapa 2 — Preparación de 2-(4-(2-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-2-fluorofenil)-N-(4-(trifluorometil)piridin-2-il)acetamida, P-0040: A una mezcla de ácido 2-[4-(bencenosulfonil)-2-cloro-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-2-fluorofenil)acético (35, 80 mg, 0,18 mmol) en THF (10 ml) se añadieron 4-(trifluorometil)piridin-2-amina (36, 42 mg, 0,26 mmol), trietilamina (1 ml) y anhídrido propilfosfónico (solución al 50 % en peso en acetato de etilo, 0,5 ml, 0,8 mmol). La mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El agente de secado se eliminó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se trató con hidróxido de potasio acuoso 1 M (10 ml) y se dejó agitar a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se acidificó con HCl acuoso 1 N y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El agente de secado se eliminó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El material crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna de gel de sílice mediante la elución con acetato de etilo al 0-100 % en hexano. Esto proporcionó el compuesto P-0040. MS ESI $[M+H^+]^+$ = 449,2.

Ejemplo 9

El compuesto P-0031 se prepara en 2 etapas a partir del ácido 2-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acético 34, 2-(trifluorometil)piridin-4-amina 37 y 1-(5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)etan-1-ona 39 como se muestra en el Esquema 9.

Esquema 9



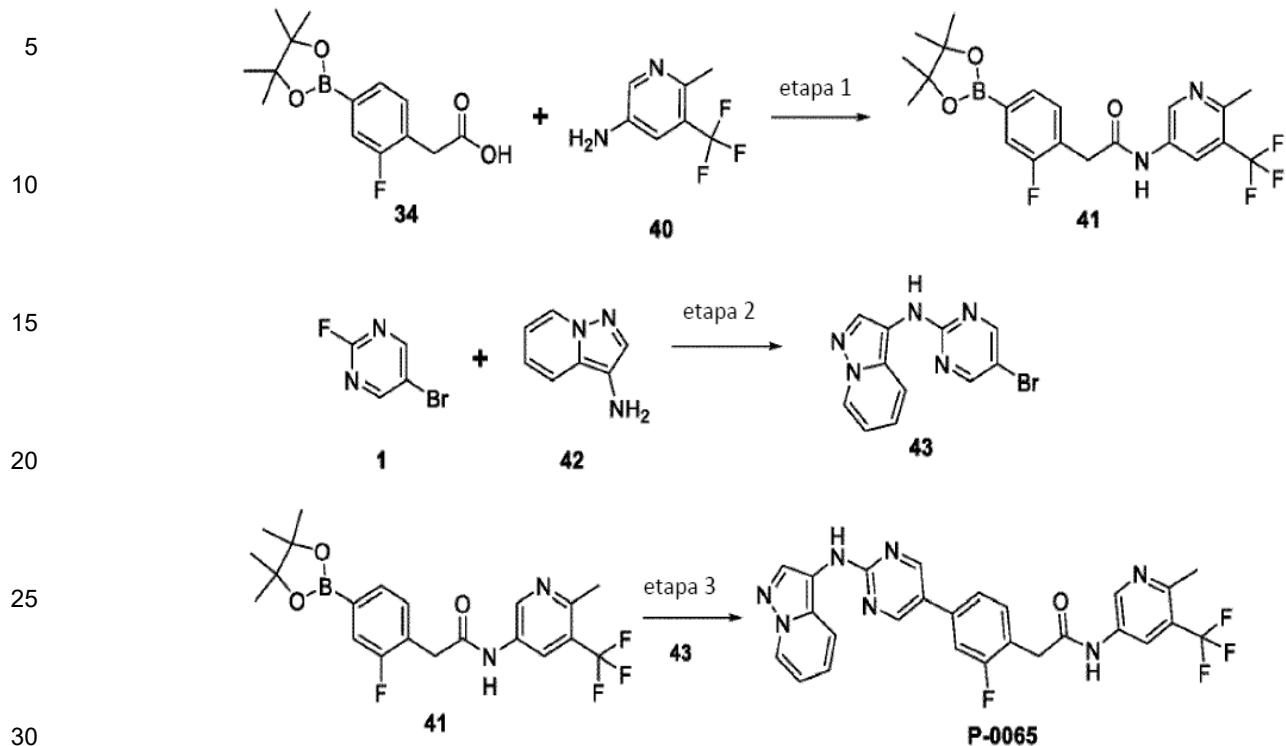
Etapa 1 — Preparación de 2-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-N-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)acetamida, 38: Una mezcla de ácido 2-[2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]acético (34, 0,85 g, 3,0 mmol), 2-(trifluorometil)piridin-4-amina (37, 0,504 g, 3,11 mmol) y piridina (0,74 ml) en acetato de etilo (30 ml) se dejó agitar a temperatura ambiente durante 2 minutos seguido por la adición de anhídrido propilfosfónico (solución al 50 % en peso en acetato de etilo, 2,7 ml, 4,5 mmol). La reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 18 horas. Después, la mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y cloruro de amonio acuoso. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El agente de secado se eliminó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. Esto proporcionó el compuesto 37 que se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

Etapa 2 — Preparación de 2-(4-(3-acetyl-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-2-fluorofenil)-N-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)acetamida, P-0031: Una mezcla de 1-(5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)etanona (39, 0,10 g, 0,42 mmol), 2-[2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-N-[2-(trifluorometil)-4-piridil]acetamida (38, 0,19 g, 0,45 mmol), carbonato de potasio acuoso 2,5 M (0,5 ml) y el complejo de diclorometano de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (0,04 g, 0,05 mmol) en acetonitrilo/DMF se lavó abundantemente con argón y se dejó agitar a 105 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y después se concentró a presión reducida. El material crudo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con cloruro de amonio acuoso seguido de salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El material crudo se suspendió en éter dietílico, se sonó y se calentó. El líquido se eliminó y quedó un sólido marrón. Este material se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna de gel de sílice mediante la elución con metanol al 0-10 % en diclorometano para proporcionar el compuesto P-0031. MS ESI $[M+H]^+$ = 457,25.

Ejemplo 10

El compuesto P-0065 se prepara en 3 etapas a partir del ácido 2-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acético 34, 6-metil-5-(trifluorometil)piridin-3-amina 40, 5-bromo-2-fluoropirimidina 1 y pirazolo[1,5-a]piridin-3-amina 42 como se muestra en el Esquema 10.

Esquema 10



Etapa 1 — Preparación de 2-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-N-(6-metil-5-(trifluorometil)piridin-3-il)acetamida, 41: A una mezcla de ácido 2-[2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]acético (34, 1,60 g, 5,71 mmol), 6-metil-5-(trifluorometil)piridin-3-amina (40, 1,00 g, 5,68 mmol) y piridina (1,38 ml) en acetato de etilo (60 ml) se añadió anhídrido propilfosfónico (solución al 50 % en peso en acetato de etilo, 6,70 ml, 11,3 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con cloruro de amonio acuoso saturado, agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhídrico, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 2,50 g (99 % de rendimiento) del compuesto 41 que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

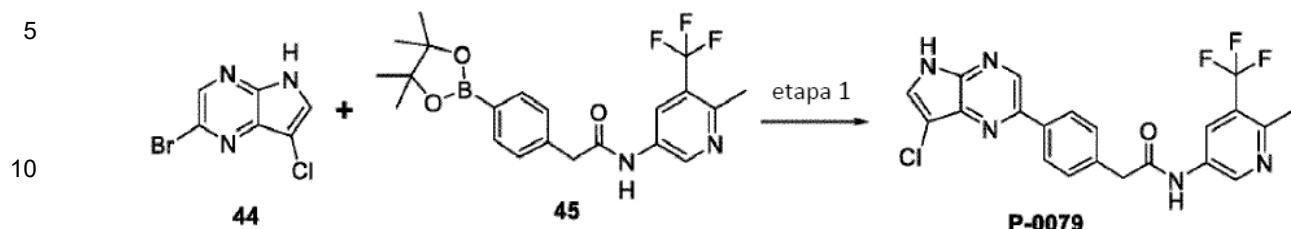
Etapa 2 — Preparación de N-(5-bromopirimidin-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-amina, 43: A 5-bromo-2-fluoro-pirimidina (1, 0,600 g, 3,39 mmol) en NMP (10 ml) se añadió diclorhidrato de pirazolo[1,5-a]piridin-3-amina (42, 0,301 g, 1,46 mmol) y trietilamina (1 ml). La mezcla de reacción se dejó agitar a 180 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se saturó con bicarbonato de sodio acuoso y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhídrico, se filtró y se concentró a presión reducida. Esto proporcionó 0,4 g (94 % de rendimiento) del compuesto 43 como un líquido viscoso pardusco que se solidificó después de varios días. MS ESI $[M+H]^+$ = 292,00.

50 Etapa 3 — Preparación de 2-(2-fluoro-4-(2-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilamino)pirimidin-5-il)fenil)-N-(6-metil-5-(trifluorometil)piridin-3-il)acetamida, P-0065: A una mezcla de N-(5-bromopirimidin-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-amina (43, 78 mg, 0,27 mmol), 2-[2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil-N-[6-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]acetamida (41, 100 mg, 0,23 mmol) y el complejo de diclorometano de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (22 mg, 0,027 mmol) en dimetilformamida (1 ml) se añadió carbonato de potasio acuoso 1 M (1 ml) y luego acetonitrilo (2 ml). La mezcla se purgó con nitrógeno y se dejó agitar a 120 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se recogió, se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhídrico. Despues de eliminar el agente de secado y el disolvente, el residuo se purificó con cromatografía ultrarrápida en columna de gel de sílice, seguida de RP-HPLC preparativa para proporcionar el compuesto P-0065. MS ESI $[M+H^+]$ = 522,05.

Ejemplo 11

65 El compuesto P-0079 se prepara en 1 etapa a partir de 2-bromo-7-cloro-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina 44 y N-(6-metil-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acetamida 45 (preparada de manera análoga al compuesto 6 en el Ejemplo 1) como se muestra en el Esquema 11.

Esquema 11

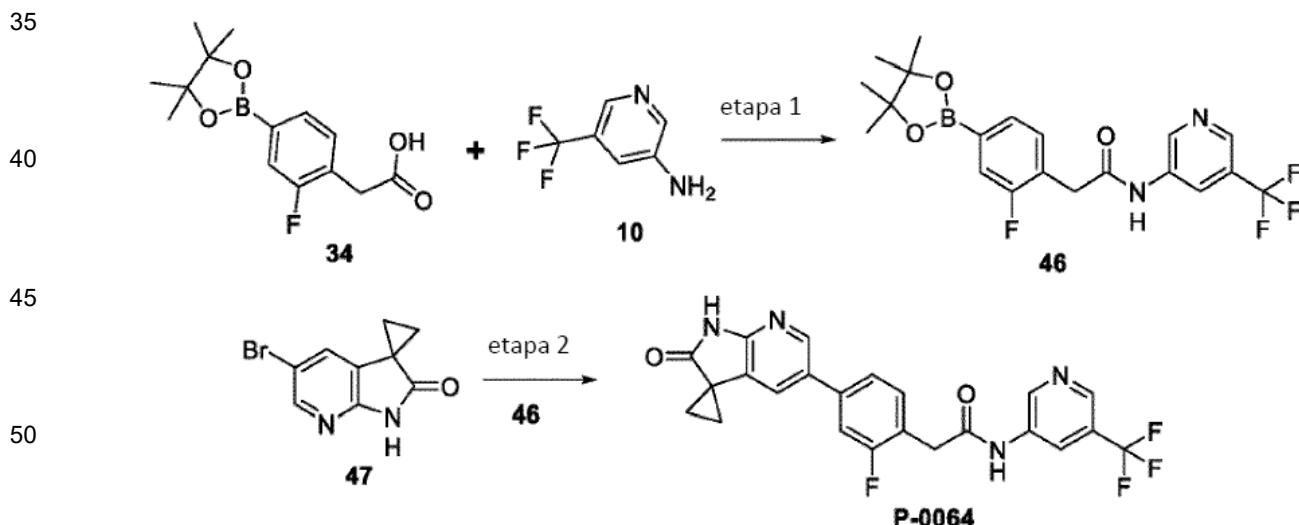


Etapa 1 — Preparación de 2-(4-(7-cloro-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)fenil)-N-(6-metil-5-(trifluorometil)piridin-3-il)acetamida, P-0079: A N-[6-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]acetamida (45, 0,12 g, 0,29 mmol) en acetonitrilo (4 ml) se añadieron 2-bromo-7-cloro-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina (44, 0,079 g, 0,34 mmol), carbonato de potasio acuoso 1 M (2 ml) y el complejo de diclorometano de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (0,073 g, 0,090 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitar a 110 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera y luego la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El material crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna de gel de sílice mediante la elución con acetato de etilo al 0-85 % en diclorometano. Esto proporcionó el compuesto P-0079. MS ESI $[M+H^+]$ = 446,2.

Ejemplo 12

El compuesto P-0064 se prepara en 2 etapas a partir del ácido 2-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acético 34, 5-(trifluorometil)piridin-3-amina 10 y 5'-bromospiro[ciclopropano-1,3'-pirrolo[2,3-b]piridin]-2'(1'H)-ona 47 como se muestra en el Esquema 12.

Esquema 12



Etapa 1 — Preparación de 2-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-N-(5-(trifluorometil)piridin-3-il)acetamida, 46: A una mezcla de ácido 2-[2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]acético (34, 0,899 g, 3,21 mmol) en acetato de etilo (20 ml) se añadieron 5-(trifluorometil)piridin-3-amina (10, 0,520 g, 3,21 mmol), trietilamina (1,0 ml) y anhídrido propilfosfónico (solución al 50 % en peso en acetato de etilo, 2,51 ml, 4,22 mmol). La mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se suspendió en una mezcla de acetato de etilo y hexano. El precipitado sólido se recogió por filtración y se lavó con hexano. Despues de secar, esto proporcionó 1,03 g del compuesto 46. MS ESI $[M+H^+]$ = 425,2.

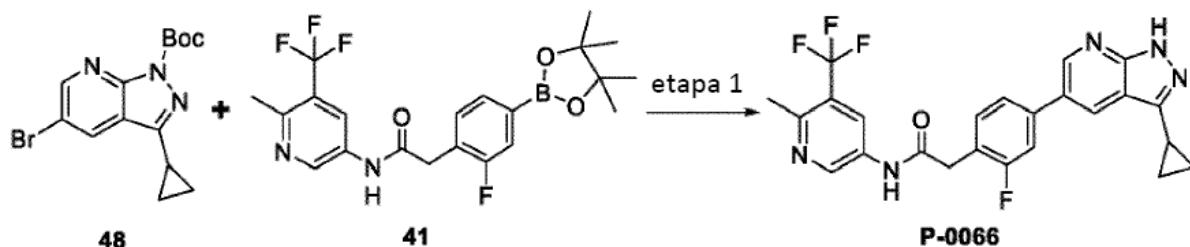
Etapa 2 — Preparación de 2-(2-fluoro-4-(2'-oxo-1',2'-dihidrospiro[ciclopropano-1,3'-pirrolo[2,3-b]piridin]-5'-il)fenil)-N-(5-(trifluorometil)piridin-3-il)acetamida,

P-0064: A una mezcla de 5-bromospiro[1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3,1'-ciclopropano]-2-ona (47, 66 mg, 0,28 mmol), 2-[2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-N-[5-(trifluorometil)-3-piridil]acetamida (46, 100 mg, 0,236 mmol) y el complejo de diclorometano de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (18 mg, 0,022 mmol) en dimetilformamida (1 ml) se añadió carbonato de potasio acuoso 1 M (1 ml) y acetonitrilo (2 ml). La mezcla se purgó con nitrógeno y después se dejó agitar a 80 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se recogió, se lavó con salmuera y se secó con sulfato de sodio anhídrico. Después de la eliminación de agente de secado y el disolvente, el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna de gel de sílice para proporcionar el compuesto P-0064. MS ESI $[M+H]^+$ = 457,20.

Ejemplo 13

El compuesto P-0066 se prepara en 1 etapa a partir de 2-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-N-(6-metil-5-(trifluorometil)piridin-3-il)acetamida 41 y 5-bromo-3-ciclopropil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-carboxilato de terc-butilo 48 (preparado a partir de 5-bromo-3-ciclopropil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina mediante el uso de un procedimiento de protección BOC típico) como se muestra en el Esquema 13.

Esquema 13

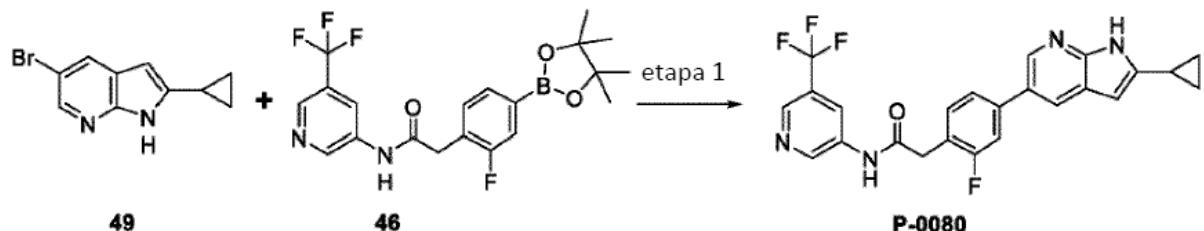


Etapa 1 — Preparación de 2-(4-(3-cicloprop)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-2-fluorofenil)-N-(6-metil-5-(trifluorometil)piridin-3-il)acetamida, P-0066: A 5-bromo-3-ciclopropil-pirazolo[3,4-b]piridin-1-carboxilato de terc-butilo (48, 0,18 g, 0,53 mmol) en acetonitrilo (8 ml) se añadieron 2-[2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-N-[6-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]acetamida (41, 0,28 g, 0,64 mmol), carbonato de potasio acuoso 1 M (4 ml) y el complejo de diclorometano de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (0,10 g, 0,12 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitar a 100 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhídrico, se filtró y se concentró a presión reducida. El material crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna de gel de sílice mediante la elución con acetato de etilo al 0-80 % en diclorometano. Esto proporcionó el compuesto P-0066. MS ESI $[M+H]^+$ = 470,25.

Ejemplo 14

El compuesto P-0080 se prepara en 1 etapa a partir de 2-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-N-(5-(trifluorometil)piridin-3-il)acetamida 46 y 5-bromo-2-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina 49 como se muestra en el Esquema 14.

Esquema 14

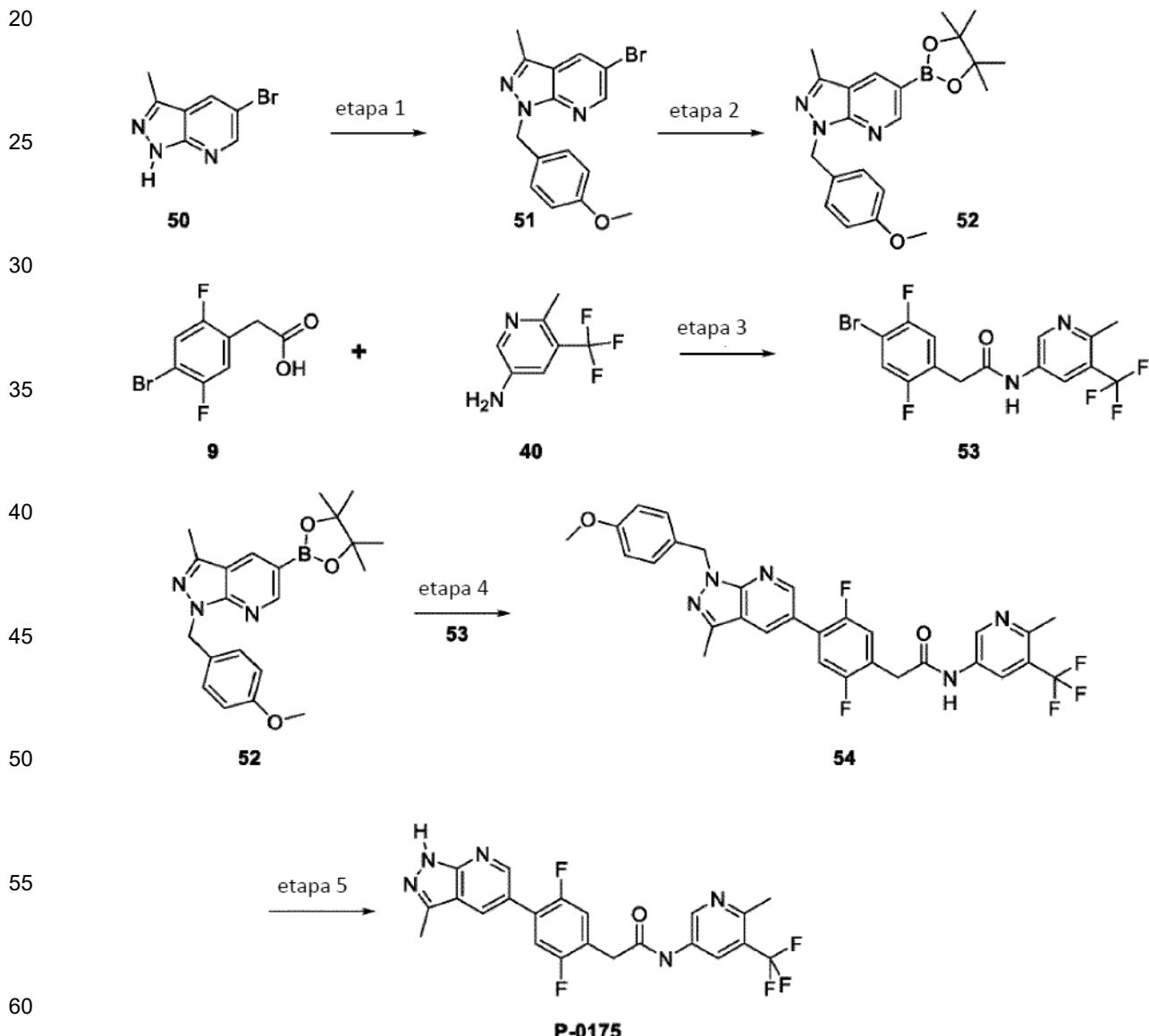


Etapa 1 — Preparación de 2-(4-(2-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-2-fluorofenil)-N-(5-(trifluorometil)piridin-3-il)acetamida, P-0080: A 2-[2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-N-[5-(trifluorometil)-3-piridil]acetamida (46, 0,23 g, 0,54 mmol) en acetonitrilo (8 ml) se añadieron 5-bromo-2-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (48, 0,11 g, 0,46 mmol), carbonato de potasio acuoso 1 M (4 ml) y el complejo de diclorometano de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (0,10 g, 0,12 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitar a 110 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El material crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna de gel de sílice mediante la elución con acetato de etilo al 0-80 % en hexano seguido de una segunda purificación mediante la elución con metanol al 0-10 % en diclorometano. Esto proporcionó el compuesto P-0080. MS (ESI) $[M+H^+]$ = 455,25.

Ejemplo 15

El compuesto P-0175 se prepara en 5 etapas a partir de 5-bromo-3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina 50, ácido 2-(4-bromo-2,5-difluorofenil)acético 9 y 6-metil-5-(trifluorometil)piridin-3-amina 40 como se muestra en el Esquema 15.

Esquema 15



Etapa 1 — Preparación de 5-bromo-1-(4-metoxibencil)-3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina, 51: A 5-bromo-3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (49, 0,500 g, 2,36 mmol) en DMSO (15 ml) se añadió NaOH (0,15 g, 3,8 mmol). Después de

10 minutos, se añadió 1-(clorometil)-4-metoxi-benceno (0,370 g, 2,36 mmol). La reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 4 horas. La reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El material se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna de gel de sílice mediante la elución con acetato de etilo al 10-50 % en hexano. Esto proporcionó 430 mg del compuesto 51.

5 Etapa 2 — Preparación de 1-(4-metoxibencil)-3-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazolo[3,4 -b]piridina, 52: A 5-bromo-1-[(4-metoxifenil)metil]-3-metil-pirazolo[3,4-b]piridina (51, 0,41 g, 1,2 mmol) en 1,4-dioxano (4 ml) se añadieron bis(pinacolato)diboro (0,47 g, 1,9 mmol), acetato de potasio (0,36 g, 3,7 mmol) y el complejo de diclorometano de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (0,09 g, 0,11 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitar a 110 °C durante 2 horas. Una vez completada, la reacción se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través de un lecho corto de celite. El disolvente se eliminó en presencia de sílice. El material crudo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna de gel de sílice mediante la elución con acetato de etilo al 10-50 % en hexano. Esto proporcionó 350 mg (75 % de rendimiento) del compuesto 52.

10 Etapa 3 — Preparación de 2-(4-bromo-2,5-difluorofenil)-N-(6-metil-5-(trifluorometil)piridin-3-il)acetamida, 53: A ácido 2-(4-bromo-2,5-difluoro-fenil)acético (9, 1,43 g, 5,70 mmol), 6-metil-5-(trifluorometil)piridin-3-amina (40, 1,00 g, 5,68 mmol) y piridina (1,38 ml) en acetato de etilo (60 ml) se añadió lentamente anhídrido propilfosfónico (solución al 50 % en peso en acetato de etilo, 6,70 ml, 11,4 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con cloruro de amonio acuoso saturado, agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. Esto proporcionó 2,18 g (94 % de rendimiento) del compuesto 53 que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

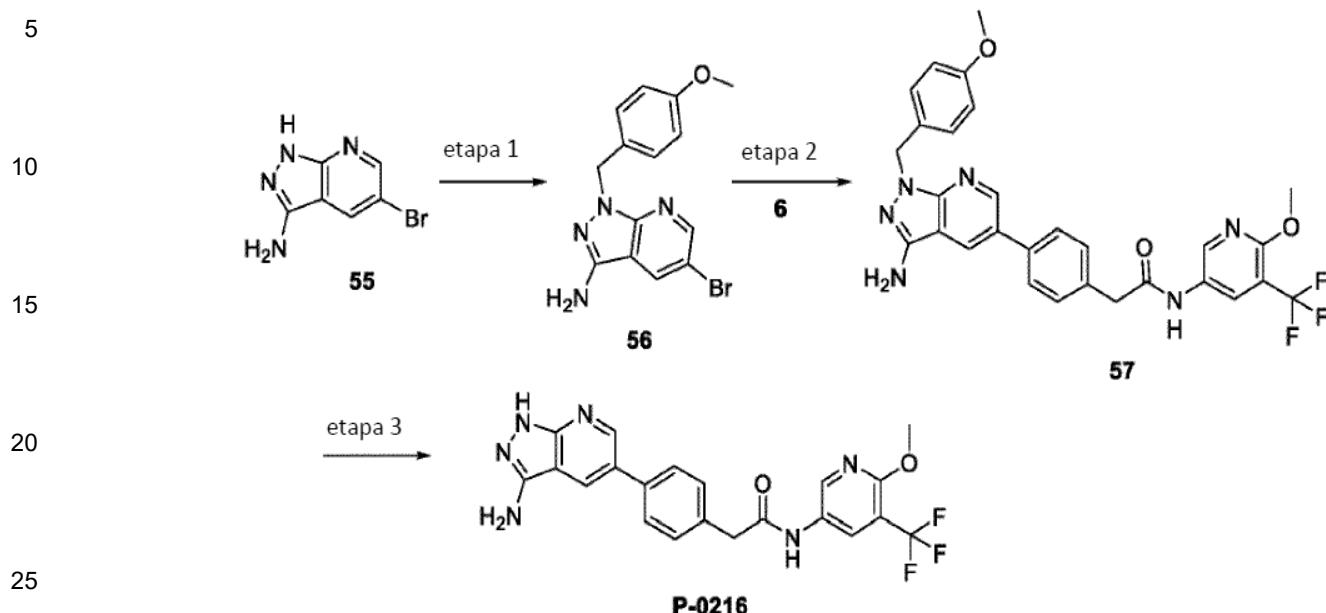
15 Etapa 4 — Preparación de 2-(2,5-difluoro-4-(1-(4-metoxibencil)-3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)fenil)-N-(6-metil-5-(trifluorometil)piridin-3-il)acetamida, 54: A 1-[(4-metoxifenil)metil]-3-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazolo[3,4-b]piridina (52, 0,050 g, 0,13 mmol) en NMP (3 ml) se añadió 2-(4-bromo-2,5-difluoro-fenil)-N-[6-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]acetamida (53, 65 mg, 0,16 mmol) seguido de carbonato de potasio acuoso 1 M (550 µl). La mezcla de reacción se desgasificó y se purgó con nitrógeno y se añadió complejo de diclorometano de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (0,010 g, 0,012 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitar a 120 °C durante 90 minutos. Una vez completada, la reacción se filtró a través de un lecho corto de celite, se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El material resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna de gel de sílice mediante la elución con metanol al 0-20 % en diclorometano. Esto proporcionó 32 mg (42 % de rendimiento) del compuesto 54.

20 Etapa 5 — Preparación de 2-(2,5-difluoro-4-(3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)fenil)-N-(6-metil-5-(trifluorometil)piridin-3-il)acetamida, P-0175: A 2-(2,5-difluoro-4-(1-(4-metoxibencil)-3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina -5-il)fenil)-N-(6-metil-5-(trifluorometil)piridin-3-il)acetamida (54, 30 mg, 0,052 mmol) se añadió TFA (2,3 ml) y la solución se dejó agitar a 80 °C durante 3 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El disolvente se eliminó en presencia de sílice y el material crudo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna de gel de sílice mediante la elución con metanol al 0-15 % en diclorometano. Esto proporcionó el compuesto P-0175. MS (ESI) $[M+H^+]^+$ = 462,25.

45 Ejemplo 16

El compuesto P-0216 se preparó en 3 etapas a partir de 5-bromo-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-amina 55 y N-[6-metoxi-5-(trifluorometil)-3-piridil]-2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenilacetamida 6 como se muestra en el Esquema 16.

Esquema 16



- Etapa 1 — Preparación de 5-bromo-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-amina, 56: A una mezcla helada de 5-bromo-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-amina (**55**, 2,00 g, 9,39 mmol) en DMF (50 ml) se añadió lentamente NaH en aceite mineral (60 %, 564 mg, 14,1 mmol). Despues de agitar durante 15 minutos, se añadió lentamente 1-(clorometil)-4-metoxi-benceno (4,42 g, 28,2 mmol). La mezcla se dejó agitar y calentar hasta temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El material se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna de gel de sílice mediante la elución con acetato de etilo al 50 % en hexano para proporcionar 1,57 g (50 % de rendimiento) del compuesto 56.
- Etapa 2 — Preparación de 2-(4-(3-amino-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)fenil)-N-(6-metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il)acetamida, 57: Una mezcla de 5-bromo-1-[[(4-metoxifenil)methyl]pirazolo[3,4-b]piridin-3-amina (**56**, 149 mg, 0,447 mmol), N-[6-metoxi-5-(trifluorometil)-3-piridil]-2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]acetamida (6, 236 mg, 0,541 mmol) y el complejo de diclorometano de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (33 mg, 0,040 mmol) en dioxano (5 ml) se purgó con gas nitrógeno y luego se añadió carbonato de potasio acuoso 2,5 M (0,540 ml). La mezcla se dejó agitar a 100 °C durante 3 horas. La reacción se diluyó con acetato de etilo y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El material se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna de gel de sílice mediante la elución con acetato de etilo al 80 % en diclorometano para proporcionar 150 mg (60 % de rendimiento) del compuesto 57. MS (ESI) $[M+H^+]^+$ = 563,30.
- Etapa 3 — Preparación de 2-(4-(3-amino-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)fenil)-N-(6-metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il)acetamida, P-0216: Una mezcla de 2-[4-(3-amino-1-(4-metoxifenil)methyl)pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]fenil-N-[6-metoxi-5-(trifluorometil)-3-piridil]acetamida (**57**, 150 mg, 0,267 mmol) en TFA (4 ml) se dejó agitar a 80 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El material se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna de gel de sílice mediante la elución con metanol al 10 % en acetato de etilo, seguido de trituración con acetonitrilo para proporcionar el compuesto P-0216. MS ESI $[M+H^+]^+$ = 443,25
- Todos los compuestos de la Tabla 1 enumerados a continuación pueden prepararse de acuerdo con los ejemplos sintéticos descritos en esta descripción, y al hacer las sustituciones necesarias de los materiales de partida que el experto en la técnica podría obtener comercialmente o de otro modo. Los compuestos marcados con un asterisco (*) son compuestos de referencia útiles para comprender la invención.
- Todos los compuestos siguientes tienen un valor de espectrometría de masas $(MH)^+$ a menos que se indique específicamente lo contrario como $(MH)^-$.

TABLA 1

| Número | Nombre del compuesto | Estructura del compuesto | (MH) + |
|---------|--|--------------------------|--------|
| P-000 1 | 2-[2-metil-4-(2-fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)fenil]-N-[3-(trifluorometil)fenil]acetamida | | 486,3 |
| P-0002 | 2-[3-metil-4-(2-fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)fenil]-N-[3-(trifluorometil)fenil]acetamida | | 486,3 |
| P-0003 | 2-[3-fluoro-4-(2-fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)fenil]-N-[3-(trifluorometil)fenil]acetamida | | 490,3 |
| P-0004 | 2-[2-fluoro-4-(2-fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)fenil]-N-[2-(trifluorometil)-4-piridil]acetamida | | 491,3 |
| P-0005 | 2-[5-(2-fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-2-piridil]-N-[2-(trifluorometil)-4-piridil]acetamida | | 474,3 |
| P-0006 | 2-[6-[2-(2-ciano-4-piridil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-3-piridil]-N-[6-metoxi-5-(trifluorometil)-3-piridil]acetamida | | 530,05 |

(continuación)

| Número | Nombre del compuesto | Estructura del compuesto | (MH) + |
|--------|--|--------------------------|--------|
| P-0007 | 2-[2-fluoro-4-[2-(6-metoxi-3-piridil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-yl]fenil]-N-[6-metoxi-5-(trifluorometil)-3-piridil]acetamida | | 552,3 |
| P-0008 | 2-[4-[2-(2-ciclopropiletinil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-yl]fenil]-N-[6-metoxi-5-(trifluorometil)-3-piridil]acetamida | | 491,4 |
| P-0009 | 2-[2-fluoro-4-[2-(2-metoxi-4-piridil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-yl]fenil]-N-[6-metoxi-5-(trifluorometil)-3-piridil]acetamida | | 552,1 |
| P-0010 | 2-[2-fluoro-4-[2-(6-morfolina-3-piridil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-yl]fenil]-N-[6-metoxi-5-(trifluorometil)-3-piridil]acetamida | | 607,4 |
| P-0011 | 2-[4-[2-(6-ciano-3-piridil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-yl]-2-fluoro-fenil]-N-[6-metoxi-5-(trifluorometil)-3-piridil]acetamida | | 547,3 |
| P-0012 | 2-[3-fluoro-4-[2-(6-metoxi-3-piridil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-yl]fenil]-N-[6-metoxi-5-(trifluorometil)-3-piridil]acetamida | | 552,3 |

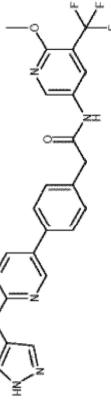
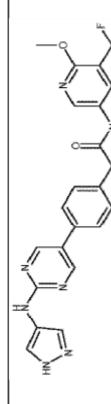
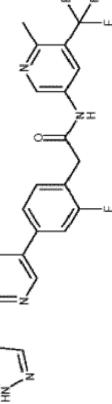
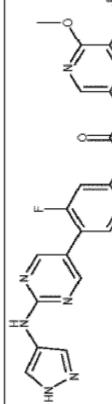
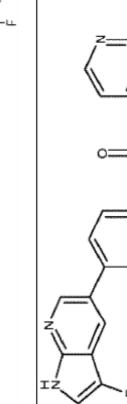
(continuación)

| Número | Nombre del compuesto | Estructura del compuesto | (MH) + |
|--------|---|--------------------------|--------|
| P-0013 | 2-[4-[2-(2-ciano-4-piridil)-1H-pirolo[2,3-b]piridin-5-il]-2-fluoro-fenil]-N-[6-metoxi-5-(trifluorometil)-3-piridil]acetamida | | 547,3 |
| P-0014 | 2-[4-[2-(6-ciano-3-piridil)-1H-pirolo[2,3-b]piridin-5-il]-3-fluoro-fenil]-N-[6-metoxi-5-(trifluorometil)-3-piridil]acetamida | | 547,3 |
| P-0015 | 2-[4-[2-[1-(difluorometil)pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-2-fluoro-fenil]-N-[6-metoxi-5-(trifluorometil)-3-piridil]acetamida | | 561,3 |
| P-0016 | 2-[4-[2-(2-ciano-4-piridil)-1H-pirolo[2,3-b]piridin-5-il]-3-fluoro-fenil]-N-[6-metoxi-5-(trifluorometil)-3-piridil]acetamida | | 547,3 |
| P-0017 | 2-[3-fluoro-4-[2-[(1-metilpirazol-4-il)amino]pirimidin-5-il]fenil]-N-[4-(trifluorometil)-2-piridil]acetamida | | 472,3 |
| P-0018 | 2-[3-fluoro-4-[2-[(1-metilimidazol-4-il)amino]pirimidin-5-il]fenil]-N-[4-(trifluorometil)-2-piridil]acetamida | | 472,3 |

(continuación)

| Número | Nombre del compuesto | Estructura del compuesto | (MH) + |
|--------|--|--------------------------|--------|
| P-0019 | 2-[2,5-difluoro-4-[2-[(1-metilpirazol-4-il)amino]pirimidin-5-il]fenil]-N-[4-(trifluorometil)-2-piridil]acetamida | | 490,3 |
| P-0020 | 2-[2,5-difluoro-4-[2-[(1-metilimidazol-4-il)amino]pirimidin-5-il]fenil]-N-[4-(trifluorometil)-2-piridil]acetamida | | 490,3 |
| P-0021 | 2-[4-[2-[(1-(difluorometil)pirazol-4-il)amino]pirimidin-5-il]-2,5-difluorofenil]-N-[4-(trifluorometil)-2-piridil]acetamida | | 526,3 |
| P-0022 | 2-[4-[2-[(1-metilimidazol-4-il)amino]pirimidin-5-il]fenil]-N-[4-(trifluorometil)-2-piridil]acetamida | | 454,3 |
| P-0023 | 2-[4-[2-[(1-(difluorometil)pirazol-4-il)amino]pirimidin-5-il]fenil]-N-[4-(trifluorometil)-2-piridil]acetamida | | 490,3 |
| P-0024 | 2-[4-[2-[(1-(difluorometil)pirazol-4-il)amino]pirimidin-5-il]-3-fluoro-fenil]-N-[4-(trifluorometil)-2-piridil]acetamida | | 508,3 |

(continuación)

| Número | Nombre del compuesto | Estructura del compuesto | (M+H) + |
|--------|---|---|---------|
| P-0025 | N-[6-metoxi-5-(trifluorometil)-3-piridil]-2-[4-[2-(1H-pirazol-4-ilamino)pirimidin-5-il]fenil]acetamida |  | 470,3 |
| P-0026 | 2-[2-fluoro-4-[2-(1H-pirazol-4-ilamino)pirimidin-5-il]fenil]-N-[6-metoxi-5-(trifluorometil)-3-piridil]acetamida |  | 488,3 |
| P-0027 | 2-[2-fluoro-4-[2-(1H-pirazol-4-ilamino)pirimidin-5-il]fenil]-N-[6-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]acetamida |  | 472,3 |
| P-0028 | 2-[3-fluoro-4-[2-(1H-pirazol-4-ilamino)pirimidin-5-il]fenil]-N-[6-metoxi-5-(trifluorometil)-3-piridil]acetamida |  | 488,3 |
| P-0029 | 2-[2-fluoro-4-(3-fluoro-1H-pirrol-2,3-b]piridin-5-il]fenil-N-[2-(trifluorometil)-4-piridil]acetamida |  | 433 |

(continuación)

| Número | Nombre del compuesto | Estructura del compuesto | (MH) + |
|--------|---|--------------------------|--------|
| P-0030 | 2-[4-(2-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-2-fluorofenil]-N-[2-(trifluorometil)-4-piridil]acetamida | | 449,2 |
| P-0031 | 2-[4-(3-acetyl-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-2-fluorofenil]-N-[2-(trifluorometil)-4-piridil]acetamida | | 457,3 |
| P-0032 | 2-[4-[3-(ciclopropanocarbonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-2-fluoro-fenil]-N-[2-(trifluorometil)-4-piridil]acetamida | | 457,3 |
| P-0033 | 2-[2-fluoro-4-[2-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilamino)pirimidin-5-il]fenil]-N-[2-(trifluorometil)-4-piridil]acetamida | | 483,3 |
| P-0034 | 2-[2-fluoro-4-(3-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)fenil]-N-[6-metoxi-5-(trifluorometil)-3-piridil]acetamida | | 463,3 |

(continuación)

| Número | Nombre del compuesto | Estructura del compuesto | (MH) ⁺ |
|--------|--|--------------------------|-------------------|
| P-0035 | 2-[4-(3-acetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-2-fluorofenil]-N-[6-metoxi-5-(trifluorometil)-3-piridil]acetamida | | 487,3 |
| P-0036 | 2-[4-[3-(ciclopropanocarbonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-2-fluoro-fenil]-N-[6-metoxi-5-(trifluorometil)-3-piridil]acetamida | | 513,3 |
| P-0037 | 2-[2-fluoro-4-[2-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilamino)pirimidin-5-il]fenil]-N-[6-metoxi-5-(trifluorometil)-3-piridil]acetamida | | 538,3 |
| P-0038 | 2-[4-(2-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-2-fluorofenil]-N-[6-metoxi-5-(trifluorometil)-3-piridil]acetamida | | 479,2 |
| P-0039 | 2-[4-[2-[1-(difluorometil)-5-metil-pirazol-4-il]amino]pirimidin-5-ilfenil]-N-[6-metoxi-5-(trifluorometil)-3-piridil]acetamida | | 534,1 |

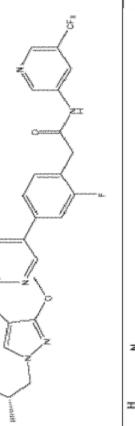
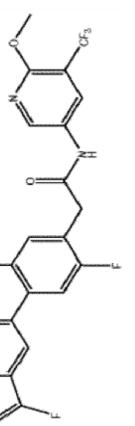
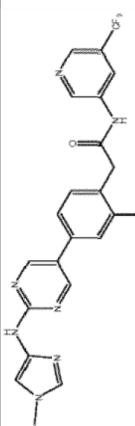
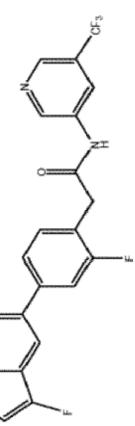
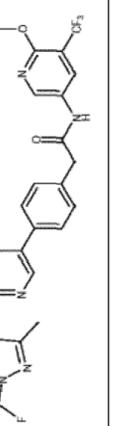
(continuación)

| | Nombre del compuesto | Estructura del compuesto | (MH)⁺ |
|--------|---|---------------------------------|-------------------------|
| P-0040 | 2-[4-(2-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-2-fluorofenil]-N-[4-(trifluorometil)-2-piridil]acetamida | | 449,2 |
| P-0041 | 2-[4-(2-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-2-fluorofenil]-N-[5-(trifluorometil)-2-piridil]acetamida | | 449,2 |
| P-0042 | N-[6-(1-ciano-1-metil-ethyl)-3-piridil]-2-[2-fluoro-4-(3-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)fenil]acetamida | | 432,3 |
| P-0043 | N-(6-terc-butil-3-piridil)-2-[2-fluoro-4-(3-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)fenil]acetamida | | 421,3 |
| P-0044 | N-(4-cloro-5-ciclopropil-2-piridil)-2-[2-fluoro-4-(3-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)fenil]acetamida | | 439,3 |

(continuación)

| | Nombre del compuesto | Estructura del compuesto | (MH)⁺ |
|--------|--|---------------------------------|-------------------------|
| P-0045 | 2-[4-(2-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-2,5-difluorofenil]-N-[6-metoxi-5-(trifluorometil)-3-piridil]acetanida | | 497,2 |
| P-0046 | 2-[4-(2-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-3-fluorofenil]-N-[6-metboxi-5-(trifluorometil)-3-piridil]acetamida | | 479,2 |
| P-0047 | 2-[4-(7-cloro-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-2-fluorofenil]-N-[6-metoxi-5-(trifluorometil)-3-piridil]acetanida | | 480,3 |
| P-0048 | 2-[3-fluoro-4-(3-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)fenil]-N-[6-metoxi-5-(trifluorometil)-3-piridil]acetanida | | 463,2 |
| P-0049 | 2-[2-fluoro-4-(3-propanoil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)fenil]-N-[6-metoxi-5-(trifluorometil)-3-piridil]acetanida | | 501,3 |

(continuación)

| Número | Nombre del compuesto | Estructura del compuesto | (MH) ⁺ |
|--------|---|--|-------------------|
| P-0050 | 2-[2-fluoro-4-[2-[(1-[(2S)-2-hidroxipropil]pirazol-4-il)amino]pirimidin-5-yl]fenil]-N-[5-(trifluorometil)-3-piridil]acetamida |  | 546,3 |
| P-0051 | 2-[2,5-difluoro-4-(3-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-yl)fenil]-N-[6-metoxi-5-(trifluorometil)-3-piridil]acetamida |  | 481,2 |
| P-0052 | 2-[2-fluoro-4-[2-[(1-metilimidazo-4-il)amino]pirimidin-5-yl]fenil]-N-[5-(trifluorometil)-3-piridil]acetamida |  | 472,3 |
| P-0053 | 2-[2-fluoro-4-(3-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-yl)fenil]-N-[5-(trifluorometil)-3-piridil]acetamida |  | 433,3 |
| P-0054 | 2-[4-[2-[(1-(difluorometil)-3-metil-pirazol-4-il)amino]pirimidin-5-yl]fenil]-N-[6-metoxi-5-(trifluorometil)-3-piridil]acetamida |  | 534,1 |

(continuación)

| Número | Nombre del compuesto | Estructura del compuesto | (MH) + |
|--------|--|--------------------------|--------|
| P-0055 | 2-[4-(3-acetil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-2-fluorofenil]-N-[5-(trifluorometil)-3-piridi]acetamida | | 457,3 |
| P-0056 | 2-[4-[2-(3-metoxiprop-1-inil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]fenil]-N-[6-metoxi-5-(trifluorometil)-3-piridi]acetamida | | 495,3 |
| P-0057 | 2-[2-fluoro-4-(2-oxospiro[1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3,1'-ciclopropano]-5-il)fenil]-N-[6-metil-5-(trifluorometil)-3-piridi]acetamida | | 471,3 |
| P-0058 | 2-[2-fluoro-4-[2-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilamino)pirimidin-5-il]fenil]-N-[5-(trifluorometil)-3-piridi]acetamida | | 507,4 |
| P-0059 | 2-[4-(7-cloro-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-2-fluorofenil]-N-[6-metil-5-(trifluorometil)-3-piridi]acetamida | | 464,2 |

(continuación)

| Número | Nombre del compuesto | Estructura del compuesto | (MH) + |
|--------|---|--------------------------|--------|
| P-0060 | 2-[4-(7-cloro-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-2-fluorofenil]-N-[6-cloro-5-(trifluorometil)-3-piridil]acetamida | | 484,2 |
| P-0061 | 2-[4-(7-cloro-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-2-fluorofenil]-N-[5-(trifluorometil)-3-piridil]acetamida | | 450,2 |
| P-0062 | 2-[2-fluoro-4-(3-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)fenil]-N-[6-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]acetamida | | 447,3 |
| P-0063 | 2-[4-(3-acetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-2-fluorofenil]-N-[6-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]acetamida | | 471,3 |
| P-0064 | 2-[2-fluoro-4-(2-oxospiro[1H-piropo[2,3-b]piridin-3,1-ciclopropano]-5-il)fenil]-N-[5-(trifluorometil)-3-piridil]acetamida | | 457,2 |

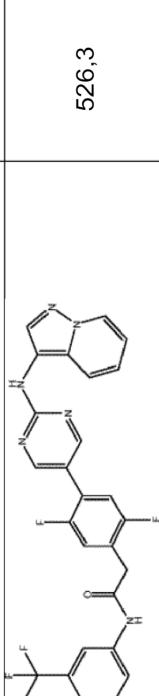
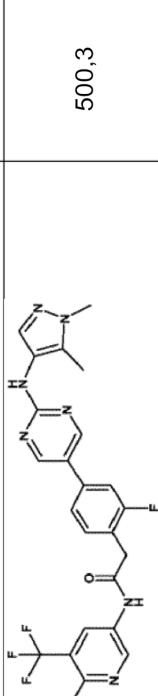
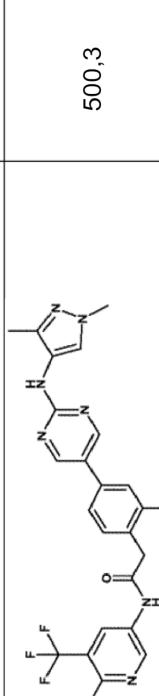
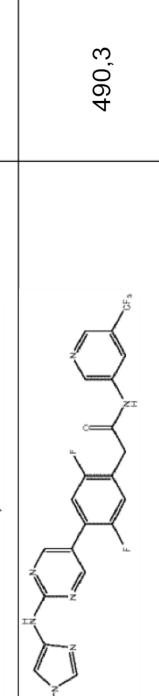
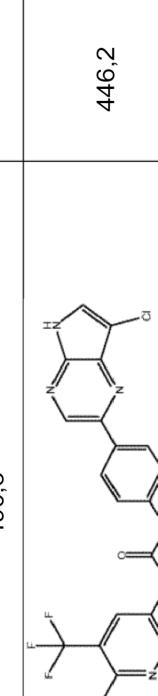
(continuación)

| Número | Nombre del compuesto | Estructura del compuesto | (MH) + |
|--------|--|--------------------------|--------|
| P-0065 | 2-[2-fluoro-4-[2-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilamino)pirimidin-5-il]fenil]-N-[6-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]acetamida | | 522,1 |
| P-0066 | 2-[4-(3-ciclopropil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-2-fluoro-fenil]-N-[6-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]acetamida | | 470,3 |
| P-0067 | 2-[4-(2-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-2-fluorofenil]-N-[6-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]acetamida | | 463,2 |
| P-0068 | 2-[2-fluoro-4-(3-propanoil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)fenil]-N-[5-(trifluorometil)-3-piridil]acetamida | | 471,3 |
| P-0069 | 2-[6-[2-(2-morfolino-4-piridil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-3-piridil]-N-[2-(trifluorometil)-4-piridil]acetamida | | 560,4 |

(continuación)

| Número | Nombre del compuesto | Estructura del compuesto | (M+H) + |
|--------|--|--------------------------|---------|
| P-0070 | 2-[2-fluoro-4-(3-propanoil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ii)fenil]-N-[6-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]acetamida | | 485,3 |
| P-0071 | 2-[3-fluoro-4-[2-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilamino)pirimidin-5-ii]fenil]-N-[5-(trifluorometil)-3-piridil]acetamida | | 508,3 |
| P-0072 | 2-[4-(3-ciclopropil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-ii)-2-fluoro-fenil]-N-[5-(trifluorometil)-3-piridil]acetamida | | 456,3 |
| P-0073 | 2-[4-(3-ciclopropil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-ii)fenil]-N-[5-(trifluorometil)-3-piridil]acetamida | | 438,3 |
| P-0074 | 2-[4-[2-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilamino)pirimidin-5-ii]fenil]-N-[5-(trifluorometil)-3-piridil]acetamida | | 490,3 |

(continuación)

| Número | Nombre del compuesto | Estructura del compuesto | $(M+H)^+$ |
|--------|---|--|-----------|
| P-0075 | 2-[2,5-difluoro-4-[2-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilamino)pirimidin-5-il]fenil]-N-[5-(trifluorometil)-3-piridil]acetamida |  | 526,3 |
| P-0076 | 2-[4-[2-[(1,5-dimetilpirazol-4-il)amino]pirimidin-5-il]-2-fluoro-fenil]-N-[6-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]acetamida |  | 500,3 |
| P-0077 | 2-[4-[2-[(1,3-dimetilpirazol-4-il)amino]pirimidin-5-il]-2-fluoro-fenil]-N-[6-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]acetamida |  | 500,3 |
| P-0078 | 2-(2,5-difluoro-4-(2-((1-metil-1H-imidazo1-4-il)amino)pirimidin-5-il)fenil)-N-(5-(trifluorometil)piridin-3-il)acetamida |  | 490,3 |
| P-0079 | 2-[4-(7-cloro-5H-pirolo[2,3-b]pirazin-2-il)fenil]-N-[6-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]acetamida |  | 446,2 |

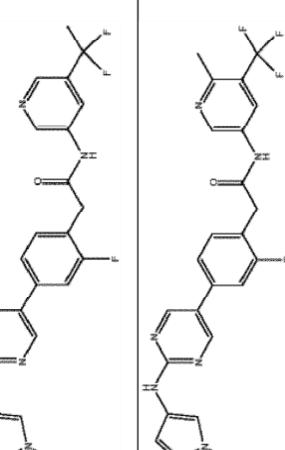
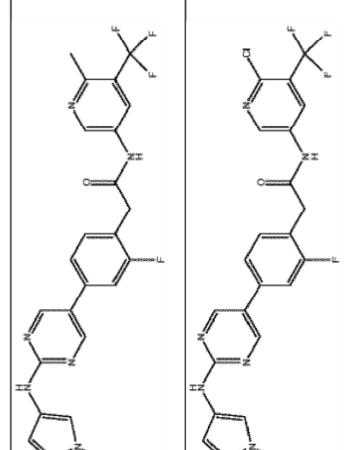
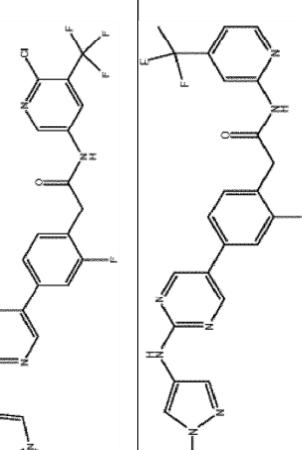
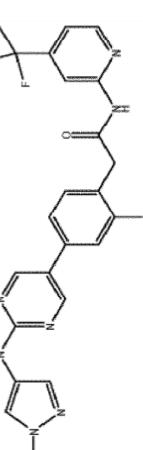
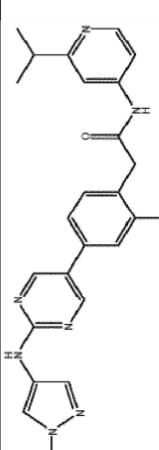
(continuación)

| Número | Nombre del compuesto | Estructura del compuesto | $(M+H)^+$ |
|--------|--|--------------------------|-----------|
| P-0080 | 2-[4-(2-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-2-fluorofenil]-N-[5-(trifluorometil)-3-piridil]acetamida | | 455,3 |
| P-0081 | N-(5-ciclopropil-3-piridil)-2-[2-fluoro-4-[2-[(1-metilpirazol-4-il)amino]pirimidin-5-il]fenil]acetamida | | 444,2 |
| P-0082 | 2-[2-fluoro-4-[2-[(1-metilpirazol-4-il)amino]pirimidin-5-il]fenil]-N-[4-(trifluorometil)-2-piridil]acetamida | | 472,3 |
| P-0083 | 2-[2-fluoro-4-[2-[(1-metilpirazol-4-il)amino]pirimidin-5-il]fenil]-N-[2-(trifluorometil)-4-piridil]acetamida | | 472,1 |
| P-0084 | 2-[2-fluoro-4-[2-[(1-metilpirazol-4-il)amino]pirimidin-5-il]fenil]-N-[5-(trifluorometil)-3-piridil]acetamida | | 472,1 |

(continuación)

| Número | Nombre del compuesto | Estructura del compuesto | (MH) + |
|---------|---|--------------------------|--------|
| P-0085 | 2-[2-fluoro-4-[2-[(1-metilimidazol-4-il)amino]pirimidin-5-il]fenil]-N-(5-metoxi-3-piridil)acetamida | | 434,1 |
| P-0086 | 2-[2-fluoro-4-[2-[(1-metilpirazol-4-il)amino]pirimidin-5-il]fenil]-N-(5-metoxi-3-piridil)acetamida | | 434,3 |
| P-0087* | 2-[2-fluoro-4-[2-[(1-metilpirazol-4-il)amino]pirimidin-5-il]fenil]-N-[6-(trifluorometil)-3-piridil]metil]acetamida | | 486,3 |
| P-0088* | 2-[2-fluoro-4-[2-[(1-metilpirazol-4-il)amino]pirimidin-5-il]fenil]-N-(2-piridilmethyl)acetamida | | 418,3 |
| P-0089 | 2-[2-fluoro-4-[2-[(1-metilpirazol-4-il)amino]pirimidin-5-il]fenil]-N-[6-metoxi-5-(trifluorometil)-3-piridil]acetamida | | 502,2 |

(continuación)

| Número | Nombre del compuesto | Estructura del compuesto | (MH) + |
|--------|--|--|--------|
| P-0090 | N-[5-(1,1-difluoroethyl)-3-piridil]-2-[2-fluoro-4-[2-[(1-metilpirazol-4-il)amino]pirimidin-5-il]fenil]acetamida |  | 468,2 |
| P-0091 | 2-[2-fluoro-4-[2-[(1-metilpirazol-4-il)amino]pirimidin-5-il]fenil]-N-[6-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]acetamida |  | 486,2 |
| P-0092 | N-[6-cloro-5-(trifluorometil)-3-piridil]-2-[2-fluoro-4-[2-[(1-metilpirazol-4-il)amino]pirimidin-5-il]fenil]acetamida |  | 506,3 |
| P-0093 | N-[4-(1,1-difluoroethyl)-2-piridil]-2-[2-fluoro-4-[2-[(1-metilpirazol-4-il)amino]pirimidin-5-il]fenil]acetamida |  | 468,1 |
| P-0094 | 2-[2-fluoro-4-[2-[(1-metilpirazol-4-il)amino]pirimidin-5-il]fenil]-N-(2-isopropil-4-piridil)acetamida |  | 446,1 |

(continuación)

| Número | Nombre del compuesto | Estructura del compuesto | (MH) + |
|--------|---|--------------------------|--------|
| P-0095 | 2-[4-[2-[(1-metilpirazol-4-il)amino]pirimidin-5-il]fenil]-N-[6-(trifluorometil)-3-piridil]acetamida | | 454,1 |
| P-0096 | 2-[2-fluoro-4-[2-[(1-metilimidazol-4-il)amino]pirimidin-5-il]fenil]-N-[4-(trifluorometil)-2-piridil]acetamida | | 472,1 |
| P-0097 | N-(2-ciclopropil-4-piridil)-2-[4-[2-[(1-metilpirazol-4-il)amino]pirimidin-5-il]fenil]acetamida | | 426,1 |
| P-0098 | N-(2-ciclopropil-4-piridil)-2-[2-fluoro-4-[2-[(1-metilpirazol-4-il)amino]pirimidin-5-il]fenil]acetamida | | 444,1 |

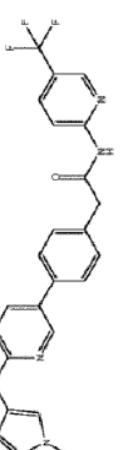
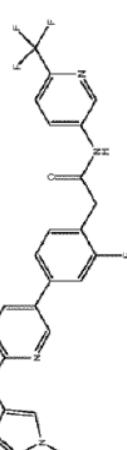
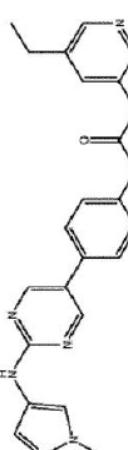
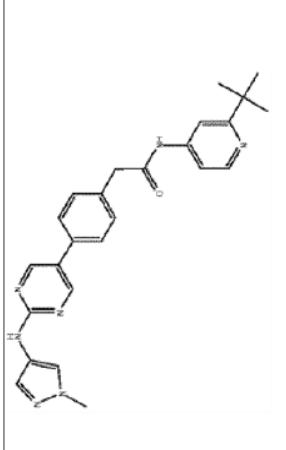
(continuación)

| Número | Nombre del compuesto | Estructura del compuesto | (MH) + |
|--------|--|--------------------------|--------|
| P-0099 | 2-[2-fluoro-4-[2-[(1-metilimidazol-4-il)amino]pirimidin-5-il]fenil]-N-[6-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]acetamida | | 486,1 |
| P-0100 | N-[6-cloro-5-(trifluorometil)-3-piridil]-2-[2-fluoro-4-[2-[(1-metilimidazol-4-il)amino]pirimidin-5-il]fenil]acetamida | | 506,0 |
| P-0101 | 2-[2-fluoro-4-[2-[(1-metilimidazol-4-il)amino]pirimidin-5-il]fenil]-N-[6-metoxi-5-(trifluorometil)-3-piridil]acetamida | | 502,2 |
| P-0102 | N-[4-(1,1-difluoroethyl)-2-piridil]-2-[2-fluoro-4-[2-[(1-metilimidazol-4-il)amino]pirimidin-5-il]fenil]acetamida | | 468,1 |
| P-0103 | N-[5-(1,1-difluoroethyl)-3-piridil]-2-[2-fluoro-4-[2-[(1-metilimidazol-4-il)amino]pirimidin-5-il]fenil]acetamida | | 468,1 |

(continuación)

| Número | Nombre del compuesto | Estructura del compuesto | (MH) + |
|--------|---|--------------------------|----------------|
| P-0104 | N-[5-(1,1-difluoroethyl)-6-fluoro-3-piridil]-2-[4-[2-[1-metilpirazol-4-il)amino]pirimidin-5-il]fenil]acetamida | | 466,1 MH(-) |
| P-0105 | N-[5-(1,1-difluoro-3-piridil)-2-[2-fluoro-4-[2-[(1-metilpirazol-4-il)amino]pirimidin-5-il]fenil]acetamida | | 486,1 |
| P-0106 | 2-[2-fluoro-4-[2-[(1-metilpirazol-4-il)amino]pirimidin-5-il]fenil]-N-[5-(trifluorometil)-2-piridil]acetamida | | 472,1 |
| P-0107 | N-(4-cloro-5-ciclopropil-2-piridil)-2-[2-fluoro-4-[2-[1-metilpirazol-4-il)amino]pirimidin-5-il]fenil]acetamida | | 478,1 |
| P-0108 | N-[6-(1-ciano-1-metil-etyl)-3-piridil]-2-[2-fluoro-4-[2-[1-metilpirazol-4-il)amino]pirimidin-5-il]fenil]acetamida | | 471,1 |

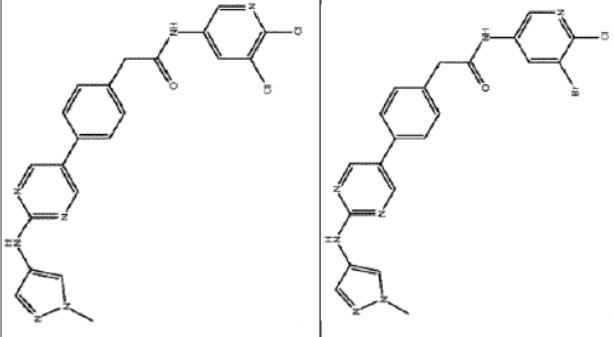
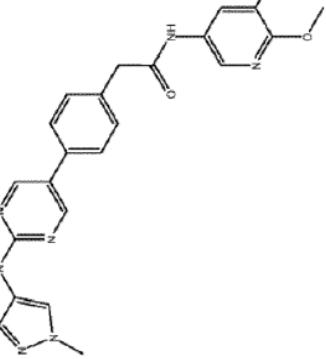
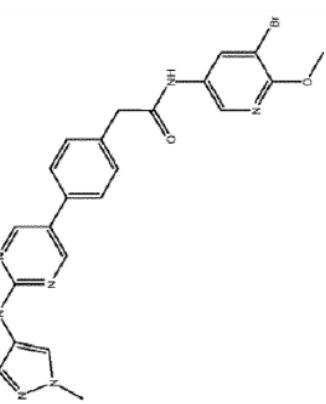
(continuación)

| Número | Nombre del compuesto | Estructura del compuesto | (MH) + |
|--------|--|---|----------------|
| P-0109 | 2-[4-[2-[(1-metilpirazol-4-il)amino]pirimidin-5-il]fenil]-N-[5-(trifluorometil)-2-piridil]acetamida |  | 452,0 MH(-) |
| P-0110 | 2-[2-fluoro-4-[2-[(1-metilpirazol-4-il)amino]pirimidin-5-il]fenil]-N-[6-(trifluorometil)-3-piridil]acetamida |  | 472,0 |
| P-0111 | N-(5-etil-3-piridil)-2-[2-fluoro-4-[2-[(1-metilpirazol-4-il)amino]pirimidin-5-il]fenil]acetamida |  | 432,1 |
| P-0112 | N-(2-terc-butil-4-piridil)-2-[4-[2-[(1-metilpirazol-4-il)amino]pirimidin-5-il]fenil]acetamida |  | 442,3 |

(continuación)

| Número | Nombre del compuesto | Estructura del compuesto | (MH) + |
|---------|--|--------------------------|--------|
| P-0113 | N-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]-2-[4-[2-[(1-metilpirazol-4-il)amino]pirimidin-5-il]fenil]acetamida | | 478,0 |
| P-0114* | N-[5-cloro-2-piridil]metil]-2-[4-[2-[(1-metilpirazol-4-il)amino]pirimidin-5-il]fenil]acetamida | | 434,2 |
| P-0115* | 2-[4-[2-[(1-metilpirazol-4-il)amino]pirimidin-5-il]fenil]-N-[(4-metil-2-piridil)metil]acetamida | | 414,1 |

(continuación)

| Número | Nombre del compuesto | Estructura del compuesto | (MH) ⁺ |
|--------|---|---|-------------------|
| P-0116 | N-(5,6-dicloro-3-piridil)-2-[4-[2-[(1-metilpirazol-4-il)amino]pirimidin-5-il]fenil]acetamida |  | 454,0 |
| P-0117 | N-(5-bromo-6-cloro-3-piridil)-2-[4-[2-[(1-metilpirazol-4-il)amino]pirimidin-5-il]fenil]acetamida |  | 498,4 |
| P-0118 | N-(5-bromo-6-metoxi-3-piridil)-2-[4-[2-[(1-metilpirazol-4-il)amino]pirimidin-5-il]fenil]acetamida |  | 494,2 |

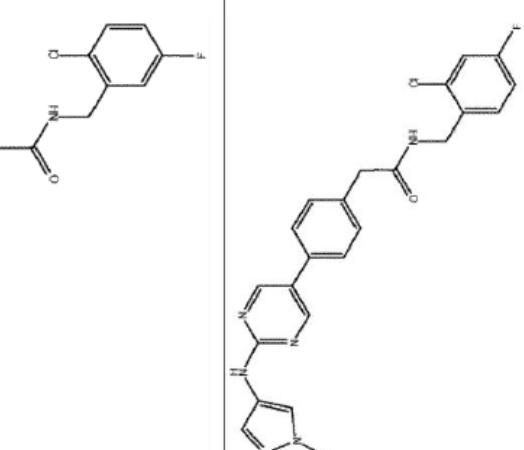
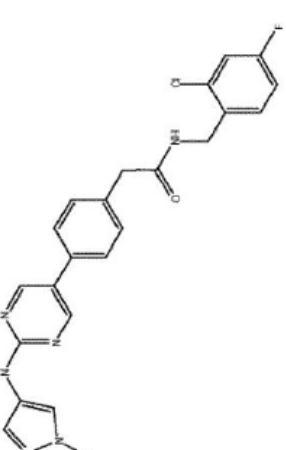
(continuación)

| Número | Nombre del compuesto | Estructura del compuesto | (MH) + |
|---------|---|--------------------------|--------|
| P-0119* | 2-[4-[2-[(1-metilpirazol-4-il)amino]pirimidin-5-il]fenil]-N-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acetamida | | 425,2 |
| P-0120* | N-(3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-2-[4-[2-[(1-metilpirazol-4-il)amino]pirimidin-5-il]fenil]acetamida | | 440,2 |
| P-0121 | 2-[4-[2-[(1-metilpirazol-4-il)amino]pirimidin-5-il]fenil]-N-[2-(trifluorometil)-3-piridil]acetamida | | 454,0 |

(continuación)

| Número | Nombre del compuesto | Estructura del compuesto | (MH) + |
|---------|---|--------------------------|--------|
| P-0122 | 2-[4-[2-[(1-metilpirazol-4-il)amino]pirimidin-5-il]fenil]-N-[3-(trifluorometil)-4-piridil]acetamida | | 454,0 |
| P-0123* | N-[(2,6-diclorofenil)metyl]-2-[4-[2-[(1-metilpirazol-4-il)amino]pirimidin-5-il]fenil]acetamida | | 467,2 |

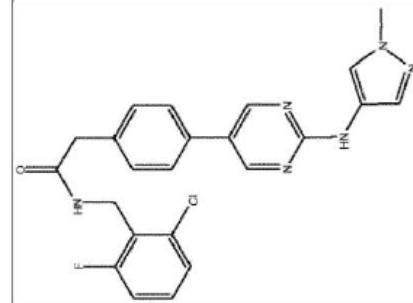
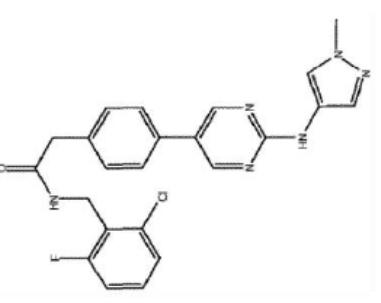
(continuación)

| Número | Nombre del compuesto | Estructura del compuesto | (MH) + |
|---------|--|---|--------|
| P-0124* | N-[2-chloro-5-fluoro-fenil]metil]-2-[4-[2-[(1-metilpirazol-4-il)amino]pirimidin-5-il]fenil]acetamida |  | 451,0 |
| P-0125* | N-[2-chloro-4-fluoro-fenil]metil]-2-[4-[2-[(1-metilpirazol-4-il)amino]pirimidin-5-il]fenil]acetamida |  | 451,0 |

(continuación)

| Número | Nombre del compuesto | Estructura del compuesto | (M+H) + |
|---------|--|--------------------------|---------|
| P-0126* | N-[{(2,5-diclorofenil)metyl]-2-[4-[2-[1-metilpirazol-4-i]amino]pirimidin-5-il]fenil]acetamida | | 467,2 |
| P-0127* | N-[(2-cloro-6-fluoro-fenil)metyl]-2-[4-[2-[1-metilpirazol-4-i]amino]pirimidin-5-il]fenil]acetamida | | 451,0 |

(continuación)

| Número | Nombre del compuesto | Estructura del compuesto | $(M+H)^+$ |
|---------|--|--|-----------|
| P-0126* | N-[2,5-diclorofenil]metil]-2-[4-[2-[(1-metilpirazol-4-ili)amino]pirimidin-5-il]fenil]acetamida |  | 467,2 |
| P-0127* | N-[2-cloro-6-fluoro-fenil]metil]-2-[4-[2-[(1-metilpirazol-4-ili)amino]pirimidin-5-il]fenil]acetamida |  | 451,0 |

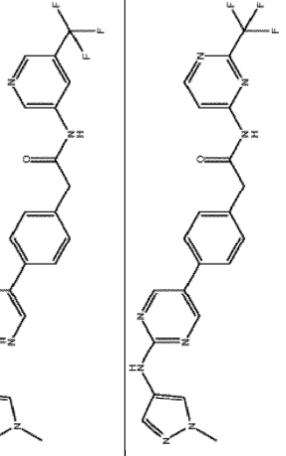
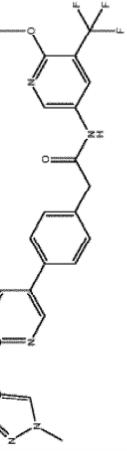
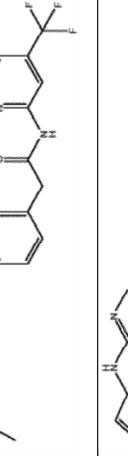
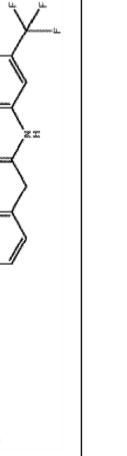
(continuación)

| Número | Nombre del compuesto | Estructura del compuesto | (MH) + |
|---------|--|--------------------------|--------|
| P-0128* | 2-[4-[2-[(1-metilpirazol-4-il)amino]pirimidin-5-il]fenil]-N-[[3-(trifluorometil)fenil]metil]acetamida | | 467,2 |
| P-0129* | 2-[4-[2-[(1-metilpirazol-4-il)amino]pirimidin-5-il]fenil]-N-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]acetamida | | 467,2 |
| P-0130* | N-(3-metiltisoaxazolo[5,4-b]piridin-5-il)-2-[4-[2-[(1-metilpirazol-4-il)amino]pirimidin-5-il]fenil]acetamida | | 441,1 |

(continuación)

| Número | Nombre del compuesto | Estructura del compuesto | (MH) + |
|---------|---|--------------------------|----------------|
| P-0131 | 2-[4-[2-[(1-metilpirazol-4-il)amino]pirimidin-5-il]fenil]-N-(3-piridil)acetamida | | 386,1 |
| P-0132* | 2-[4-[2-[(1-metilpirazol-4-il)amino]pirimidin-5-il]fenil]-N-(3-piridilmétil)acetamida | | 400,1 |
| P-0133 | N-(5-metoxi-3-piridil)-2-[4-[2-[(1-metilpirazol-4-il)amino]pirimidin-5-il]fenil]acetamida | | 414,1 MH(-) |
| P-0134 | 2-[4-[2-[(1-metilpirazol-4-il)amino]pirimidin-5-il]fenil]-N-[2-(trifluorometil)-4-piridil]acetamida | | 452,2 MH(-) |
| P-0135 | 2-[4-[2-[(1-metilpirazol-4-il)amino]pirimidin-5-il]fenil]-N-[6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]acetamida | | 455,10 |

(continuación)

| Número | Nombre del compuesto | Estructura del compuesto | (MH) + |
|--------|---|--|----------------|
| P-0136 | 2-[4-[(1-metilpirazol-4-il)amino]pirimidin-5-il]fenil]-N-[5-(trifluorometil)-3-piridil]acetamida |  | 452,1 MH(-) |
| P-0137 | 2-[4-[(1-metilpirazol-4-il)amino]pirimidin-5-il]fenil]-N-[2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]acetamida |  | 453,1 MH(-) |
| P-0138 | N-[6-metoxi-5-(trifluorometil)-3-piridil]-2-[4-[(1-metilpirazol-4-il)amino]pirimidin-5-il]fenil]acetamida |  | 484,10 |
| P-0139 | 2-[4-[(1-metilpirazol-4-il)amino]pirimidin-5-il]fenil]-N-[4-(trifluorometil)-2-piridil]acetamida |  | 454,10 |
| P-0140 | 2-[4-[(1-metilpirazol-4-il)amino]pirimidin-5-il]fenil]-N-[6-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]acetamida |  | 468,3 |

(continuación)

| Número | Nombre del compuesto | Estructura del compuesto | (MH) + |
|--------|---|--------------------------|----------------|
| P-0141 | 2-[4-[2-[(1-metilpirazol-4-il)amino]pirimidin-5-il]fenil]-N-[3-(trifluorometil)fenil]acetamida | | 451,1 MH(-) |
| P-0142 | N-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-2-[4-[2-[(1-metilpirazol-4-il)amino]pirimidin-5-il]fenil]acetamida | | 469,1 MH(-) |
| P-0143 | N-(6-terc-butyl-3-piridil)-2-[4-[2-[(1-metilpirazol-4-il)amino]pirimidin-5-il]fenil]acetamida | | 442,2 |
| P-0144 | N-[5-(1,1-difluoroethyl)-3-piridil]-2-[4-[2-[(1-metilpirazol-4-il)amino]pirimidin-5-il]fenil]acetamida | | 450,3 |
| P-0145 | N-[6-cloro-5-(trifluorometil)-3-piridil]-2-[4-[2-[(1-metilpirazol-4-il)amino]pirimidin-5-il]fenil]acetamida | | 488,3 |
| P-0146 | N-[6-(1-ciano-1-metil-ethyl)-3-piridil]-2-[4-[2-[(1-metilpirazol-4-il)amino]pirimidin-5-il]fenil]acetamida | | 451,1 MH(-) |

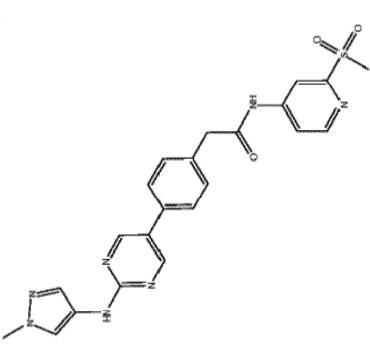
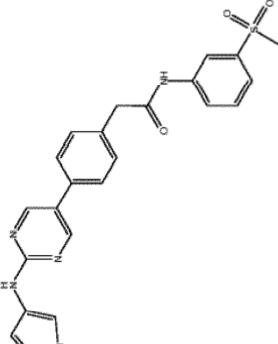
(continuación)

| Número | Nombre del compuesto | Estructura del compuesto | (MH) + |
|--------|---|--------------------------|-----------------|
| P-0147 | N-[4-(1,1-difluoroethyl)-2-piridil]-2-[4-[2-[(1-metilpirazol-4-il)amino]pirimidin-5-il]fenil]acetamida | | 450,1 |
| P-0148 | N-[6-cloro-5-(trifluorometil)-3-piridil]-2-[4-[2-[(1-metilimidazol-4-il)amino]pirimidin-5-il]fenil]acetamida | | 488,0 |
| P-0149 | N-[6-metoxi-5-(trifluorometil)-3-piridil]-2-[4-[2-[(1-metilimidazol-4-il)amino]pirimidin-5-il]fenil]acetamida | | 482,05 |
| P-0150 | 2-[4-[2-[(1-metilimidazol-4-il)amino]pirimidin-5-il]fenil]-N-[6-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]acetamida | | 466,05 MH(-) |

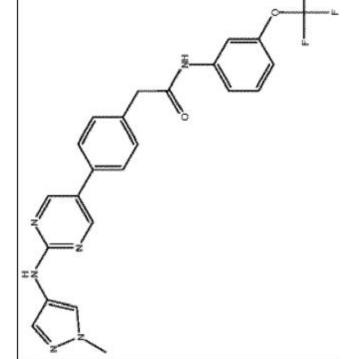
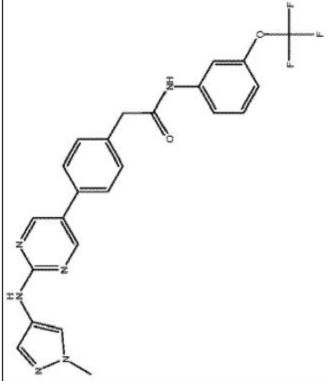
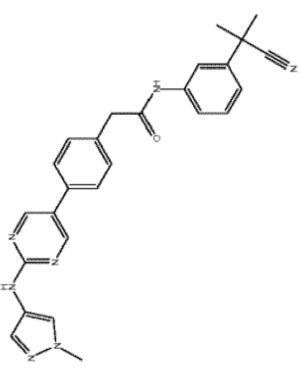
(continuación)

| Número | Nombre del compuesto | Estructura del compuesto | (MH) + |
|--------|---|--------------------------|--------|
| P-0151 | N-(6-cloropirimidin-4-il)-2-[4-[2-[(1-metilpirazol-4-il)amino]pirimidin-5-il]fenil]acetamida | | 421,0 |
| P-0152 | 2-[4-[2-[(1-metilpirazol-4-il)amino]pirimidin-5-il]fenil]-N-[6-(trifluorometil)-2-piridil]acetamida | | 454,0 |
| P-0153 | N-(2-metoxi-4-piridil)-2-[4-[2-[(1-metilpirazol-4-il)amino]pirimidin-5-il]fenil]acetamida | | 416,2 |

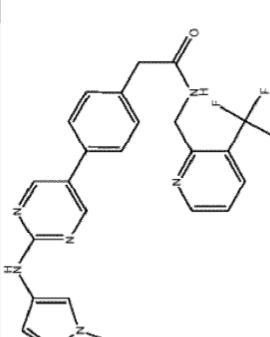
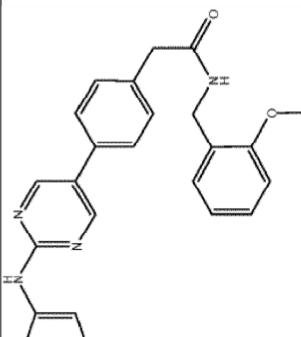
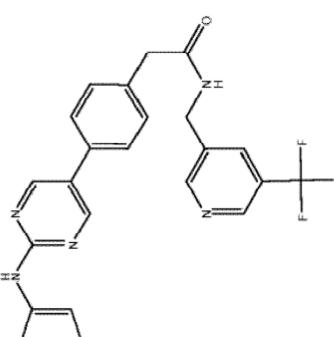
(continuación)

| Número | Nombre del compuesto | Estructura del compuesto | (MH) + |
|--------|--|--|--------|
| P-0154 | 2-[4-[2-[(1-metilpirazol-4-il)amino]pirimidin-5-il]fenil]-N-(2-metilsulfonil-4-piridil)acetamida |  | 464,2 |
| P-0155 | 2-[4-[2-[(1-metilpirazol-4-il)amino]pirimidin-5-il]fenil]-N-(3-metilsulfonilfenil)acetamida |  | 463,3 |

(continuación)

| Número | Nombre del compuesto | Estructura del compuesto | (MH) + |
|--------|---|---|--------|
| P-0156 | 2-[4-[2-[(1-metilpirazol-4-il)amino]pirimidin-5-il]fenil]-N-(4-metilsulfonifenil)acetamida |  | 463,3 |
| P-0157 | 2-[4-[2-[(1-metilpirazol-4-il)amino]pirimidin-5-il]fenil]-N-[3-(trifluorometoxi)fenil]acetamida |  | 469,3 |
| P-0158 | N-[3-(1-ciano-1-metil-ethyl)fenil]-2-[4-[2-[(1-metilpirazol-4-il)amino]pirimidin-5-il]fenil]acetamida |  | 452,2 |

(continuación)

| Número | Nombre del compuesto | Estructura del compuesto | (MH) ⁺ |
|---------|--|--|-------------------|
| P-0159* | 2-[4-[2-[(1-metilpirazol-4-il)amino]pirimidin-5-il]fenil]-N-[[3-(trifluorometil)-2-piridil]metil]acetamida |  | 468,1 |
| P-0160* | N-[(2-metoxifенил)метил]-2-[4-[2-[(1-метилпіразол-4-іл)аміно]пірімідин-5-іл]феніл]акетаміда |  | 429,1 |
| P-0161* | 2-[4-[2-[(1-metilpirazol-4-il)amino]pirimidin-5-il]fenil]-N-[[5-(trifluorometil)-3-piridil]metil]acetamida |  | 468,1 |

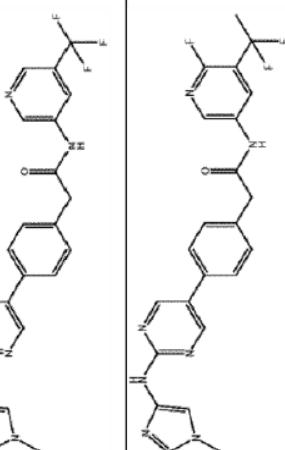
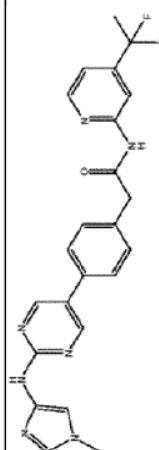
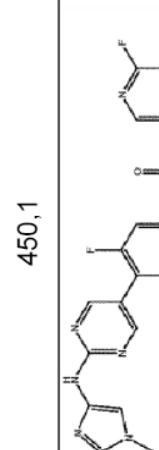
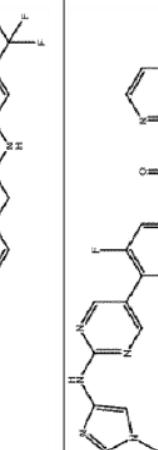
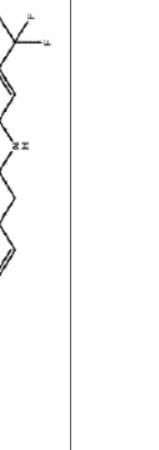
(continuación)

| Número | Nombre del compuesto | Estructura del compuesto | (MH) + |
|---------|---|--------------------------|--------|
| P-0159* | 2-[4-[2-[(1-metilpirazol-4-il)amino]pirimidin-5-il]fenil]-N-[3-(trifluorometil)-2-piridil]metil]acetamida | | 468,1 |
| P-0160* | N-[(2-metoxifenil)metil]-2-[4-[2-[(1-metilpirazol-4-il)amino]pirimidin-5-il]fenil]acetamida | | 429,1 |
| P-0161* | 2-[4-[2-[(1-metilpirazol-4-il)amino]pirimidin-5-il]fenil]-N-[5-(trifluorometil)-3-piridil]metil]acetamida | | 468,1 |

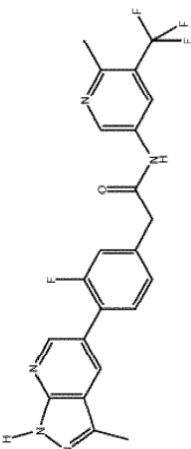
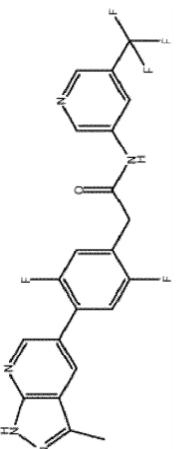
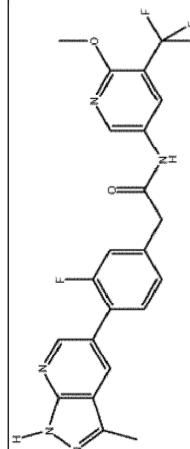
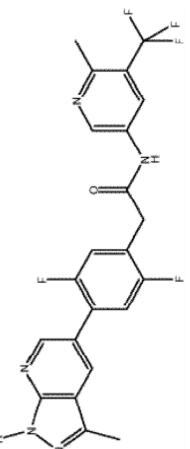
(continuación)

| Número | Nombre del compuesto | Estructura del compuesto | (MH) + |
|---------|---|--------------------------|--------|
| P-0162* | 2-[4-[2-[(1-metilpirazol-4-il)amino]pirimidin-5-il]fenil]-N-[[5-(trifluorometil)-2-piridil]metil]acetamida | | 468,1 |
| P-0163 | N-(4,5-difluoro-2-piridil)-2-[4-[2-[(1-metilpirazol-4-il)amino]pirimidin-5-il]fenil]acetamida | | 422,1 |
| P-0164 | N-(4-cloro-5-ciclopropil-2-piridil)-2-[4-[2-[(1-metilpirazol-4-il)amino]pirimidin-5-il]fenil]acetamida | | 460,1 |
| P-0165 | N-[6-cloro-5-(trifluorometil)-3-piridil]-2-[4-[2-[(1-ethylpirazol-4-il)amino]pirimidin-5-il]fenil]acetamida | | 502,0 |
| P-0166 | 2-[4-[2-[(1-ethylpirazol-4-il)amino]pirimidin-5-il]fenil]-N-[5-(trifluorometil)-3-piridil]acetamida | | 468,1 |

(continuación)

| Número | Nombre del compuesto | Estructura del compuesto | (M+H) + |
|--------|---|--|---------|
| P-0167 | 2-[4-[2-[(1-metilimidazol-4-il)amino]pirimidin-5-il]fenil]-N-[5-(trifluorometil)-3-piridil]acetamida |  | 454,0 |
| P-0168 | N-[5-(1,1-difluoroethyl)-6-fluoro-3-piridil]-2-[4-[2-[(1-metilimidazol-4-il)amino]pirimidin-5-il]fenil]acetamida |  | 468,1 |
| P-0169 | N-[4-(1,1-difluoroethyl)-2-piridil]-2-[4-[2-[(1-metilimidazol-4-il)amino]pirimidin-5-il]fenil]acetamida |  | 450,1 |
| P-0170 | N-[5-(1,1-difluoroethyl)-6-fluoro-3-piridil]-2-[3-fluoro-4-[2-[(1-metilimidazol-4-il)amino]pirimidin-5-il]fenil]acetamida |  | 486,1 |
| P-0171 | N-[4-(1,1-difluoroethyl)-2-piridil]-2-[3-fluoro-4-[2-[(1-metilimidazol-4-il)amino]pirimidin-5-il]fenil]acetamida |  | 468,1 |

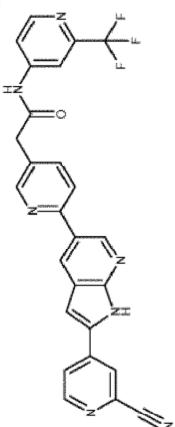
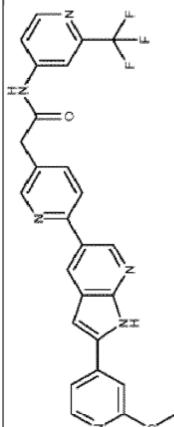
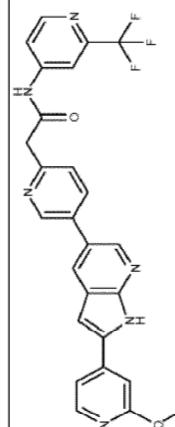
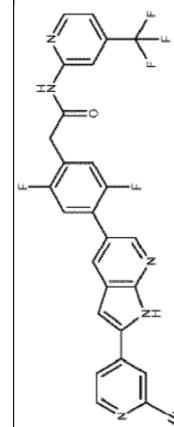
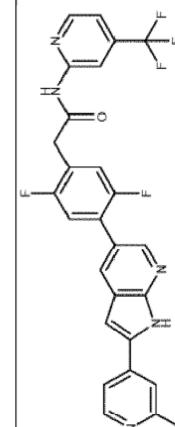
(continuación)

| Número | Nombre del compuesto | Estructura del compuesto | (MH) + |
|--------|--|--|--------|
| P-0172 | 2-[3-fluoro-4-(3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)fenil]-N-[6-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]acetamida |  | 444,2 |
| P-0173 | 2-[2,5-difluoro-4-(3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)fenil]-N-[5-(trifluorometil)-3-piridil]acetamida |  | 448,3 |
| P-0174 | 2-[3-fluoro-4-(3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)fenil]-N-[6-metoxi-5-(trifluorometil)-3-piridil]acetamida |  | 448,3 |
| P-0175 | 2-[2,5-difluoro-4-(3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)fenil]-N-[6-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]acetamida |  | 462,3 |

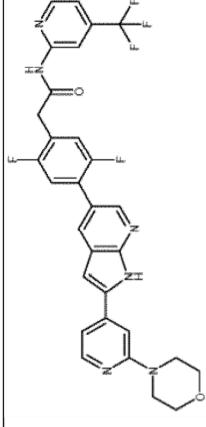
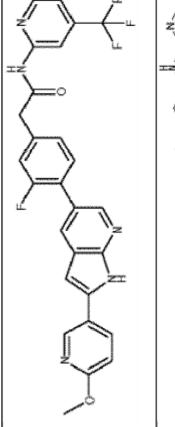
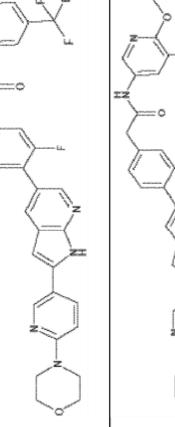
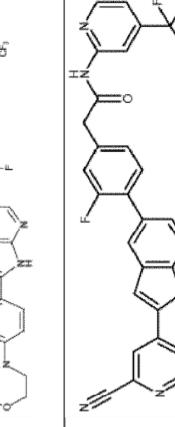
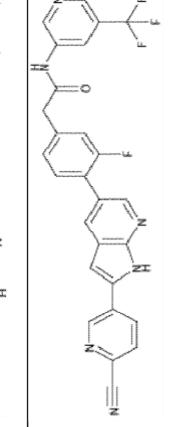
(continuación)

| Número | Nombre del compuesto | Estructura del compuesto | (MH) + |
|--------|---|--------------------------|----------------|
| P-0180 | 2-[4-[2-[(2S)-2-hidroxipropil]-3-metoxi-pirazol-4-i]amino]pirimidin-5-il]fenil]-N-[6-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]acetamida | | 540,2 MH(-) |
| P-0181 | 2-[5-[2-(2-morfolino-4-piridil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-2-piridil]-N-[2-(trifluorometil)-4-piridil]acetamida | | 560,4 |
| P-0182 | 2-[5-[2-(2-ciano-4-piridil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-2-piridil]-N-[2-(trifluorometil)-4-piridil]acetamida | | 500,3 |
| P-0183 | 2-[5-[2-(6-morfolino-3-piridil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-2-piridil]-N-[2-(trifluorometil)-4-piridil]acetamida | | 560,3 |
| P-0184 | 2-[5-[2-(6-ciano-3-piridil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-2-piridil]-N-[2-(trifluorometil)-4-piridil]acetamida | | 500,3 |

(continuación)

| Número | Nombre del compuesto | Estructura del compuesto | (MH) ⁺ |
|--------|--|--|-------------------|
| P-0185 | 2-[6-[2-(2-ciano-4-piridil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-3-piridil]-N-[2-(trifluorometil)-4-piridil]acetamida |  | 500,3 |
| P-0186 | 2-[6-[2-(2-metoxi-4-piridil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-3-piridil]-N-[2-(trifluorometil)-4-piridil]acetamida |  | 505,3 |
| P-0187 | 2-[5-[2-(2-metoxi-4-piridil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-2-piridil]-N-[2-(trifluorometil)-4-piridil]acetamida |  | 505,3 |
| P-0188 | 2-[4-[2-(2-ciano-4-piridil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-2,5-difluoro-fenil]-N-[4-(trifluorometil)-2-piridil]acetamida |  | 535,3 |
| P-0189 | 2-[2,5-difluoro-4-[2-(2-metoxi-4-piridil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]fenil]-N-[4-(trifluorometil)-2-piridil]acetamida |  | 540,3 |

(continuación)

| Número | Nombre del compuesto | Estructura del compuesto | (MH) + |
|--------|--|--|--------|
| P-0190 | 2-[2,5-difluoro-4-[2-(2-morfolino-4-piridil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-yl]fenil]-N-[4-(trifluorometil)-2-piridil]acetamida |  | 595,4 |
| P-0191 | 2-[3-fluoro-4-[2-(6-methoxy-3-piridil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-yl]fenil]-N-[4-(trifluorometil)-2-piridil]acetamida |  | 522,3 |
| P-0192 | 2-[3-fluoro-4-[2-(6-morfolino-3-piridil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-yl]fenil]-N-[4-(trifluorometil)-2-piridil]acetamida |  | 577,4 |
| P-0193 | 2-[3-fluoro-4-[2-(6-morfolino-3-piridil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-yl]fenil]-N-[6-metoxi-5-(trifluorometil)-2-piridil]acetamida |  | 607,4 |
| P-0194 | 2-[4-[2-(2-ciano-4-piridil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-yl]-3-fluoro-fenil]-N-[4-(trifluorometil)-2-piridil]acetamida |  | 517,3 |
| P-0195 | 2-[4-[2-(6-ciano-3-piridil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-yl]-3-fluoro-fenil]-N-[5-(trifluorometil)-3-piridil]acetamida |  | 517,3 |

(continuación)

| Número | Nombre del compuesto | Estructura del compuesto | (MH) + |
|--------|--|--------------------------|--------|
| P-0196 | 2-[3-fluoro-4-[2-(6-metoxi-3-piridil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]fenil]-N-[5-(trifluorometil)-3-piridil]acetamida | | 522,3 |
| P-0197 | 2-[4-[2-[1-(difluorometil)pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-3-fluoro-fenil]-N-[5-(trifluorometil)-3-piridil]acetamida | | 531,3 |
| P-0198 | 2-[3-fluoro-4-[2-(6-morfolina-3-piridil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]fenil]-N-[5-(trifluorometil)-3-piridil]acetamida | | 577,4 |
| P-0199 | 2-[4-[2-(2-ciano-4-piridil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-3-fluoro-fenil]-N-[5-(trifluorometil)-3-piridil]acetamida | | 517,3 |
| P-0200 | 2-[3-fluoro-4-[2-(2-metoxi-4-piridil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]fenil]-N-[5-(trifluorometil)-3-piridil]acetamida | | 522,3 |

(continuación)

| Número | Nombre del compuesto | Estructura del compuesto | (MH) + |
|--------|--|--------------------------|--------|
| P-0201 | 2-[3-fluoro-4-[2-(2-morfolino-4-piridil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il][fenil]-N-[5-(trifluorometil)-3-piridil]acetamida | | 577,4 |
| P-0202 | 2-[4-(3-étoxi-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-3-fluorofenil]-N-[6-metoxi-5-(trifluorometil)-3-piridil]acetamida | | 490,3 |
| P-0203 | 2-[4-(3-amino-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-3-fluorofenil]-N-[6-metoxi-5-(trifluorometil)-3-piridil]acetamida | | 461,2 |
| P-0204 | 2-[4-[2-(3-hidroxi-3-metil-but-1-inil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il][fenil]-N-[5-(trifluorometil)-3-piridil]acetamida | | 479,23 |
| P-0205 | 2-[3-fluoro-4-[2-[(1-metilpirazol-4-il)amino]pirimidin-5-il][fenil]-N-[5-(trifluorometil)-3-piridil]acetamida | | 472,3 |

(continuación)

| Número | Nombre del compuesto | Estructura del compuesto | (MH) + |
|--------|---|--------------------------|--------|
| P-0206 | 2-[3-fluoro-4-[2-[(1-metilpirazol-4-il)amino]pirimidin-5-il]fenil]-N-[6-metoxi-5-(trifluorometil)-3-piridil]acetamida | | 502,3 |
| P-0207 | 2-[2,5-difluoro-4-[2-[(1-metilpirazol-4-il)amino]pirimidin-5-il]fenil]-N-[5-(trifluorometil)-3-piridil]acetamida | | 490,3 |
| P-0208 | 2-[2,5-difluoro-4-[2-[(1-metilpirazol-4-il)amino]pirimidin-5-il]fenil]-N-[6-metoxi-5-(trifluorometil)-3-piridil]acetamida | | 520,3 |
| P-0209 | 2-[4-[2-[(1-difluorometil)pirazol-4-il]amino]pirimidin-5-il]fenil]-N-[5-(trifluorometil)-3-piridil]acetamida | | 490,3 |
| P-0210 | 2-[4-[2-[(1-difluorometil)pirazol-4-il]amino]pirimidin-5-il]fenil]-N-[6-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]acetamida | | 504,3 |
| P-0211 | 2-[4-[2-[(1-difluorometil)pirazol-4-il]amino]pirimidin-5-il]fenil]-N-[6-metoxi-5-(trifluorometil)-3-piridil]acetamida | | 520,3 |

(continuación)

| Número | Nombre del compuesto | Estructura del compuesto | (M+H) + |
|--------|--|--------------------------|---------|
| P-0212 | 2-[4-(3-metoxi-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)fenil]-N-[6-metoxi-5-(trifluorometil)-3-piridil]acetamida | | 458,3 |
| P-0213 | 2-[4-(3-etoxi-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)fenil]-N-[6-metoxi-5-(trifluorometil)-3-piridil]acetamida | | 472,3 |
| P-0214 | 2-[4-[2-(3-hidroxi-3-metil-but-1-inil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]fenil]-N-[6-metoxi-5-(trifluorometil)-3-piridil]acetamida | | 509,4 |
| P-0215 | 2,2,2-trifluoro-N-[5-[4-[2-[2-[6-metoxi-5-(trifluorometil)-3-piridil]amino]-2-oxo-etyl]fenil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]acetamida | | 539,3 |
| P-0216 | 2-[4-(3-amino-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)fenil]-N-[6-metoxi-5-(trifluorometil)-3-piridil]acetamida | | 443,3 |

(continuación)

| Número | Nombre del compuesto | Estructura del compuesto | (MH) + |
|--------|---|--------------------------|--------|
| P-0217 | 2-[4-(3-etoxi-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)fenil]-N-[6-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]acetamida | | 456,3 |
| P-0218 | 2-[4-(3-metoxi-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)fenil]-N-[6-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]acetamida | | 442,3 |
| P-0219 | 2-[4-[2-(3,3-dimetilbut-1-inil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]fenil]-N-[6-metoxi-5-(trifluorometil)-3-piridil]acetamida | | 507,4 |
| P-0220 | 2-[4-[2-(3-hidroxi-3-metil-but-1-inil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]fenil]-N-[6-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]acetamida | | 493,4 |
| P-0221 | N-[6-metoxi-5-(trifluorometil)-3-piridil]-2-[4-[2-[(5-metil-1H-pirazol-4-il)amino]pirimidin-5-il]fenil]acetamida | | 484,3 |

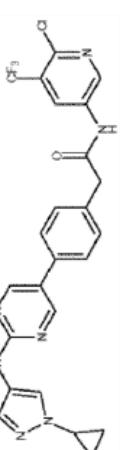
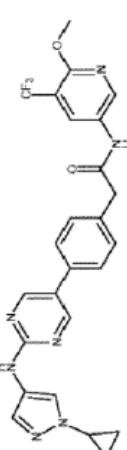
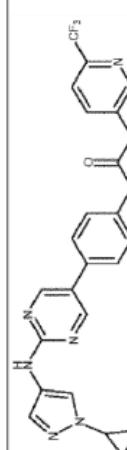
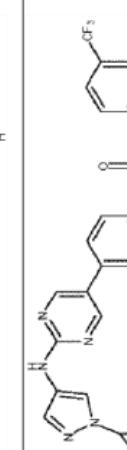
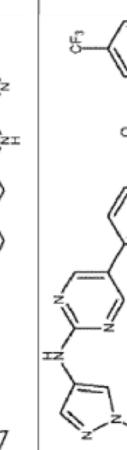
(continuación)

| Número | Nombre del compuesto | Estructura del compuesto | (MH) + |
|--------|--|--------------------------|--------|
| P-0222 | 2-[4-[2-[1-(2-metoxietil)pirazol-4-il]amino]pirimidin-5-il]fenil-N-[4-(trifluorometil)-2-piridil]acetamida | | 498,4 |
| P-0223 | 2-[4-[2-[1-(difluorometil)pirazol-4-il]amino]pirimidin-5-il]fenil-N-(5-etyl-3-piridil)acetamida | | 450,3 |
| P-0224 | N-(5-ciclopropil-3-piridil)-2-[4-[2-[1-(difluorometil)pirazol-4-il]amino]pirimidin-5-il]fenilacetamida | | 462,3 |
| P-0225 | 2-[3-fluoro-4-[2-(1H-pirazol-4-il)amino]pirimidin-5-il]fenil-N-[6-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]acetamida | | 472,3 |
| P-0226 | 2-[2,5-difluoro-4-[2-(1H-pirazol-4-il)amino]pirimidin-5-il]fenil-N-[6-metoxi-5-(trifluorometil)-3-piridil]acetamida | | 506,1 |
| P-0227 | N-[6-metoxi-5-(trifluorometil)-3-piridil]-2-[4-[2-(3-metilimidazol-4-il)etinil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]fenilacetamida | | 531,2 |

(continuación)

| Número | Nombre del compuesto | Estructura del compuesto | (MH) + |
|--------|---|--------------------------|--------|
| P-0228 | 2-[4-[2-[(1,3-dimetilpirazol-4-il)amino]pirimidin-5-il]fenil]-N-[6-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]acetamida | | 482,4 |
| P-0229 | 2-[4-[2-[(1,5-dimetilpirazol-4-il)amino]pirimidin-5-il]fenil]-N-[6-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]acetamida | | 482,4 |
| P-0230 | 2-[4-(3-cloro-1H-pirazolo[3,4-b]pirimidin-5-il)fenil]-N-[6-metoxi-5-(trifluorometil)-3-piridil]acetamida | | 462,2 |
| P-0231 | 2-[4-[2-[(1-ciclopropilpirazol-4-il)amino]pirimidin-5-il]fenil]-N-[5-(trifluorometil)-3-piridil]acetamida | | 480,1 |
| P-0232 | 2-[4-[2-[(1-ciclopropilpirazol-4-il)amino]pirimidin-5-il]fenil]-N-[6-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]acetamida | | 494,2 |

(continuación)

| Número | Nombre del compuesto | Estructura del compuesto | (MH) + |
|--------|--|---|--------|
| P-0233 | N-[6-cloro-5-(trifluorometil)-3-piridil]-3-amino]pirimidin-5-ill[fenil]acetamida |  | 514,3 |
| P-0234 | 2-[4-[2-[1-ciclopropilpirazol-4-il)amino]pirimidin-5-ill[fenil]-N-[6-metoxi-5-(trifluorometil)-3-piridil]acetamida |  | 510,1 |
| P-0235 | 2-[4-[2-[1-ciclopropilpirazol-4-il)amino]pirimidin-5-ill[fenil]-N-[6-(trifluorometil)-3-piridil]acetamida |  | 480,1 |
| P-0236 | 2-[4-[2-[1-ciclopropilpirazol-4-il)amino]pirimidin-5-ill[fenil]-N-[5-(trifluorometil)-2-piridil]acetamida |  | 480,1 |
| P-0237 | 2-[4-[2-[1-ciclopropilpirazol-4-il)amino]pirimidin-5-ill[fenil]-N-[4-(trifluorometil)-2-piridil]acetamida |  | 480,1 |

(continuación)

| Número | Nombre del compuesto | Estructura del compuesto | (MH) ⁺ |
|--------|--|--------------------------|-------------------|
| P-0238 | 2-[4-[2-[(1-ciclopropilpirazol-4-il)amino]pirimidin-5-il]-2-fluoro-fenil]-N-[5-(trifluorometil)-3-piridil]acetamida | | 498,4 |
| P-0239 | 2-[4-[2-[(1-ciclopropilpirazol-4-il)amino]pirimidin-5-il]-2-fluoro-fenil]-N-[6-(trifluorometil)-3-piridil]acetamida | | 512,5 |
| P-0240 | N-[6-cloro-5-(trifluorometil)-3-piridil]-2-[4-[2-[(1-ciclopropilpirazol-4-il)amino]pirimidin-5-il]-2-fluoro-fenil]acetamida | | 532,0 |
| P-0241 | 2-[4-[2-[(1-ciclopropilpirazol-4-il)amino]pirimidin-5-il]-2-fluoro-fenil]-N-[6-metoxi-5-(trifluorometil)-3-piridil]acetamida | | 528,1 |
| P-0242 | 2-[4-[2-[(1-ciclopropilpirazol-4-il)amino]pirimidin-5-il]-2-fluoro-fenil]-N-[6-(trifluorometil)-3-piridil]acetamida | | 498,4 |

(continuación)

| Número | Nombre del compuesto | Estructura del compuesto | (MH) + |
|--------|--|--------------------------|--------|
| P-0243 | 2-[4-[2-[(1-ciclopropilpirazol-4-il)amino]pirimidin-5-il]-2-fluoro-fenil]-N-[5-(trifluorometil)-2-piridil]acetamida | | 498,4 |
| P-0244 | 2-[4-[2-[(1-ciclopropilpirazol-4-il)amino]pirimidin-5-il]-2-fluoro-fenil]-N-[4-(trifluorometil)-2-piridil]acetamida | | 498,4 |
| P-0245 | 2-[4-(3-fluoro-1H-pirazzolo[3,4-b]pirimidin-5-il)fenil]-N-[6-metoxi-5-(trifluorometil)-3-piridil]acetamida | | 446,3 |
| P-0246 | 2-[4-[2-[(1-etilpirazol-4-il)amino]pirimidin-5-il]-3-fluorofenil]-N-[6-metoxi-5-(trifluorometil)-3-piridil]acetamida | | 516,3 |
| P-0247 | 2-[4-[2-[(1-etilpirazol-4-il)amino]pirimidin-5-il]-2,5-difluorofenil]-N-[6-metoxi-5-(trifluorometil)-3-piridil]acetamida | | 534,3 |

(continuación)

| Número | Nombre del compuesto | Estructura del compuesto | (MH) ⁺ |
|--------|---|--------------------------|-------------------|
| P-0248 | 2-[4-[2-[(1-etilpirazol-4-il)amino]pirimidin-5-il]-3-fluorofenil]-N-[6-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]acetamida | | 500,3 |
| P-0249 | 2-[4-[2-[(1-etilpirazol-4-il)amino]pirimidin-5-il]-2,5-difluorofenil]-N-[6-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]acetamida | | 518,3 |
| P-0250 | 2-[4-[2-[(1-etilpirazol-4-il)amino]pirimidin-5-il]fenil]-N-[4-(trifluorometil)-2-piridil]acetamida | | 468,1 |
| P-0251 | 2-[4-[2-[(1-etilpirazol-4-il)amino]pirimidin-5-il]fenil]-N-[5-(trifluorometil)-2-piridil]acetamida | | 468,4 |
| P-0252 | 2-[4-[2-[(1-etilpirazol-4-il)amino]pirimidin-5-il]fenil]-N-[6-(trifluorometil)-3-piridil]acetamida | | 468,1 |
| P-0253 | 2-[4-[2-[(1-etilpirazol-4-il)amino]pirimidin-5-il]fenil]-N-[6-metoxi-5-(trifluorometil)-3-piridil]acetamida | | 498,4 |

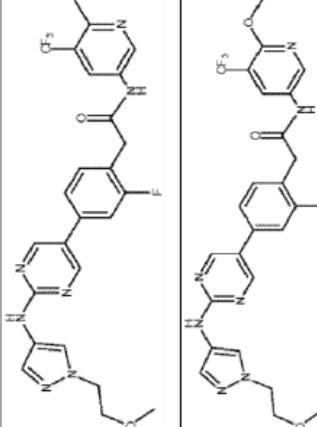
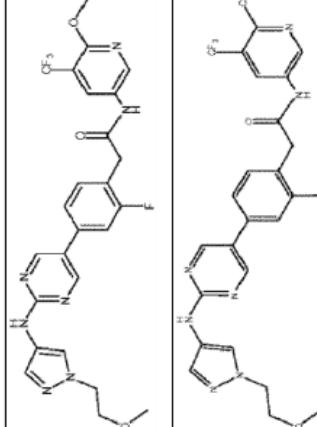
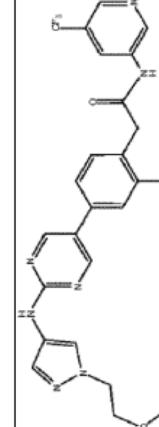
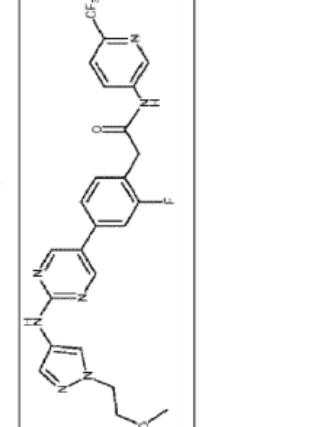
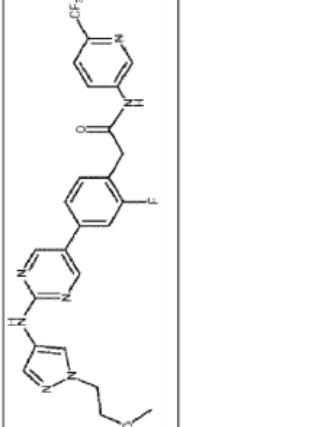
(continuación)

| Número | Nombre del compuesto | Estructura del compuesto | (MH) + |
|--------|---|--------------------------|--------|
| P-0254 | 2-[4-[2-[(1-ethylpirazol-4-il)amino]pirimidin-5-il]fenil]-N-[6-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]acetamida | | 482,2 |
| P-0255 | 2-[4-[2-[(1-ethylpirazol-4-il)amino]pirimidin-5-il]-2-fluoro-fenil]-N-[4-(trifluorometil)-2-piridil]acetamida | | 486,1 |
| P-0256 | 2-[4-[2-[(1-ethylpirazol-4-il)amino]pirimidin-5-il]-2-fluoro-fenil]-N-[5-(trifluorometil)-2-piridil]acetamida | | 486,4 |
| P-0257 | 2-[4-[2-[(1-ethylpirazol-4-il)amino]pirimidin-5-il]-2-fluoro-fenil]-N-[6-(trifluorometil)-3-piridil]acetamida | | 486,4 |
| P-0258 | 2-[4-[2-[(1-ethylpirazol-4-il)amino]pirimidin-5-il]-2-fluoro-fenil]-N-[5-(trifluorometil)-3-piridil]acetamida | | 486,4 |

(continuación)

| Número | Nombre del compuesto | Estructura del compuesto | (MH) + |
|--------|--|--------------------------|--------|
| P-0259 | 2-[4-[2-[(1-ethylpirazol-4-il)amino]pirimidin-5-il]-2-fluorofenil]-N-[6-metoxi-5-(trifluorometil)-3-piridil]acetamida | | 516,1 |
| P-0260 | N-[6-cloro-5-(trifluorometil)-3-piridil]-2-[4-[2-[(1-ethylpirazol-4-il)amino]pirimidin-5-il]-2-fluorofenil]acetamida | | 520,3 |
| P-0261 | 2-[4-[2-[(1-ethylpirazol-4-il)amino]pirimidin-5-il]-2-fluorofenil]-N-[6-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]acetamida | | 500,2 |
| P-0262 | 2-[4-(3-ciclopropil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-2-fluoro-fenil]-N-[6-metoxi-5-(trifluorometil)-3-piridil]acetamida | | 486,3 |
| P-0263 | 2-[4-(3-ciclopropil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)fenil]-N-[6-metoxi-5-(trifluorometil)-3-piridil]acetamida | | 468,3 |

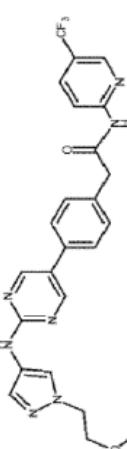
(continuación)

| Número | Nombre del compuesto | Estructura del compuesto | $(M+H)^+$ |
|--------|--|--|-----------|
| P-0264 | 2-[2-fluoro-4-[2-[(1-(2-metoxietil)pirazol-4- il)amino]pirimidin-5-yl]fenil]-N-[6-metil-5-(trifluorometil)- 3-piridil]acetamida |  | 530,2 |
| P-0265 | 2-[2-fluoro-4-[2-[(1-(2-metoxietil)pirazol-4- il)amino]pirimidin-5-yl]fenil]-N-[6-metoxi-5- (trifluorometil)-3-piridil]acetamida |  | 546,1 |
| P-0266 | N-[6-cloro-5-(trifluorometil)-3-piridil]-2-[2-fluoro-4-[2- [(1-(2-metoxietil)pirazol-4-yl)amino]pirimidin-5- yl]fenil]acetamida |  | 550,3 |
| P-0267 | 2-[2-fluoro-4-[2-[(1-(2-metoxietil)pirazol-4- il)amino]pirimidin-5-yl]fenil]-N-[5-(trifluorometil)-3- piridil]acetamida |  | 516,4 |
| P-0268 | 2-[2-fluoro-4-[2-[(1-(2-metoxietil)pirazol-4- il)amino]pirimidin-5-yl]fenil]-N-[6-(trifluorometil)-3- piridil]acetamida |  | 516,1 |

(continuación)

| Número | Nombre del compuesto | Estructura del compuesto | (MH) + |
|--------|---|--------------------------|--------|
| P-0269 | 2-[2-fluoro-4-[2-[(1-(2-metoxietil)pirazol-4-il)amino]pirimidin-5-yl]fenil]-N-[5-(trifluorometil)-2-piridil]acetamida | | 516,4 |
| P-0270 | 2-[2-fluoro-4-[2-[(1-(2-metoxietil)pirazol-4-il)amino]pirimidin-5-yl]fenil]-N-[4-(trifluorometil)-2-piridil]acetamida | | 516,4 |
| P-0271 | 2-[4-[2-[(1-(2-metoxietil)pirazol-4-il)amino]pirimidin-5-yl]fenil]-N-[6-metoxi-5-(trifluorometil)-3-piridil]acetamida | | 528,1 |
| P-0272 | N-[6-cloro-5-(trifluorometil)-3-piridil]-2-[4-[2-[(1-(2-metoxietil)pirazol-4-il)amino]pirimidin-5-yl]fenil]acetamida | | 532,0 |
| P-0273 | 2-[4-[2-[(1-(2-metoxietil)pirazol-4-il)amino]pirimidin-5-yl]fenil]-N-[6-(trifluorometil)-3-piridil]acetamida | | 498,4 |

(continuación)

| Número | Nombre del compuesto | Estructura del compuesto | (M+H) + |
|--------|--|--|---------|
| P-0274 | 2-[4-[2-[[1-(2-metoxietil)pirazol-4-il]amino]pirimidin-5-il]fenil]-N-[5-(trifluorometil)-2-piridil]acetamida |  | 498,4 |

Ejemplos Biológicos

Ejemplo 17: Ensayos basados en células de la actividad de quinasa FLT3

- 5 Los inhibidores de FLT3 pueden evaluarse mediante el uso de la línea celular MOLM-14, de leucemia mieloide aguda que expresa endógenamente FLT3 ITD o derivados de la línea celular AML FLT3 humana que adquirió la mutación D835Y (lazo de activación) de F691L (guardián) después de la selección en dosis crecientes del inhibidor de FLT3 AC220. Los inhibidores de FLT3 también pueden evaluarse al usar células que se diseñan para expresar el mutante de FLT3. Para las células modificadas genéticamente, se transfecaron células murinas Ba/F3 con mutaciones FLT3 ITD/D835Y de longitud completa. Las células BA/F3 parentales dependen de la interleucina-3 (IL-3) para la supervivencia, y la introducción de los constructos FLT3 hizo que estas células fueran dependientes de la actividad de quinasa FLT3 cuando se cultivaron en ausencia de IL-3. Los ensayos de crecimiento de células BA/F3 diseñados pueden realizarse en presencia o ausencia de IL-3, para evaluar la inhibición del compuesto de FLT3 o para detectar la presencia de actividad fuera de la diana, respectivamente. Los inhibidores de la actividad de quinasa FLT3 reducen o eliminan la señalización oncogénica de FLT3, lo que reduce la proliferación celular. Esta inhibición se mide como una función de la concentración de compuesto para evaluar los valores de IC₅₀.

Las líneas celulares usadas en los ensayos de proliferación son las siguientes en la Tabla 2:

TABLA 2

| Línea celular | Tipo de célula | FLT3 expresado | Medios de crecimiento |
|----------------------|--|---|--|
| MOLM-14 | Células derivadas de AML humana ⁸ | FLT3 ITD endógeno | Medio IMDM ⁷ y FBS al 10 % ¹ |
| MOLM-14 D835Y | Células derivadas de AML humana ⁸ | FLT3 ITD endógeno y FLT3 D835Y transfectado | Medio IMDM ⁷ y FBS al 10 % ¹ |
| MOLM-14 F691L | Células derivadas de AML humana ⁸ | FLT3 ITD endógeno y FLT3 F691L transfectado | Medio IMDM ⁷ y FBS al 10 % ¹ |
| BA/F3-FLT3-ITD+D835Y | Pro linfocitos B ³ | FLT3-ITD+D835Y transfectado | RPMI 1640 ² , FBS al 10 % ¹ , L-Glutamina al 1 % ⁴ , NEAA al 1 % ⁵ , medio acondicionado WEHI-3B al 10 % ⁶ (es decir, IL-3) |

¹ Suero bovino fetal (FBS), catálogo de Invitrogen #10438026
² RPMI 1640, catálogo de Invitrogen #11875
³ Células parentales BA/F3, catálogo DSMZ #ACC 300
⁴ L-glutamina, catálogo de Invitrogen #25030
⁵ Aminoácidos no esenciales (NEAA), catálogo de Invitrogen #11140
⁶ Medio condicionado (CM) WEHI-3B contiene IL-3 murina que apoya el crecimiento de las células BA/F3 parentales.
⁷ IMDM, catálogo de Invitrogen #12440
⁸ Células MOLM-14 obtenidas del Dr. Neil Shal de la Universidad de California, San Francisco.

- 45 Las células se sembraron a 1×10^4 células por pocillo de una placa de cultivo celular de 96 pocillos en 50 µl de medio de cultivo celular. Los compuestos se disolvieron en DMSO, típicamente a una concentración de 0,5 mM y se diluyeron en serie 1:3 para un total de ocho puntos y se añadieron a las células hasta concentraciones finales de 1, 0,33, 0,11, 0,37, 0,12, 0,0041, 0,0014 y 0,00046 µM en 100 µl de medio de cultivo celular (concentración final de DMSO al 0,2 %). Algunos de los compuestos más potentes se ejecutaron en un intervalo 10 veces menor. Las células se incubaron a 37 °C, 5 % de CO₂ durante tres días. El amortiguador CellTiter-Glo (Promega Cell Viability Assay catálogo #G7573) y el sustrato se equilibraron hasta temperatura ambiente, y se reconstituyó enzima/sustrato luciferasa de luciérnaga recombinante/luciferina de escarabajo. Las placas de células se equilibraron a temperatura ambiente durante 30 minutos, luego se lisaron mediante la adición de un volumen equivalente de reactivo Celltiter-Glo Reagent. La placa se mezcló durante 10 minutos en un agitador de placas para lisar las células. Las placas se leyeron en un Tecan M1000 mediante el uso del protocolo de luminiscencia modificado para leer 0,1 s por pocillo. La lectura de luminiscencia evalúa el contenido de ATP, que se correlaciona directamente con el número de células de tal manera que la lectura como una función de la concentración del compuesto se usó para determinar el valor IC₅₀.
- 60 Para determinar el efecto de los compuestos sobre la actividad catalítica de FLT3, se han establecido ensayos de quinásas que usan enzimas recombinantes y tecnología AlphaScreen®. También se midió la actividad catalítica de la actividad de c-Kit para determinar la selectividad de los compuestos. Cuando las quinásas son catalíticamente activas, fosforilan un sustrato peptídico biotinilado en residuos de tirosina. Al usar la tecnología AlphaScreen®, la capacidad de los compuestos para afectar la actividad catalítica de las quinásas se puede medir cuantitativamente.
- 65 El sustrato peptídico se inmoviliza por las perlas del donante de estreptavidina AlphaScreen® y, tras la fosforilación por una tirosina quinasa, puede unirse a las perlas del acceptor de anti-fosfotirosina (PY20) AlphaScreen®. Tras la

excitación de estas perlas con luz láser a 680 nm, se produce oxígeno singlete. Este oxígeno singlete se inactiva rápidamente, a menos que las perlas del aceptor de anti-fosfotirosina (PY20) AlphaScreen® estén muy cerca, en cuyo caso puede medirse una señal de proximidad a 580 nm. En presencia de actividad catalítica, hay una señal de proximidad muy fuerte. Los inhibidores de quinasa selectivos afectan a una disminución de esta señal de proximidad a través de una disminución de la fosforilación de tirosina del sustrato peptídico. Las enzimas recombinantes se adquirieron de las siguientes fuentes comerciales como se resume en la Tabla 3:

TABLA 3

| Enzima | Fuente comercial |
|------------|--------------------|
| FLT3-ITD | Invitrogen #PV6190 |
| FLT3-D835Y | Invitrogen #PV3967 |
| c-KIT | Millipore #14-559K |

El ensayo se realizó como se resume a continuación. Los amortiguadores usados se resumen en la Tabla 4.

TABLA 4

| Ensayo | Amortiguador de ensayo | Amortiguador de parada/detección |
|--------|---|---|
| FLT3 | Hepes 25 mM pH 7,5 MnCl ₂ 5 mM MgCl ₂ 5 mM Tween-20 al 0,01 % TDT 1 mM BSA al 0,01 % | Hepes 25 mM pH 7,5, BSA al 0,01 % EDTA 100 mM |
| c-KIT | Hepes 25 mM pH 7,5 MnCl ₂ 2 mM MnCl ₂ 2 mM Tween-20 al 0,01 % TDT 1 mM BSA al 0,01 % | Hepes 25 mM pH 7,5, BSA al 0,01 % EDTA 100 mM |

Sustrato

Péptido poli (Glu4-Tyr), conjugado de biotina [Biotina-GG(EEEEY)₁₀EE]

UBI/Millipore #12-440

Concentración final=30 nM

Trifosfato de adenosina (ATP)

Sigma #A-3377

Concentración final para la determinación de IC₅₀= 10 µM (FLT3-D835Y o FLT3-ITD) o 100 µM (c-KIT)

Reactivos de detección

Kit de ensayo de fosfotirosina (PY20) AlphaScreen®

Perkin-Elmer # 6760601M

Concentración final=10 µg/ml

Protocolo IC₅₀

Diluir los compuestos en DMSO a una concentración final de 20X.

Añadir 1 µl de compuesto a cada pocillo de la placa de reacción de 384 pocillos (Perkin Elmer # 6005359).

Mezclar la enzima y el sustrato del péptido poli (Glu4-Tyr) a una concentración final de 1,33X en el amortiguador de ensayo.

Mezclar ATP a una concentración final 5X en amortiguador de ensayo.

Añadir 15 µl de mezcla de enzima/sustrato a la placa de reacción.

Añadir 4 μ l de ATP a la placa de reacción. Centrifugar durante 1 minuto, agitar para mezclar e incubar como se resume en la Tabla 5:

TABLA 5

| Ensayo | Temperatura de reacción | Tiempo de reacción |
|--------|-------------------------|--------------------|
| FLT3 | Temperatura ambiente | 60 minutos |
| c-KIT | Temperatura ambiente | 60 minutos |

- 5 Mezclar las perlas del donante de estreptavidina a una concentración final 6X en amortiguador de parada/detección.
- 10 Añadir 5 μ l de perlas del donante de estreptavidina a la placa de reacción. Centrifugar durante 1 minuto, agitar para mezclar e incubar a temperatura ambiente durante 20 minutos.
- 15 Mezclar las perlas del aceptor de anti-fosfotirosina (PY20) a una concentración final 6X en amortiguador de parada/detección.
- 20 Añadir 5 μ l de perlas de anti-fosfotirosina (PY20) a la placa de reacción.
- 25 Centrifugar 1 minuto, agitar para mezclar e incubar a temperatura ambiente durante 60 minutos.
- 30 Leer la placa en el lector de etiquetas múltiples Wallac EnVision™ 2103.
- 35 Ensayos basados en células de la actividad de quinasa c-fms
- 40 Las células RAW264.7 dependientes M-CSF se sembraron en una placa de 12 pocillos, 2.5×10^5 células/pocillo y se dejó que las células se unieran durante la noche a 37 °C, 5 % de CO₂. Después las células se mueren de inanición en medio libre de suero durante la noche a 37 °C, 5 % de CO₂. Las células se trataron con compuesto durante 1 hora en medio sin suero (concentración final de DMSO al 1 %) y luego se estimularon con 20 ng/ml de M-CSF durante 5 minutos. Después de la estimulación, las células se lisaron en hielo y los lisados se centrifugaron a 13 000 rpm durante 1 minuto. Se cuantificó la cantidad de proteína en la muestra, se añadió amortiguador de muestra y las muestras se hirvieron a 95 °C durante 10 minutos. A continuación, las muestras se centrifugaron a 13 000 rpm durante 1 minuto. Las muestras (15-20 μ g/carril) se cargaron y se procesaron en gel de tris-glicina al 4-12 % a 75 V, y luego se transfirieron a una membrana de PVDF. La membrana se bloqueó durante 1 hora con BSA al 5 % en PBS/Tween-20 al 1 % (PBST); o leche al 5 %, en dependencia del anticuerpo primario usado. Luego, las transferencias se incubaron con el anticuerpo primario durante la noche a 4 grados con agitación suave. Despues de la incubación con el anticuerpo de captura, las membranas se lavaron 3 × 10 minutos con PBST; luego se incubó con el anticuerpo de detección de cabra anti-conejo-HRP durante 1 hora, con agitación suave. Las membranas se lavaron de nuevo 3 × 10 minutos con PBST. A continuación, se añadió sustrato ECL Plus a las transferencias, se capturó la imagen con una cámara de quimioluminiscencia y se cuantificaron las bandas para los niveles de pFMS y FMS.
- 45 Los inhibidores de Fms también pueden evaluarse mediante el uso de la línea celular de leucemia mielógena de ratón M-NFS-60 (catálogo ATCC #CRL-1838). La proliferación de esta línea celular se estimula por M-CSF, que se une y activa el receptor de tirosina quinasa fms. Los inhibidores de la actividad de quinasa fms reducen o eliminan la actividad de quinasa estimulada por M-CSF, lo que da como resultado una proliferación celular reducida. Esta inhibición se mide como una función de la concentración de compuesto para evaluar los valores de IC₅₀. Las células M-NFS-60 se sembraron a 5×10^4 células por pocillo de una placa de cultivo celular de 96 pocillos en 50 μ l de medio de cultivo celular de RPMI 1640 (CellGro Mediatech catálogo #10-040-CV) complementado con FBS al 10 % (HyClone catálogo #SH30071.03). Los compuestos se disolvieron en DMSO a una concentración de 1 mM y se diluyeron en serie 1:3 para un total de ocho puntos y se añadieron a las células hasta concentraciones finales de 10, 3,3, 1,1, 0,37, 0,12, 0,041, 0,014 y 0,0046 μ M en 100 μ l de medio de cultivo celular (concentración final de DMSO al 0,2 %). Las células también se trataron con estaurosporina como control positivo. Las células se estimularon al añadir 20 μ l de M-CSF hasta una concentración final de 62 ng/ml (R&D Systems catálogo #216-MC). Las células se incubaron a 37 °C, 5 % de CO₂ durante tres días. El amortiguador CellTiter-Glo (Promega Cell Viability Assay catálogo #G7573) y el sustrato se equilibraron hasta temperatura ambiente, y se reconstituyó enzima/sustrato luciferasa de luciérnaga recombinante/luciferina de escarabajo. Las placas de células se equilibraron a temperatura ambiente durante 30 minutos, luego se lisaron mediante la adición de un volumen equivalente de reactivo CellTiter-Glo. La placa se mezcló durante 2 minutos en un agitador de placas para lisar las células, después se incubaron durante 10 minutos a temperatura ambiente. Las placas se leyeron en un Victor Wallac II mediante el uso del protocolo de luminiscencia modificado para leer 0,1 s por pocillo. La lectura de luminiscencia evalúa el contenido de ATP, que se correlaciona directamente con el número de células de tal manera que la lectura como una función de la concentración del compuesto se usó para determinar el valor IC₅₀.
- 65

Pueden correlacionarse ensayos adicionales basados en células con la actividad Fms de los compuestos de la invención. Por ejemplo, la capacidad de las células precursoras de osteoclastos (disponibles comercialmente en Lonza) para diferenciarse en osteoclastos maduros, debido a la estimulación por M-CSF y RANKL, en presencia de compuestos, puede medirse mediante el uso de un método análogo al previamente informado (Hudson y otros, 5 Journal of Urology, 1947, 58:89-92), donde la cantidad de fosfatasa ácida en el sobrenadante (es decir, TRAP5b excretada por los osteoclastos maduros) es proporcional al número de osteoclastos maduros presentes. En otro ejemplo, la capacidad de las células de macrófagos murinos dependientes de M-CSF (BAC1.2F5) para proliferar en 10 presencia de compuestos puede medirse mediante el cultivo de células como se describió previamente (Morgan y otros, Journal of Cellular Physiology, 1987, 130:420-427) y la determinación de la viabilidad celular mediante el análisis de los niveles de ATP en el cultivo celular (Crouch y otros, Journal of Immunological Methods, 1993, 160:81-8.).

La siguiente Tabla 6 proporciona datos que indican FLT3 ITD, D835Y y F691L; la actividad inhibidora celular y/o 15 bioquímica de c-KIT y CSF1R para los compuestos ilustrativos como se describe en la presente descripción. En la siguiente tabla, se proporciona la actividad como sigue: +++ = 0,0001 µM < IC₅₀ < 10 µM; ++ = 10 µM < IC₅₀ < 50 µM, + = 50 µM < IC₅₀ < 100 µM.

ES 2 904 615 T3

TABLA 6

| P# | FLT3 D835Y 8pt Promedio de crecimiento IC ₅₀ (μM) | FLT3_I TD8pt: IC ₅₀ (μM) | BaF3_FL T3 ITD/D835 Y Crecimiento 3d: IC ₅₀ (μM) | Promedio de crecimiento 3d MOLM- 14 D835Y IC ₅₀ (μM) | Promedio de crecimiento 3d MOLM- 14 F691L IC ₅₀ (μM) | CSF1R 100 ATP 8pt IC ₅₀ (μM) | c-KIT 100 ATP 8pt IC ₅₀ (μM) |
|--------|---|---|--|--|--|---|---|
| P-0001 | | +++ | +++ | +++ | +++ | | |
| P-0002 | +++ | +++ | +++ | | | | |
| P-0003 | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | | |
| P-0004 | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | | |
| P-0005 | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | | +++ |
| P-0006 | | | +++ | +++ | +++ | | |
| P-0007 | | | +++ | +++ | +++ | | |
| P-0008 | | | +++ | +++ | +++ | | |
| P-0009 | | | +++ | +++ | +++ | | |
| P-0010 | | | +++ | +++ | +++ | | |
| P-0011 | +++ | | +++ | +++ | +++ | | |
| P-0012 | | | +++ | +++ | +++ | | |
| P-0013 | +++ | | +++ | +++ | +++ | | +++ |
| P-0014 | +++ | | +++ | +++ | +++ | | |
| P-0015 | +++ | | +++ | +++ | +++ | | |
| P-0016 | +++ | | +++ | +++ | +++ | | |
| P-0017 | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | | +++ |
| P-0018 | +++ | +++ | +++ | +++ | | | +++ |
| P-0019 | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | | +++ |
| P-0020 | +++ | +++ | +++ | +++ | | | +++ |
| P-0021 | +++ | +++ | +++ | +++ | | | +++ |
| P-0022 | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | | +++ |
| P-0023 | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | | +++ |
| P-0024 | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | | +++ |
| P-0025 | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | | +++ |
| P-0026 | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | | +++ |
| P-0027 | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | | +++ |
| P-0028 | +++ | +++ | | | | | +++ |

ES 2 904 615 T3

| | | | | | | | |
|----|--------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| | +++ | +++ | +++ | | | | +++ |
| 5 | P-0029 | | +++ | +++ | | +++ | +++ |
| | P-0030 | | +++ | +++ | | +++ | +++ |
| 10 | P-0031 | +++ | +++ | +++ | +++ | | +++ |
| | P-0032 | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ |
| 15 | P-0033 | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ |
| | P-0034 | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ |
| 20 | P-0035 | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ |
| | P-0036 | +++ | +++ | +++ | +++ | | +++ |
| 25 | P-0037 | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ |
| | P-0038 | | +++ | +++ | +++ | +++ | |
| 30 | P-0039 | | | +++ | +++ | +++ | |
| | P-0040 | | | +++ | +++ | +++ | |
| 35 | P-0041 | | | +++ | | | |
| | P-0042 | | | +++ | +++ | +++ | |
| 40 | P-0043 | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ |
| | P-0044 | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ |
| 45 | P-0045 | | +++ | +++ | | | |
| | P-0046 | | +++ | +++ | | | |
| 50 | P-0047 | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ |
| | P-0048 | +++ | | +++ | | | +++ |
| 55 | P-0049 | | | +++ | +++ | +++ | +++ |
| | P-0050 | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ |
| 60 | P-0051 | +++ | +++ | +++ | | | +++ |
| | P-0052 | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ |
| 65 | P-0053 | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ |
| | P-0054 | | | +++ | +++ | +++ | |
| | P-0055 | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ |
| | P-0056 | | | +++ | +++ | +++ | |
| | P-0057 | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ |
| | P-0058 | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ |
| | P-0059 | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ |

ES 2 904 615 T3

| | | | | | | | |
|----|---------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | | +++ |
| 5 | P-0060 | +++ | +++ | +++ | +++ | | +++ |
| | P-0061 | +++ | +++ | +++ | +++ | | +++ |
| | P-0062 | +++ | +++ | +++ | +++ | | +++ |
| 10 | P-0063 | +++ | +++ | +++ | +++ | | +++ |
| | P-0064 | | +++ | +++ | +++ | | +++ |
| | P-0065 | +++ | +++ | +++ | +++ | | +++ |
| 15 | P-0066 | +++ | +++ | +++ | +++ | | +++ |
| | P-0067 | +++ | +++ | +++ | +++ | | +++ |
| | P-0068 | +++ | +++ | +++ | +++ | | +++ |
| 20 | P-0069 | | | +++ | +++ | | |
| | P-0070 | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ |
| 25 | P-0071 | +++ | +++ | +++ | +++ | | +++ |
| | P-0072 | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ |
| | P-0073 | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ |
| 30 | P-0074 | +++ | +++ | +++ | +++ | | |
| | P-0075 | +++ | +++ | +++ | +++ | | |
| 35 | P-0076 | +++ | +++ | +++ | +++ | | +++ |
| | P-0077 | +++ | +++ | +++ | +++ | | +++ |
| | P-0078 | +++ | +++ | +++ | +++ | | +++ |
| 40 | P-0079 | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ |
| | P-0080 | +++ | +++ | | | | +++ |
| 45 | P-0081 | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ |
| | P-0082 | +++ | +++ | +++ | +++ | | +++ |
| | P-0083 | +++ | +++ | +++ | +++ | | +++ |
| 50 | P-0084 | +++ | +++ | +++ | +++ | | +++ |
| | P-0085 | | +++ | | | | +++ |
| 55 | P-0086 | +++ | +++ | +++ | +++ | | +++ |
| | P-0087* | +++ | +++ | +++ | +++ | | +++ |
| | P-0088* | | +++ | +++ | +++ | | +++ |
| 60 | P-0089 | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ |
| | P-0090 | +++ | +++ | +++ | +++ | | +++ |

ES 2 904 615 T3

| | | | | | | | |
|------------|-----|-----|-----|-----|-----|--|-----|
| | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | | +++ |
| P-0091 | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | | +++ |
| P-0092 | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | | +++ |
| 5 P-0093 | | | +++ | +++ | +++ | | |
| P-0094 | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | | +++ |
| P-0095 | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | | +++ |
| 10 P-0096 | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | | +++ |
| P-0097 | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | | +++ |
| 15 P-0098 | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | | +++ |
| P-0099 | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | | +++ |
| 20 P-0100 | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | | +++ |
| P-0101 | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | | +++ |
| P-0102 | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | | +++ |
| 25 P-0103 | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | | +++ |
| P-0104 | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | | +++ |
| 30 P-0105 | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | | +++ |
| P-0106 | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | | +++ |
| P-0107 | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | | +++ |
| 35 P-0108 | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | | +++ |
| P-0109 | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | | +++ |
| 40 P-0110 | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | | +++ |
| P-0111 | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | | +++ |
| P-0112 | | | +++ | +++ | +++ | | |
| 45 P-0113 | | | +++ | +++ | +++ | | |
| P-0114* | | | +++ | | +++ | | |
| 50 P-0115* | | | | | | | |
| P-0116 | | | +++ | +++ | +++ | | |
| P-0117 | | | +++ | +++ | +++ | | |
| 55 P-0118 | | | +++ | +++ | +++ | | |
| P-0119* | | | +++ | +++ | +++ | | |
| 60 P-0120* | | | +++ | +++ | +++ | | |
| P-0121 | | | | | | | |
| P-0122 | | | | | | | |

ES 2 904 615 T3

| | | | | | | | |
|----|---------|-----|-----|-----|-----|--|-----|
| | P-0123* | | +++ | +++ | +++ | | |
| 5 | P-0124* | | +++ | +++ | +++ | | |
| | P-0125* | | +++ | +++ | +++ | | |
| 10 | P-0126* | | +++ | +++ | +++ | | |
| | P-0127* | | +++ | +++ | +++ | | |
| 15 | P-0128* | | +++ | +++ | +++ | | |
| | P-0129* | | +++ | +++ | +++ | | |
| 20 | P-0130* | | +++ | +++ | +++ | | |
| | P-0131 | +++ | +++ | +++ | +++ | | +++ |
| 25 | P-0132* | | +++ | +++ | +++ | | +++ |
| | P-0133 | +++ | +++ | +++ | +++ | | +++ |
| 30 | P-0134 | +++ | +++ | +++ | +++ | | +++ |
| | P-0135 | +++ | +++ | +++ | +++ | | +++ |
| 35 | P-0136 | +++ | +++ | +++ | +++ | | +++ |
| | P-0137 | +++ | +++ | +++ | +++ | | +++ |
| 40 | P-0138 | +++ | +++ | +++ | +++ | | +++ |
| | P-0139 | +++ | +++ | +++ | +++ | | +++ |
| 45 | P-0140 | +++ | +++ | +++ | +++ | | +++ |
| | P-0141 | +++ | +++ | +++ | +++ | | +++ |
| 50 | P-0142 | +++ | +++ | +++ | +++ | | +++ |
| | P-0143 | +++ | +++ | +++ | +++ | | +++ |
| 55 | P-0144 | +++ | +++ | +++ | +++ | | +++ |
| | P-0145 | +++ | +++ | +++ | +++ | | +++ |
| 60 | P-0146 | +++ | +++ | +++ | +++ | | +++ |
| | P-0147 | | +++ | +++ | +++ | | |
| | P-0148 | | +++ | +++ | +++ | | |
| 65 | P-0149 | +++ | +++ | +++ | +++ | | +++ |
| | P-0150 | +++ | +++ | +++ | +++ | | +++ |
| | P-0151 | +++ | +++ | +++ | | | +++ |
| | P-0152 | +++ | +++ | +++ | +++ | | +++ |
| | P-0153 | | +++ | +++ | +++ | | +++ |

ES 2 904 615 T3

| | | | | | | | |
|----|---------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | | +++ |
| 5 | P-0154 | +++ | +++ | +++ | +++ | | +++ |
| | P-0155 | +++ | +++ | +++ | +++ | | +++ |
| | P-0156 | +++ | +++ | +++ | +++ | | +++ |
| | P-0157 | +++ | +++ | +++ | +++ | | +++ |
| 10 | P-0158 | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ |
| | P-0159* | | +++ | +++ | +++ | | +++ |
| | P-0160* | | +++ | +++ | +++ | | +++ |
| 15 | P-0161* | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ |
| | P-0162* | | +++ | +++ | | +++ | +++ |
| 20 | P-0163 | | +++ | | | | +++ |
| | P-0164 | +++ | +++ | +++ | +++ | | |
| 25 | P-0165 | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ |
| | P-0166 | +++ | +++ | +++ | +++ | | +++ |
| | P-0167 | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ |
| 30 | P-0168 | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ |
| | P-0169 | +++ | +++ | +++ | +++ | | +++ |
| 35 | P-0170 | +++ | +++ | +++ | +++ | | +++ |
| | P-0171 | | +++ | +++ | | | +++ |
| | P-0172 | +++ | +++ | +++ | +++ | | |
| 40 | P-0173 | +++ | +++ | +++ | +++ | | +++ |
| | P-0174 | +++ | +++ | +++ | +++ | | +++ |
| 45 | P-0175 | +++ | +++ | +++ | +++ | | +++ |
| | P-0176 | +++ | +++ | +++ | +++ | | +++ |
| | P-0177 | +++ | +++ | +++ | +++ | | +++ |
| 50 | P-0178 | +++ | +++ | +++ | +++ | | +++ |
| | P-0179 | +++ | +++ | +++ | +++ | | +++ |
| 55 | P-0180 | +++ | +++ | +++ | +++ | | +++ |
| | P-0181 | +++ | +++ | +++ | +++ | | +++ |
| 60 | P-0182 | +++ | +++ | +++ | +++ | | +++ |
| | P-0183 | +++ | +++ | +++ | +++ | | +++ |
| | P-0184 | | | +++ | | +++ | |

ES 2 904 615 T3

| | | | | | | | |
|----|--------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| | P-0185 | | +++ | | | | |
| 5 | P-0186 | | +++ | +++ | | | |
| | P-0187 | | +++ | +++ | +++ | | |
| 10 | P-0188 | | +++ | +++ | | | |
| | P-0189 | | +++ | +++ | +++ | | |
| 15 | P-0190 | | +++ | +++ | +++ | | |
| | P-0191 | +++ | +++ | +++ | | | |
| 20 | P-0192 | +++ | +++ | +++ | +++ | | |
| | P-0193 | | +++ | +++ | +++ | | |
| 25 | P-0194 | +++ | +++ | +++ | +++ | | +++ |
| | P-0195 | +++ | +++ | +++ | +++ | | +++ |
| 30 | P-0196 | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ |
| | P-0197 | +++ | +++ | +++ | +++ | | |
| 35 | P-0198 | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ |
| | P-0199 | | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ |
| 40 | P-0200 | | +++ | +++ | +++ | +++ | |
| | P-0201 | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ |
| 45 | P-0202 | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ |
| | P-0203 | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ |
| 50 | P-0204 | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ |
| | P-0205 | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ |
| 55 | P-0206 | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | |
| | P-0207 | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ |
| 60 | P-0208 | +++ | | +++ | +++ | +++ | +++ |
| | P-0209 | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ |
| 65 | P-0210 | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ |
| | P-0211 | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ |
| | P-0212 | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ |
| | P-0213 | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ |
| | P-0214 | +++ | +++ | +++ | +++ | | +++ |
| | P-0215 | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ |
| | P-0216 | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ |

ES 2 904 615 T3

| | | | | | | | |
|--------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| P-0217 | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ |
| P-0218 | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ |
| P-0219 | | +++ | +++ | +++ | +++ | | |
| P-0220 | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ |
| P-0221 | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | | +++ |
| P-0222 | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | | +++ |
| P-0223 | | | +++ | +++ | +++ | | |
| P-0224 | | | +++ | +++ | +++ | | |
| P-0225 | | | +++ | +++ | +++ | | |
| P-0226 | | | +++ | +++ | +++ | | |
| P-0227 | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | | |
| P-0228 | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | | +++ |
| P-0229 | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | | +++ |
| P-0230 | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ |
| P-0231 | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | | +++ |
| P-0232 | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | | +++ |
| P-0233 | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | | +++ |
| P-0234 | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | | +++ |
| P-0235 | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | | +++ |
| P-0236 | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | | +++ |
| P-0237 | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | | +++ |
| P-0238 | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | | +++ |
| P-0239 | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | | +++ |
| P-0240 | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | | +++ |
| P-0241 | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | | +++ |
| P-0242 | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | | +++ |
| P-0243 | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | | +++ |
| P-0244 | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | | +++ |
| P-0245 | +++ | | | | | | +++ |
| P-0246 | +++ | | +++ | +++ | +++ | | +++ |
| P-0247 | +++ | | +++ | +++ | +++ | | +++ |
| P-0248 | +++ | | +++ | +++ | +++ | | +++ |

| | | | | | | | | |
|----|--------|-----|-----|-----|-----|-----|--|-----|
| | P-0249 | +++ | | +++ | +++ | +++ | | +++ |
| 5 | P-0250 | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | | +++ |
| | P-0251 | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | | +++ |
| 10 | P-0252 | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | | +++ |
| | P-0253 | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | | +++ |
| 15 | P-0254 | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | | +++ |
| | P-0255 | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | | +++ |
| 20 | P-0256 | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | | +++ |
| | P-0257 | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | | +++ |
| 25 | P-0258 | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | | +++ |
| | P-0259 | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | | +++ |
| 30 | P-0260 | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | | +++ |
| | P-0261 | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | | +++ |
| 35 | P-0262 | +++ | | +++ | +++ | +++ | | +++ |
| | P-0263 | +++ | | +++ | +++ | +++ | | +++ |
| 40 | P-0264 | | | +++ | +++ | +++ | | |
| | P-0265 | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | | +++ |
| 45 | P-0266 | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | | +++ |
| | P-0267 | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | | +++ |
| 50 | P-0268 | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | | +++ |
| | P-0269 | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | | +++ |
| 55 | P-0270 | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | | +++ |
| | P-0271 | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | | +++ |
| 60 | P-0273 | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | | +++ |
| | P-0274 | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | | +++ |

Datos comparativos

- 55 Los ensayos de BaF3 desarrollados para generar los datos en las Tablas 7 y 8 son idénticos y difieren solo en detalles menores con respecto al diseño del vector, no a la función biológica. Ambos introducen el gen FLT3 con duplicaciones de ITD basadas en MV4-11 y mutaciones de resistencia a partir de un promotor exógeno (MSCV y CMV, respectivamente) en la misma línea celular exacta.
- 60 Como resultado de la proteína FLT3 expresada, los clones de células BaF3 dependientes del factor IL3 se vuelven independientes del factor IL3.
- 65 Los compuestos de las Tablas 7 y 8 se ensayaron de manera idéntica mediante la incubación de dichos clones con concentraciones crecientes. La inhibición de la actividad de FLT3 por un inhibidor da como resultado la dependencia del factor, que en ausencia de IL3 da como resultado la muerte celular en los ensayos de crecimiento de tres días.

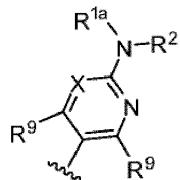
Como se muestra a continuación, los nuevos compuestos de esta descripción exhiben una potencia superior e inesperadamente mejor contra las formas mutadas de las enzimas tirosina quinasa FLT3, particularmente la mutación F691L y/o la mutación D835Y en comparación con los compuestos en el documento núm. WO 2011/022473. La Tabla 7 a continuación enumera tres compuestos en esta descripción y su actividad inhibidora de FLT3, y la Tabla 8 enumera cinco compuestos en el documento núm. WO 2011/022473 y su actividad inhibidora de FLT3.

5

Como se muestra a continuación, los nuevos compuestos de esta descripción en donde el HD se define como

10

15



exhibir una potencia superior e inesperadamente mejor contra las formas mutadas de las enzimas tirosina quinasa FLT3, particularmente la mutación F691L y/o la mutación D835Y en comparación con los compuestos en el documento núm. WO 2011/022473. La Tabla 7 a continuación enumera tres compuestos en esta descripción y su actividad inhibidora de FLT3, y la Tabla 8 enumera cinco compuestos en el documento núm. WO 2011/022473 y su actividad inhibidora de FLT3.

20

25

30

35

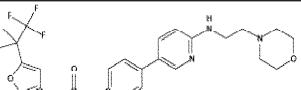
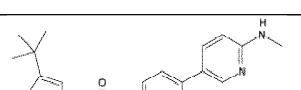
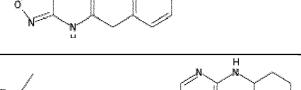
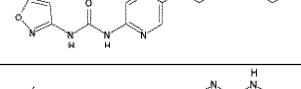
40

45

Tabla 7

| Compuestos de la descripción | BaF3_FLT3_ITD /D835Y (nM) | BaF3_FLT3_ITD /F691L (nM) |
|------------------------------|---------------------------|---------------------------|
| Compuesto P-0134 | 0,108 | 0,313 |
| Compuesto P-0141 | 0,462 | 1,545 |
| Compuesto P-0143 | 0,444 | 0,434 |

Tabla 8

| | Compuestos del documento núm.WO 2011/022473 | Ensayo celular:CS0047 : BaF3- FLT3-ITD-F691L CTB:IC50 (nM) | Ensayo celular:CS0048: BaF3- FLT3-ITD-D835V CTB:IC50 (nM) |
|----|--|---|--|
| 5 |  | 73,9 | 145 |
| 10 |  | 43,2 | 92 |
| 15 |  | 45,4 | 94,2 |
| 20 |  | 110 | 673 |
| 25 |  | 77,8 | 585 |
| 30 | | | |

Además, los compuestos de esta descripción en donde el HD es un grupo heterocicloalquilo bicíclico condensado de 9 miembros que tiene 2-3 átomos de nitrógeno son estructuralmente muy distintos de los compuestos descritos en el documento núm. WO 2011/022473. Sin embargo, estos compuestos de esta descripción también exhiben una potencia inesperadamente mejor contra las formas mutadas de las enzimas tirosina quinasa FLT3, particularmente la mutación F691L y/o la mutación D835Y.

Todas las patentes y otras referencias citadas en la presente descripción indican el nivel de habilidad de los expertos en la técnica a la que pertenece la descripción.

Un experto en la técnica apreciará fácilmente que la presente descripción se adapta bien para obtener los fines y las ventajas mencionadas, así como también los inherentes a la misma. Los métodos, las variaciones y las composiciones descritos en la presente descripción como actualmente representativas de las modalidades descritas en la presente descripción son ilustrativos y no pretenden ser limitaciones del alcance de la descripción. Los cambios en el mismo y otros usos se les ocurrirán a los expertos en la técnica y se definen por el alcance de las reivindicaciones.

Resultará fácilmente evidente para un experto en la técnica que pueden realizarse diversas sustituciones y modificaciones a la presente descripción descrita en la presente descripción sin apartarse del alcance de la descripción. Por ejemplo, pueden hacerse variaciones para proporcionar compuestos adicionales de Fórmula II(a) o II(b) y todas las submodalidades de estos, y/o pueden usarse varios métodos de administración. Por tanto, tales modalidades adicionales están dentro del alcance de la presente descripción y las siguientes reivindicaciones.

La presente descripción descrita ilustrativamente en la presente descripción puede ponerse en práctica adecuadamente en ausencia de cualquier elemento o elementos, limitación o limitaciones que no se describen específicamente en la presente descripción. Los términos y las expresiones que se han empleado se usan como términos de descripción y no de limitación, y no existe la intención de que al usar dichos términos y expresiones se excluya cualquier equivalente de los elementos mostrados y descritos o partes de estos, pero se reconoció que son posibles diversas modificaciones dentro del alcance de la descripción reivindicada. Por lo tanto, debe entenderse que, aunque la presente descripción se ha descrito específicamente mediante modalidades y los elementos opcionales, los expertos en la técnica pueden recurrir a la modificación y la variación de los conceptos descritos en la presente descripción, y que dichas modificaciones y variaciones se consideran que están dentro del alcance de esta descripción como se define en las reivindicaciones adjuntas.

Además, cuando las características o los aspectos de la descripción se describen en términos de agrupación de alternativas, los expertos en la técnica reconocerán que la descripción también de esta manera describe en términos de cualquier miembro individual o subgrupo de miembros de los grupos descritos en la presente descripción.

- 5 Además, a menos que se indique lo contrario, cuando se proporcionan diversos valores numéricos para las modalidades, se describen modalidades adicionales al tomar 2 valores diferentes como los valores extremos de un intervalo. Dichos intervalos también están dentro del alcance de la presente descripción.
- 10 Por lo tanto, las modalidades adicionales están dentro del alcance de la descripción y dentro de las reivindicaciones siguientes.

LISTADO DE SECUENCIAS

SEQ ID NO:1 Secuencia NP_004110.2

5 MPALARDGGQLPLLVVFSAMIFGTITNQDLPVIKCVLINHKNNND
 SSVGKSSSYPMVSESPEDLGCALRPQSSGTVYEAAAVEVDVSASITLQLVDAPGNIS
 10 CLWVFKHSSLNCQPHFDLQNRGVVSMVILKMTETQAGEYLLFIQSEATNYTILFTVSI
 RNTLLYTLRRPYFRKMENQDALVCISESVPEPIVEWLCDSQGESCKEESPAVKKE
 15 E
 KVLHELFGTDIRCCARNELGRECTRLFTIDLNQTPQTLPQLFLKVGEPWLWIRCKAVH
 20 VNHGFGLTWELENKALEEGNYFEMSTYSTNRTMIRILFAFVSSVARNDTGYYTCSSS
 K
 25 HPSQSALVTIVEKGFINATNSSEDYEIDQYEEFCFSVRFKAYPQIRCTWTFSRKSFPC
 EQKGLDNGYSISKFCNHKHQPGEYIFHAENDDAQFTKMF TLNIRRKPQVLAEASASQ
 30 A
 SCFSDGYPLPSWTWKCSDKSPNCTEEITEGVWNRKANRKVFGQWVSSSTLNMSEA
 IK
 35 GFLVKCCAYNSLGTSCETILLNSPGPFPIQDNISFYATIGVCLLFIVVLTLLICHKY
 KKQFRYESQLQMVQVTGSSDNEYFYVDFREYEYDLKWEFPRENLEFGKVLGSGAFG
 40 KV
 MNATAYGISKTGVSIQVAVKMLKEKADSSEREALMSELKMMTQLGSHENIVNLLGA
 45 CT
 LSGPIYLIFEYCCYGDLLNYLRSKREKFHRTWTEIFKEHNFSFYPTFQSHPNSSMPGS
 50 REVQIHPDSDQISGLHGNSFHSEDEIEYENQKRLEEEEDLNVLTFEDLLCFAYQVAKG
 MEFLEFKSCVHRDLAARNVLVTHGKVVKICDFGLARDIMSDSNYVVRGNARLPVK
 55 WMA
 PESLFEGIYTIKSDVWSYGILLWEIFSLGVNPYPGIPVDANFYKLIQNGFKMDQPFYA
 60 TEEIYIIMQSCWAFDSRKRPSPNLTSFLGCQLADAEEAMYQNVDRVSECPTYQN
 R
 65 RPFSREM DLG LLSPQAQVEDS

SEQ ID NO:2 Secuencia NM_44119

1 acctgcagcg cgaggcgcgc cgctccaggc ggcatgcag ggctggcccg gcgcggccctg
 5
 61 gggaccgg gctccggagg ccatgccggc gtggcgcgc gacggcggcc agctgccgt
 10
 121 gtcgttgtt tttctgcaa tgcatttgg gactattaca aatcaagatc tgccgtgtat
 15
 181 caagtgtttttaatcaatc ataagaacaa tgattcatca gtgggaagt catcatcata
 20
 241 tcccatggta tcagaatccc cggaagacct cgggtgtgcg tttagacccc agagctcagg
 25
 301 gacagtgtac gaagctgccg ctgtggaaat ggtatgtatct gttccatca cactgcaagt
 30
 361 gctggtegac gccccaggaa acatttcctg tctctgggtt ttaaggcaca gtccttgaa
 35
 421 ttgccagcca cattttgatt tacaaaacag aggagttgtt tccatggta tttgaaaaat
 40
 481 gacagaaacc caagctggag aatacctact ttttattcag agtgaagcta ccaattacac
 45
 541 aatattgttt acagtgtgta taagaaatac cctgtttac acattaagaa gaccttactt
 50
 601 tagaaaaatg gaaaaccagg acgccttgtt ctgcataatct gagagcgttc cagagccgat
 55
 661 cgtggaatgg gtgcgttgcg attcacaggg gaaagctgt aaagaagaaa gtccagctgt
 721 tgtaaaaaag gaggaaaaag tgcttcata attatttggg acggacataa ggtgctgtgc
 781 cagaaatgaa ctggcaggg aatgcaccag gctgttcaca atagatctaa atcaaactcc
 841 tcagaccaca ttgccacaat tatttcataa agtagggaa cccttatgga taaggtgcaa
 891 agctgtcat gtgaaccatg gattcggct cacctggaa tttagaaaaca aagcactcga
 961 ggagggcaac tactttgaga tgagtaccata ttcaacaaac agaactatga tacggattct
 1021 gtttgcgttt gtatcatcag tggcaagaaa cgacaccgga tactacactt gttctcttc
 1081 aaagcatccc agtcaatcag ctgggttac catcgtagaa aaggattta taaatgtac
 1141 caattcaagt gaagattatg aaattgacca atatgaagag ttttgtttt ctgtcagggtt
 1201 taaaggctac ccacaaatca gatgtacgtg gacctctct cggaaatcat ttccctgtga
 1261 gcaaaagggt ctgataacg gatacagcat atccaagttt tgcaatcata agcaccagcc
 1321 aggagaatat atattccatg cagaaatga tgcattttt tttttttt tttttttt
 1381 gaatataaga agggaaaccc aagtgcgcg agaagcatcg gcaagtcaagg cgtcctgttt

1441 ctggatgga taccattac catttggac ctggagaag tgtcagaca agtctccaa
 5 1501 ctgcacagaa gagatcacag aaggagtctg gaatagaaag gctaacagaa aagtgttgg
 1561 acagtgggtg tcgagcagta ctctaaacat gagtgaagcc ataaaagggt tcctggcaa
 10 1621 gtgtgtgca tacaattccc ttggcacatc ttgtgagacg atcctttaa actctccagg
 1681 cccctccct ttcattccaag acaacatctc attctatgca acaattgggtt ttgtctct
 15 1741 cttcattgtc gtttaaccc tgctaatttg tcacaagtac aaaaagcaat ttaggtatga
 1801 aagccagcta cagatggta cagttgaccgg ctccctcagat aatgagtact tctacgttga
 20 1861 tttcagagaa taataatgt atctcaaattt ggagtttcca agagaaaatt tagagtttgg
 1921 gaaggtaacta ggatcaggtg ctttggaaa agtgtgaac gcaacagctt atggaatttag
 25 1981 caaaacagga gtctcaatcc aggttgcgtt caaaatgtt aagaaaaag cagacagctc
 2041 tggaaagagag gcactcatgt cagaactcaa gatgtgacc cagctggaa gccacgagaa
 30 2101 tattgtgaac ctgctgggg cgtgcacact gtcaggacca atttacttga ttttgaata
 2161 ctgtgttat ggtgatcttc tcaactatct aagaagtaaa agagaaaaat ttcacaggac
 35 2221 ttggacagag atttcaagg aacacaattt cagttttac cccacttcc aatcacatcc
 2281 aaattccagc atgcctgggtt caagagaagt tcagatacac ccggactcgg atcaaatctc
 40 2341 agggcttcat gggattcat ttcactctga agatgaaatt gaatatgaaa accaaaaaag
 2401 gctggaagaa gaggaggact tgaatgtgt tacattgaa gatcttctt gctttgcata
 45 2461 tcaagtgtcc aaaggaatgg aatttcttga atttaagtctg tgggttcaca gagacctggc
 2521 cgccaggaac gtgttgtca cccacggaa agtggtaag atatgtactt ttggattggc
 50 2581 tcgagatact atgagtgtt ccaactatgt tgcaggggc aatgccgtc tgcctgtaaa
 2641 atggatggcc cccgaaagcc tggtaagg catctacacc attaagagtg atgtctggc
 55 2701 atatggaaata ttactgtggg aaatcttc acttgggtgt aatcattacc ctggcattcc
 2761 ggttgtatgt aacttctaca aactgttca aaatggattt aaaatggatc agccatttt
 60 2821 tgctacagaa gaaatataca ttataatgca atcctgtgg gcttttactt caaggaaacg
 2881 gccatccctc cctaaatttga cttcggtttt aggatgtcag ctggcagatg cagaagaagc
 65 2941 gatgtatgt aatgtggatg gccgtgttc ggaatgtcct cacacctacc aaaacaggcg

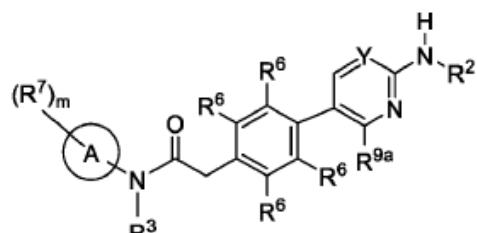
3001 accttcagc agagagatgg atttgggct actctctccg caggctcagg tcgaagattc
5 3061 gtagaggaac aatttagttt taaggacttc atccctccac ctatcccaa caggctgttag
10 3121 attaccaaaa caagattaat ttcatcacta aaagaaaaatc tattatcaac tgctgctca
15 3181 ccagactttt ctctagaagc tgtctgcgtt tactcttgtt ttcaaaggga ctttgtaaa
20 3241 atcaaatcat cctgtcacaa ggcaggagga gctgataatg aactttattg gagcattgtat
25 3301 ctgcatccaa ggcctctca ggctggcttg agtgaattgt gtacctgaag tacagtatat
30 3361 tcttgtaaat acataaaaca aaagcatttt gctaaggaga agctaataatg atttttaag
35 3421 tctatgtttt aaaataatat gtaaattttt cagctattt gtgatatatatt ttatgggtgg
40 3481 gaataaaaatt tctactacag aattgccat tattgaatta ttacatggt ataattagg
3541 caagtctaa ctggagttca cgaacccccct gaaattgtgc acccatagcc acctacacat
3601 tccttccaga gcacgtgtgc ttttaccca agataacaagg aatgtgtagg cagctatggt
3661 tgtcacagcc taagattct gcaacaacag gggttgtatt ggggaaagtt tataatgaat
45 3721 aggtgttcta ccataaagag taatacatca cctagacact ttggcggct tcccagactc
3781 agggccagtc agaagtaaca tggaggatta gtatttcaa taaagttact ctgtcccc
3841 caaaaaaaaa

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la Fórmula II(a) o II(b):

5

10

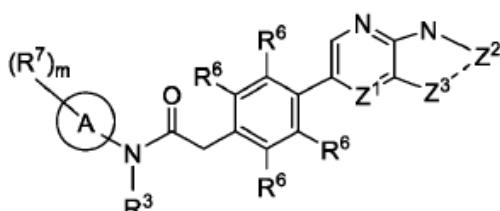


15

II(a)

20

25



II(b)

30

o una sal, un solvato, un tautómero, un estereoisómero o un análogo deuterado farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

35

El anillo A es fenilo, piridilo, pirimidinilo o piridazinilo;

Y es N o CR⁹;

R⁹ es hidrógeno, halo, amino, alquilo opcionalmente sustituido con alcoxi o hidroxi, haloalquilo o alcoxi;

40

(i) --- es un enlace simple, en donde:

Z¹ es CH o N, Z² es C(R¹²)(R^{12a}) y Z³ es C(R¹³)(R^{13a}); o
 Z¹ es CH, Z² es N(R¹²) y Z³ es C(R¹³)(R^{13a}); o
 Z¹ es CH, Z² es C(R¹²)(R^{12a}) y Z³ es N(R¹³);

45

o

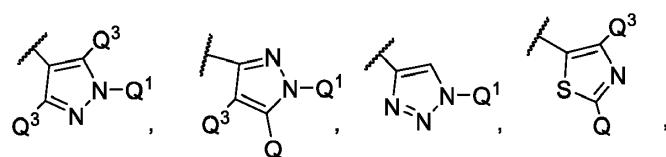
(ii) --- es un enlace doble, en donde:

50

Z¹ es CH o N, Z² es C(R¹²) y Z³ es C(R¹³); o
 Z¹ es CH, Z² es N y Z³ es C(R¹³); o
 Z¹ es CH, Z² es C(R¹²) y Z³ es N;

R² es

55



60

R¹² es hidrógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -(CH₂)₀₋₂-N(R^{1b})₂, halo, cicloalquilo C₃-C₆, -C(O)-cicloalquilo C₃-C₆, fenilo opcionalmente sustituido con 1-2 grupos R¹¹, heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con 1-2 grupos R¹¹ o alquinilo opcionalmente sustituido con R¹⁰;

5 R¹³ es hidrógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -C(O)-alquilo C₁-C₄, halo, ciano, -(CH₂)₀₋₂-N(R^{1b})₂, -C(O)NHCH₃, amino, -NHC(O)CF₃, cicloalquilo C₃-C₆, -C(O)-cicloalquilo C₃-C₆, fenilo opcionalmente sustituido con 1-2 grupos R¹¹, heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con 1-2 grupos R¹¹ o alquinilo opcionalmente sustituido con R¹⁰;

cada R^{1b} es independientemente hidrógeno o alquilo;

R^{12a} es hidrógeno; o

10 R¹² y R^{12a}, junto con el carbono al que están unidos, se unen para formar un espirocicloalquilo C₃₋₆; o

R¹² y R^{12a} forman un grupo oxo;

R^{13a} es hidrógeno;

15 R¹³ y R^{13a}, junto con el carbono al que están unidos, se unen para formar un espirocicloalquilo C₃₋₆; o

R¹³ y R^{13a} forman un grupo oxo; y

m es 0, 1 o 2.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde:

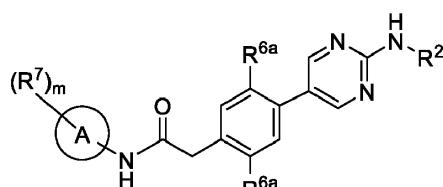
20 R³ es hidrógeno;

cada R⁶ es independientemente cloro, flúor, metoxi o metilo;

25 cada R⁷ es independientemente alquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, hidroxi-alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₃-alquilo C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₆, heterocicloalquilo de 4-6 miembros, cicloalquilalquilo C₃-C₆ o un heterocicloalquilo de 4-6 miembros-alquilo C₁-C₆; y

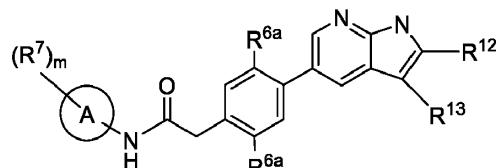
m es 1 o 2.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 que tiene la Fórmula III(a):

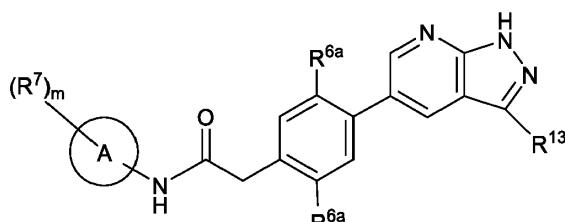


40 o una sal, un solvato, un tautómero, un estereoisómero o un análogo deuterado farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada R^{6a} es independientemente hidrógeno o flúor.

45 4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 que tiene la Fórmula III(b) o III(c):



55 III(b)



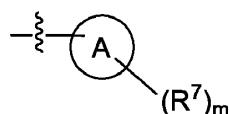
65

o una sal, un solvato, un tautómero, un estereoisómero o un análogo deuterado farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada R^{6a} es independientemente hidrógeno o flúor.

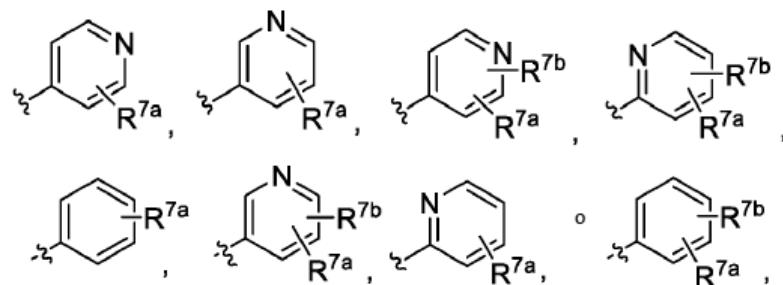
- 5 5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde:

El anillo A es piridilo o fenilo; y
cada R⁶ es hidrógeno o un R⁶ es halo, alquilo o alcoxi.

6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde:



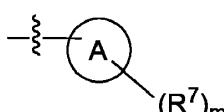
15 es:



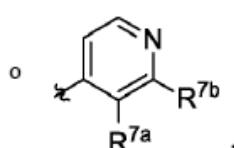
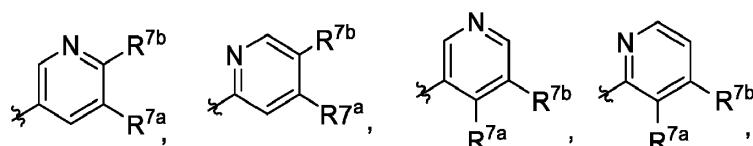
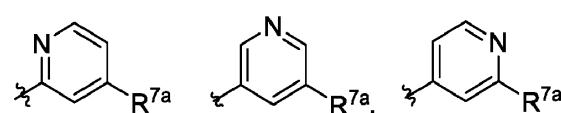
en donde:

30 R^{7a} es alcoxi C₁-C₄, alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con ciano, haloalquilo C₁-C₄, ciclopropilo, halo, morfolinilo o ciano; y
R^{7b} es alcoxi C₁-C₄, alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con ciano, haloalquilo C₁-C₄, halo o ciano.

- 35 7. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde:



40 es

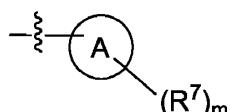


55 en donde:

65 R^{7a} es ciclopropilo, -OCH₃, -CH₃, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -OCF₃, -C(CH₃)₃, -C(CN)(CH₃)₂, F, Cl, Br o ciano; y
R^{7b} es ciclopropilo, -OCH₃, -CH₃, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -C(CH₃)₃, -C(CN)(CH₃)₂, -OCF₃, F, Cl, Br o ciano.

8. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde:

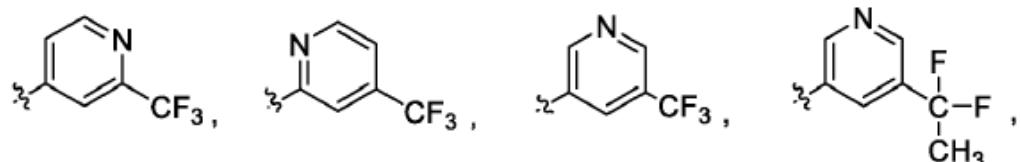
5



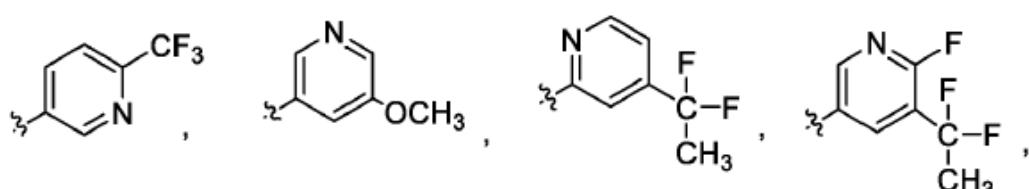
es:

10

15

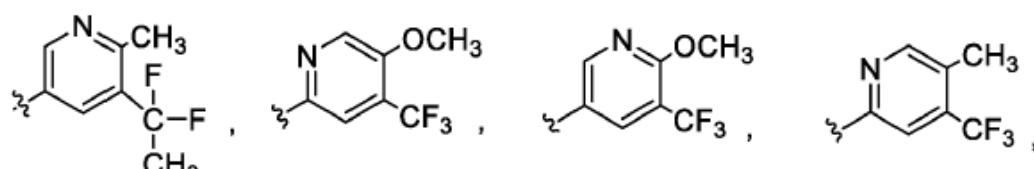


20

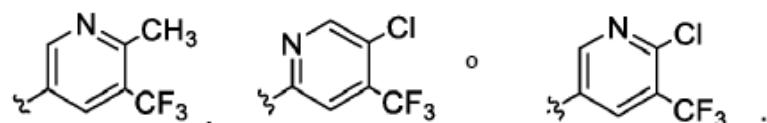


25

30

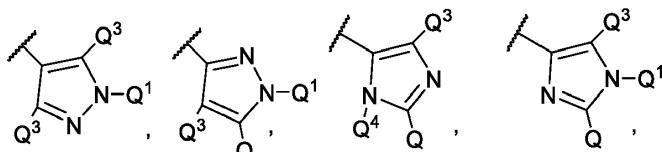


35



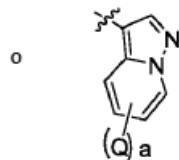
40 9. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3 o 5-8, en donde R² es:

45



50

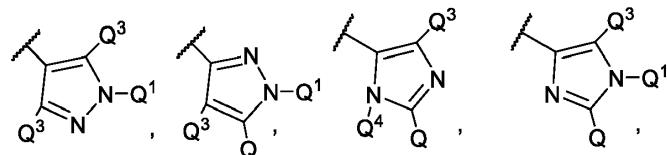
55



10. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3 o 5-9, en donde R² es:

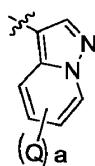
60

65



o

5



10

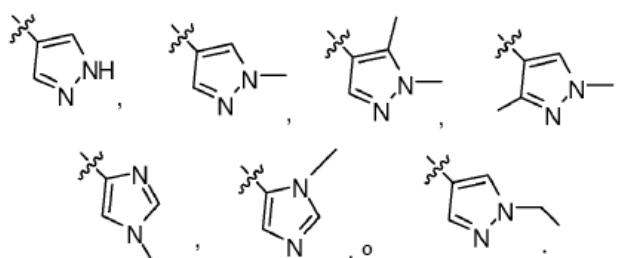
en donde:

Q es hidrógeno, -OCH₃, hidroxi-alquilo C₁-C₄, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -CH₂CH₃ o -CH₃;
 Q¹ es hidrógeno, hidroxi-alquilo C₁-C₄, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -CH₂CH₃ o -CH₃;
 Q³ es hidrógeno, -OCH₃, hidroxi-alquilo C₁-C₃, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -CH₂CH₃ o -CH₃; y
 Q⁴ es hidrógeno, hidroxi-alquilo C₁-C₄, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -CH₂CH₃ o -CH₃.

15

11. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3 o 5-10, en donde R² es:

20



25

- 30 12. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-2 o 4-8, en donde:

R¹² es hidrógeno; -CH₃; Cl; F; Br; ciclopropilo; fenilo; piridilo opcionalmente sustituido con morfolinilo, etoxi, metoxi, ciano, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F o -CH₃; etinilo opcionalmente sustituido con -C(CH₃)₃, -C(CH₃)₂OH, ciclopropilo, -C(O)OCH₃, -C(O)OH o metoximetilo; o imidazolilo opcionalmente sustituido con metilo, -C(O)OCH₃ o -C(O)OH; y
 R¹³ es hidrógeno, -C(O)CH₃, -C(O)CH₂CH₃, F, Cl, Br, ciano, ciclopropilo, -C(O)-ciclopropilo, -C(O)NHCH₃, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -CH₂CH₃, amino o -NHC(O)CF₃.

35

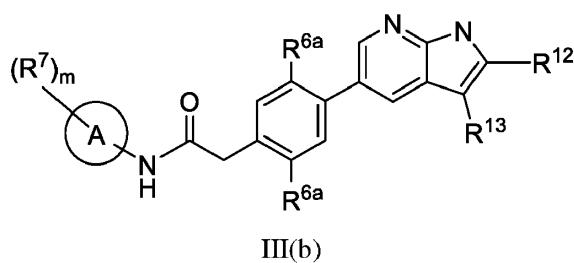
- 40 13. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-2, 4-8 o 12, en donde:

R¹² es fenilo; piridilo opcionalmente sustituido con morfolinilo, etoxi, metoxi, ciano, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F o -CH₃; o etinilo opcionalmente sustituido con -C(CH₃)₃, -C(CH₃)₂OH, ciclopropilo, -C(O)OCH₃, -C(O)OH o metoximetilo; y
 R¹³ es hidrógeno, -C(O)CH₃, -C(O)CH₂CH₃, F, Cl, Br, ciano, ciclopropilo, -C(O)-ciclopropilo, -C(O)NHCH₃, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -CH₂CH₃, amino o -NHCOCF₃.

45

- 45 14. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 4-8 o 12 que tiene la Fórmula III(b):

50



55

60 o una sal, un solvato, un tautómero, un estereoisómero o un análogo deuterado farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

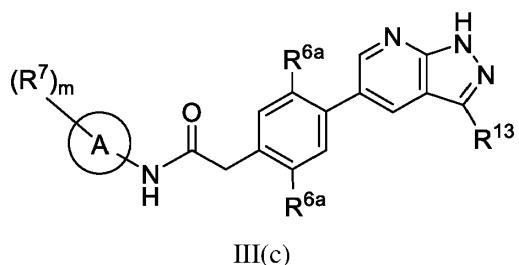
R¹² es fenilo; piridilo opcionalmente sustituido con morfolinilo, etoxi, metoxi, ciano, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F o -CH₃; o etinilo opcionalmente sustituido con -C(CH₃)₃, -C(CH₃)₂OH, ciclopropilo, -C(O)OCH₃, -C(O)OH o metoximetilo; y
 R¹³ es hidrógeno.

65

15. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 4-8 o 12 que tiene la Fórmula III(c):

5

10



15

20

o una sal, un solvato, un tautómero, un estereoisómero o un análogo deuterado farmacéuticamente aceptable de este, en donde R¹³ es -C(O)CH₃, -C(O)CH₂CH₃, F, Cl, Br, ciano, ciclopropilo, -C(O)-ciclopropilo, -C(O)NHCH₃, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -CH₂CH₃, amino o -NHC(O)CF₃.

25

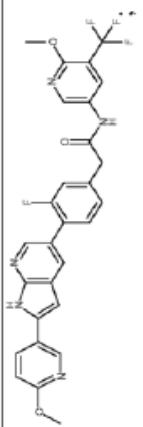
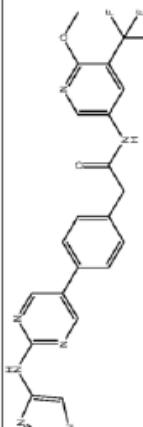
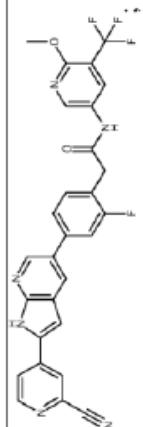
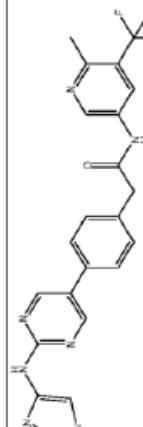
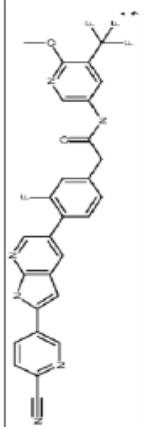
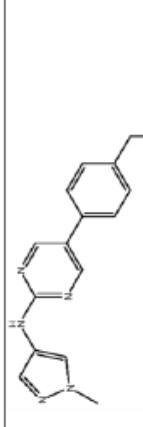
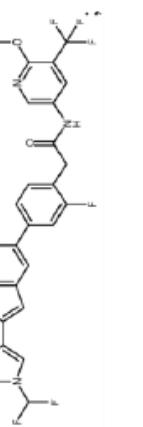
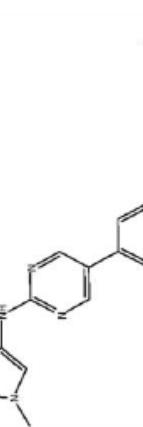
16. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que se selecciona de:

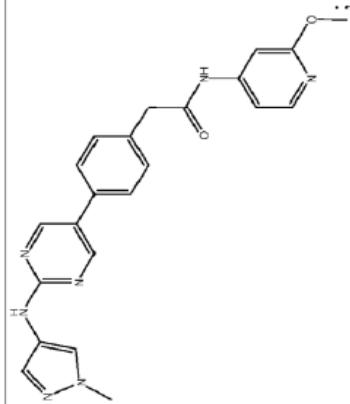
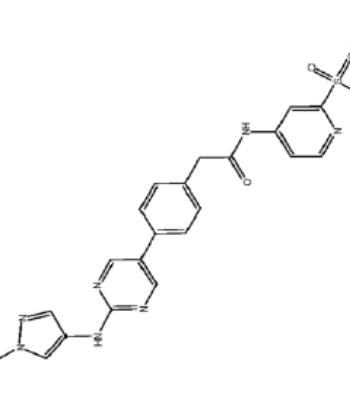
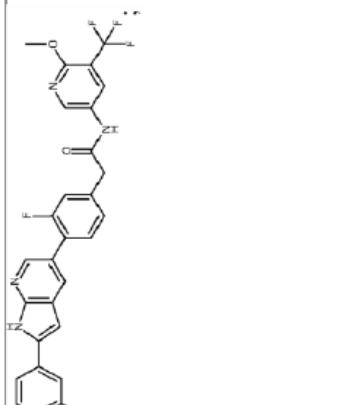
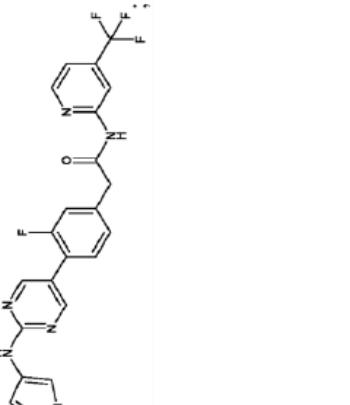
| Núm. | Estructura del compuesto | Núm. | Estructura del compuesto |
|--------|--------------------------|--------|--------------------------|
| P-0001 | | P-0138 | |
| P-0002 | | P-0139 | |
| P-0003 | | P-0140 | |
| P-0004 | | P-0141 | |
| P-0005 | | P-0142 | |
| P-0006 | | P-0143 | |

(continuación)

| Núm. | Estructura del compuesto | Núm. | Estructura del compuesto |
|--------|--------------------------|--------|--------------------------|
| P-0007 | | P-0144 | |
| P-0008 | | P-0145 | |
| P-0009 | | P-0146 | |
| P-0010 | | P-0147 | |
| P-0011 | | P-0148 | |

(continuación)

| Núm. | Estructura del compuesto | Núm. | Estructura del compuesto |
|--------|---|--------|---|
| P-0012 |  | P-0149 |  |
| P-0013 |  | P-0150 |  |
| P-0014 |  | P-0151 |  |
| P-0015 |  | P-0152 |  |

| (continuación) | Estructura del compuesto | |
|----------------|--------------------------|--|
| | Núm. | Estructura del compuesto |
| | P-0153 |  |
| | P-0154 |  |
| P-0016 | |  |
| P-0017 | |  |

(continuación)

(continuación)

| Núm. | Estructura del compuesto | Núm. | Estructura del compuesto |
|--------|--------------------------|--------|--------------------------|
| P-0025 | | P-0166 | |
| P-0026 | | P-0167 | |
| P-0027 | | P-0168 | |
| P-0028 | | P-0169 | |
| P-0029 | | P-0170 | |

| (continuación) | | Núm. | Estructura del compuesto |
|----------------|--------------------------|--------|--------------------------|
| Núm. | Estructura del compuesto | | |
| P-0030 | | P-0171 | |
| P-0031 | | P-0172 | |
| P-0032 | | P-0173 | |
| P-0033 | | P-0174 | |

| (continuación) | | Estructura del compuesto | Núm. |
|----------------|--------------------------|--------------------------|--------|
| Núm. | Estructura del compuesto | | |
| P-0034 | | | P-0175 |
| P-0035 | | | P-0176 |
| P-0036 | | | P-0177 |
| P-0037 | | | P-0178 |

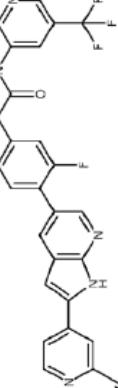
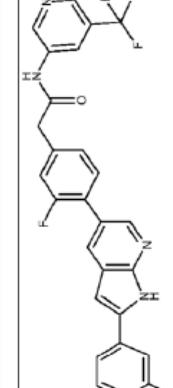
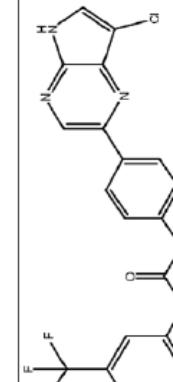
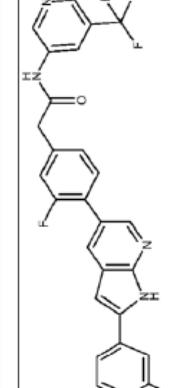
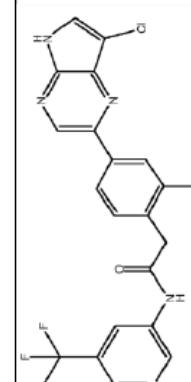
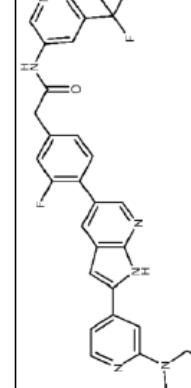
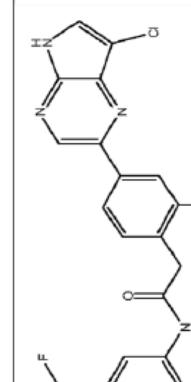
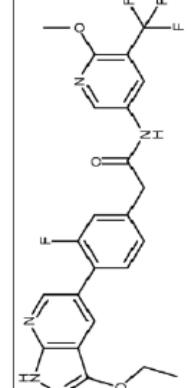
| (continuación) | | | |
|----------------|--------------------------|--------|--------------------------|
| Núm. | Estructura del compuesto | Núm. | Estructura del compuesto |
| P-0038 | | P-0179 | |
| P-0039 | | P-0180 | |
| P-0040 | | P-0181 | |
| P-0041 | | P-0182 | |
| P-0042 | | P-0183 | |

| (continuación) | | Estructura del compuesto | | | | | | | | | |
|----------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------|--------------------------|--------|--------------------------|--------|--|--------|--|
| Núm. | Estructura del compuesto | Núm. | Estructura del compuesto | Núm. | Estructura del compuesto | Núm. | Estructura del compuesto | | | | |
| P-0043 | | P-0184 | | P-0185 | | P-0186 | | P-0187 | | P-0188 | |
| P-0044 | | P-0045 | | P-0046 | | P-0047 | | | | | |

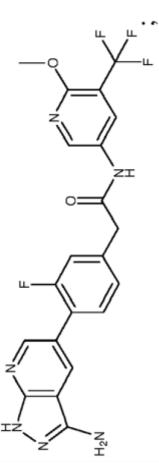
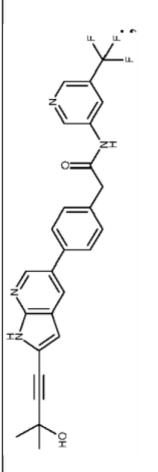
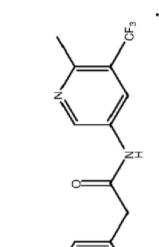
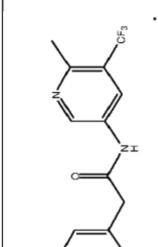
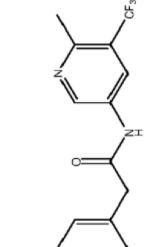
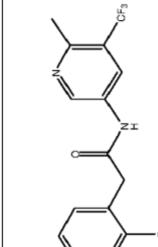
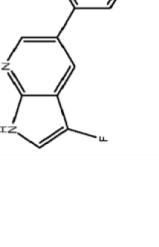
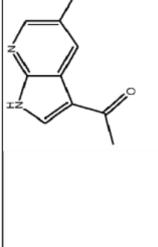
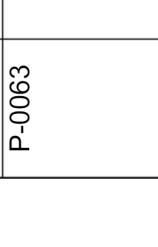
(continuación)

| Núm. | Estructura del compuesto | Núm. | Estructura del compuesto |
|--------|--------------------------|--------|--------------------------|
| P-0048 | | P-0189 | |
| P-0049 | | P-0190 | |
| P-0050 | | P-0191 | |
| P-0051 | | P-0192 | |
| P-0052 | | P-0193 | |

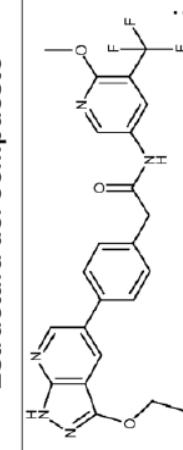
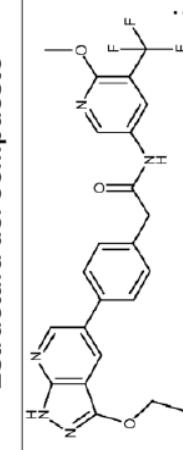
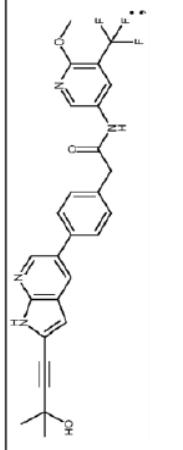
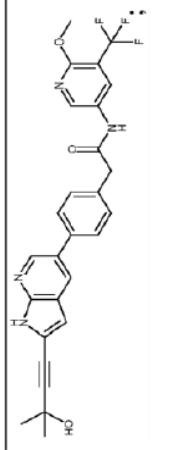
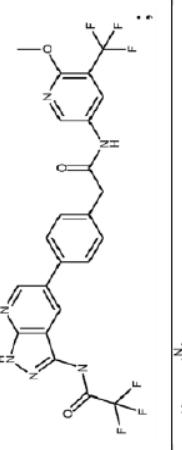
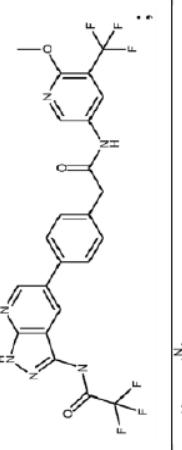
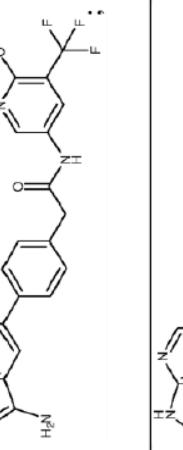
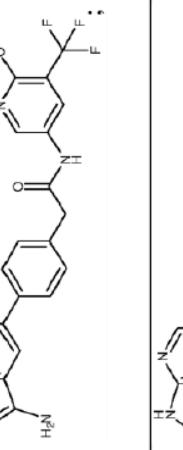
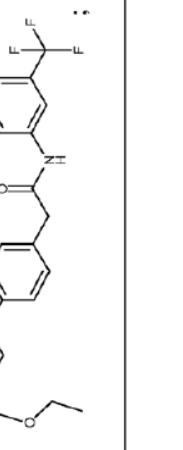
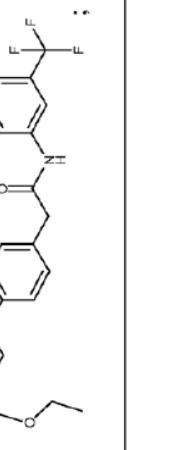
| (continuación) | | Núm. | Estructura del compuesto |
|----------------|--------------------------|--------|--------------------------|
| Núm. | Estructura del compuesto | Núm. | Estructura del compuesto |
| P-0053 | | P-0194 | |
| P-0054 | | P-0195 | |
| P-0055 | | P-0196 | |
| P-0056 | | P-0197 | |
| P-0057 | | P-0198 | |

| (continuación) | | Estructura del compuesto | |
|----------------|--|--------------------------|--|
| Núm. | Estructura del compuesto | Núm. | Estructura del compuesto |
| P-0058 |  | P-0199 |  |
| P-0059 |  | P-0200 |  |
| P-0060 |  | P-0201 |  |
| P-0061 |  | P-0202 |  |

(continuación)

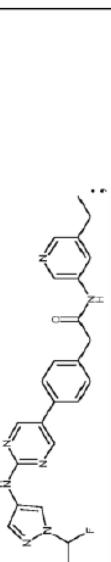
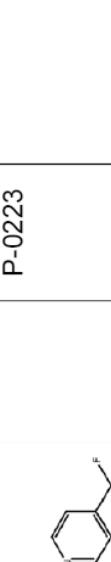
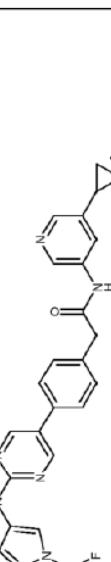
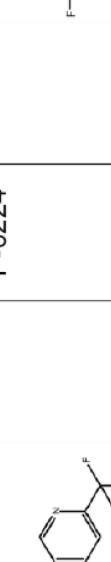
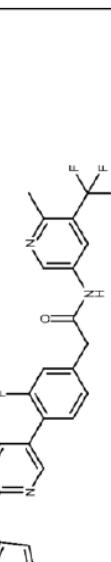
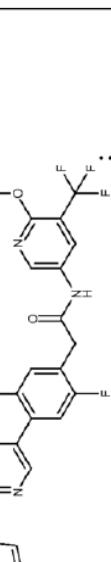
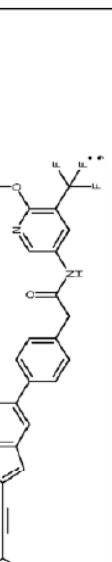
| Núm. | Estructura del compuesto | Núm. | Estructura del compuesto |
|--------|---|--------|---|
| P-0062 |  | P-0203 |  |
| P-0063 |  | P-0204 |  |
| P-0064 |  | P-0205 |  |
| P-0065 |  | P-0206 |  |
| P-0066 |  | P-0207 |  |

| (continuación) | | Núm. | Estructura del compuesto |
|----------------|--------------------------|--------|--------------------------|
| Núm. | Estructura del compuesto | Núm. | Estructura del compuesto |
| P-0067 | | P-0208 | |
| P-0068 | | P-0209 | |
| P-0069 | | P-0210 | |
| P-0070 | | P-0211 | |
| P-0071 | | P-0212 | |

| (continuación) | | Número | Estructura del compuesto |
|----------------|---|--------|---|
| Núm. | Estructura del compuesto | | |
| P-0072 |  | P-0213 |  |
| P-0073 |  | P-0214 |  |
| P-0074 |  | P-0215 |  |
| P-0075 |  | P-0216 |  |
| P-0076 |  | P-0217 |  |

(continuación)

| Núm. | Estructura del compuesto | Núm. | Estructura del compuesto |
|--------|--------------------------|--------|--------------------------|
| P-0077 | | P-0218 | |
| P-0078 | | P-0219 | |
| P-0079 | | P-0220 | |
| P-0080 | | P-0221 | |
| P-0081 | | P-0222 | |

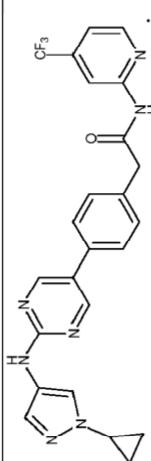
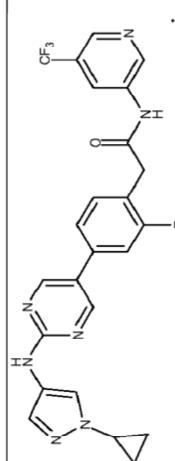
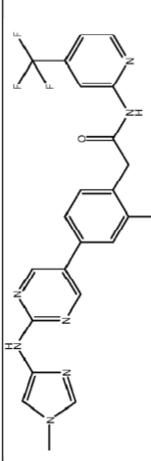
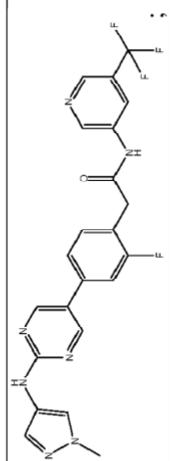
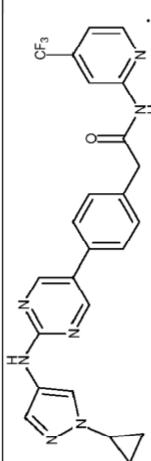
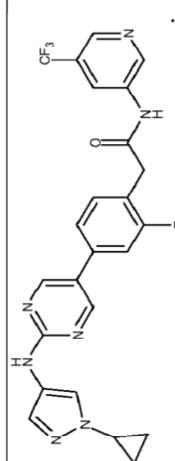
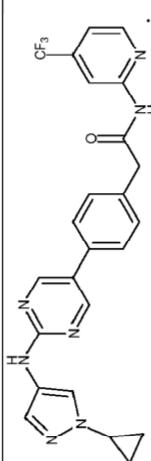
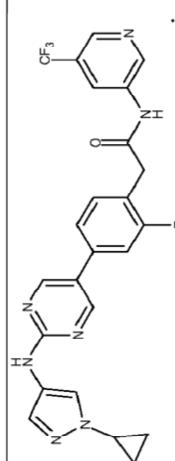
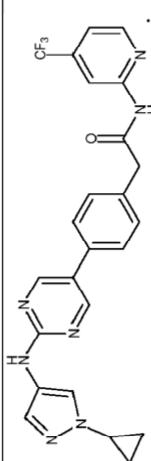
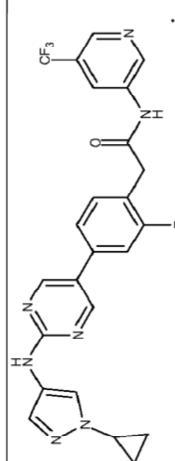
| (continuación) | | Núm. | Estructura del compuesto |
|----------------|---|--------|--|
| Núm. | Estructura del compuesto | Núm. | Estructura del compuesto |
| P-0082 |  | P-0223 |  |
| P-0083 |  | P-0224 |  |
| P-0084 |  | P-0225 |  |
| P-0085 |  | P-0226 |  |
| P-0086 |  | P-0227 |  |

(continuación)

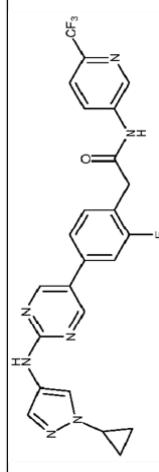
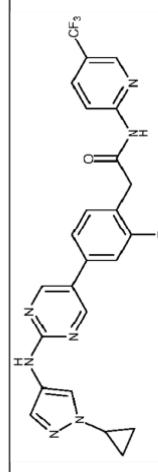
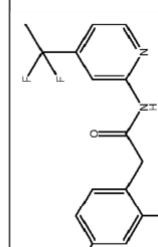
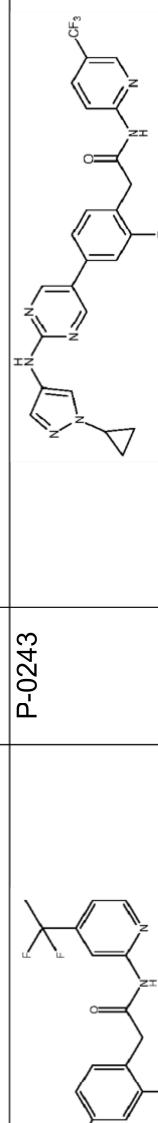
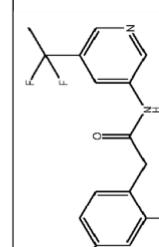
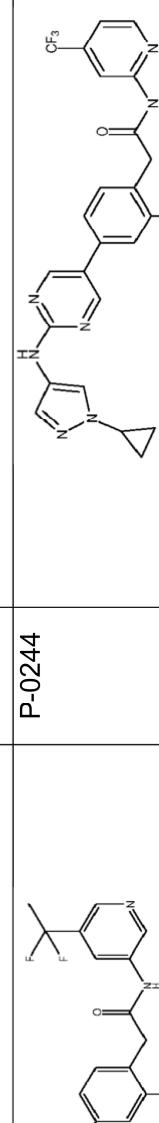
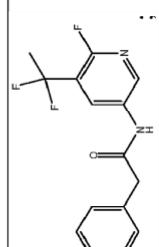
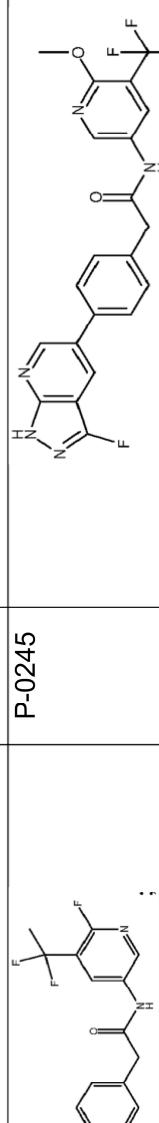
| Núm. | Estructura del compuesto | Estructura del compuesto | |
|--------|--------------------------|--------------------------|--------------|
| | | Núm. | Comunicación |
| P-0228 | | | |
| P-0229 | | | |
| P-0230 | | | |
| P-0231 | | | |
| P-0232 | | | |
| P-0089 | | | |
| P-0090 | | | |
| P-0091 | | | |

(continuación)

(continuación)

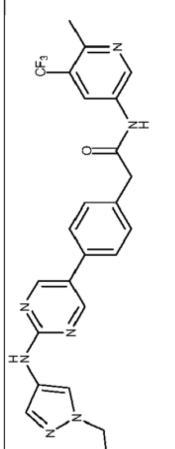
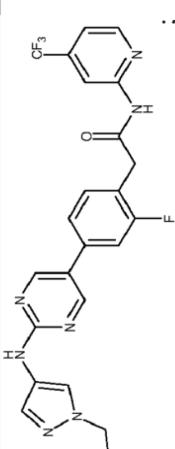
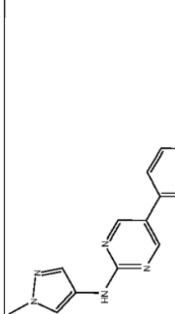
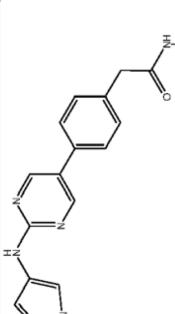
| Núm. | Estructura del compuesto | Núm. | Estructura del compuesto |
|--------|---|--------|---|
| P-0096 |  | P-0237 |  |
| P-0097 |  | P-0238 |  |
| P-0098 |  | P-0239 |  |
| P-0099 |  | P-0240 |  |
| P-0100 |  | P-0241 |  |

(continuación)

| Núm. | Estructura del compuesto | Núm. | Estructura del compuesto |
|--------|--|--------|---|
| P-0101 |  | P-0242 |  |
| P-0102 |  | P-0243 |  |
| P-0103 |  | P-0244 |  |
| P-0104 |  | P-0245 |  |

(continuación)

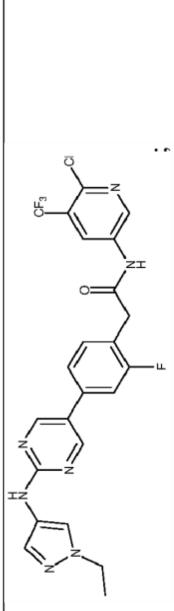
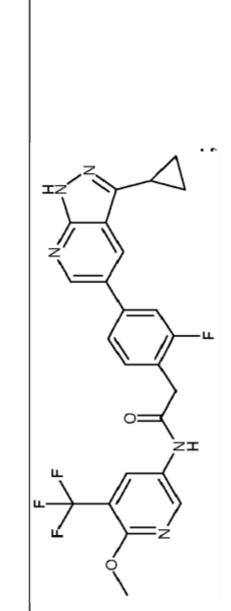
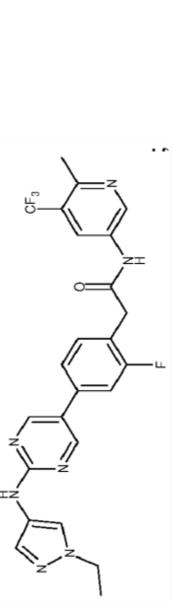
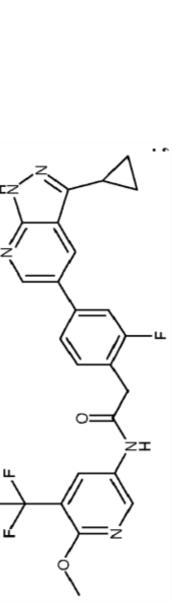
| (continuación) | | Número | Estructura del compuesto |
|----------------|--------------------------|--------|--------------------------|
| Núm. | Estructura del compuesto | | |
| P-0110 | | P-0251 | |
| P-0111 | | P-0252 | |
| P-0112 | | P-0253 | |

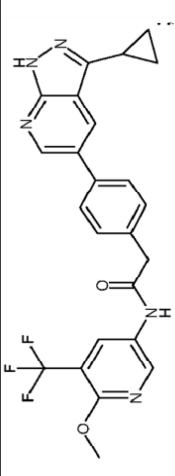
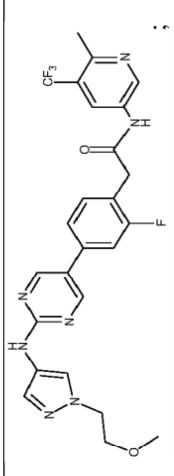
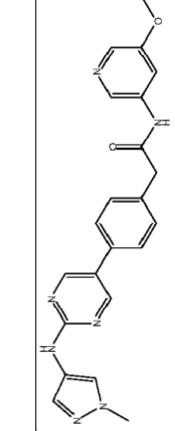
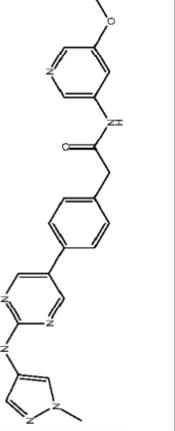
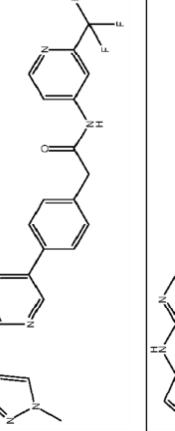
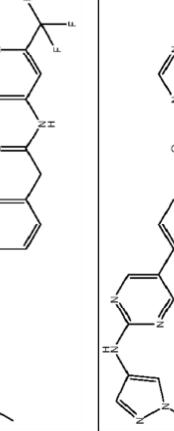
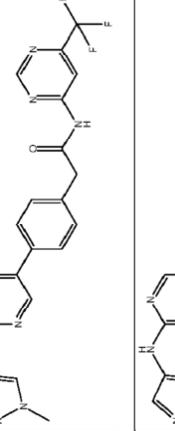
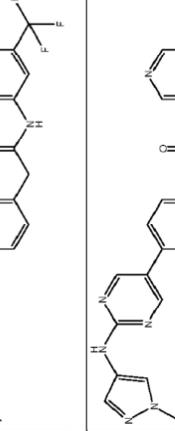
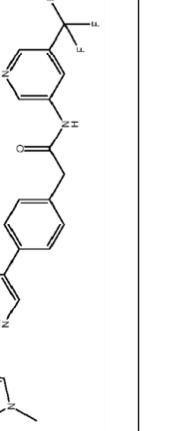
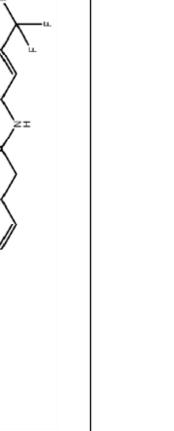
| Núm. | Estructura del compuesto | (continuación) | |
|--------|---|----------------|---|
| | | Núm. | Estructura del compuesto |
| P-0254 |  | P-0255 |  |
| P-0113 |  | P-0116 |  |

(continuación)

| Núm. | Estructura del compuesto | Núm. | Estructura del compuesto |
|--------|--------------------------|--------|--------------------------|
| P-0117 | | P-0256 | |
| P-0118 | | P-0257 | |
| | | P-0258 | |

(continuación)

| Núm. | Estructura del compuesto | Núm. | Estructura del compuesto |
|--------|---|--------|--|
| P-0121 |  | P-0259 |  |
| P-0122 |  | P-0261 |  |
| | | P-0262 |  |

| (continuación) | | | |
|----------------|---|--------|---|
| Núm. | Estructura del compuesto | Núm. | Estructura del compuesto |
| P-0131 |  | P-0263 |  |
| P-0133 |  | P-0264 |  |
| P-0134 |  | P-0265 |  |
| P-0135 |  | P-0266 |  |
| P-0136 |  | P-0267 |  |

| (continuación) | | Núm. | Estructura del compuesto |
|----------------|--------------------------|--------|--------------------------|
| Núm. | Estructura del compuesto | | |
| P-0137 | | P-0268 | |
| P-0270 | | P-0269 | |
| P-0272 | | P-0271 | |
| P-0274 | | P-0273 | |
| | | | and |

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

17. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-16 y un portador farmacéuticamente aceptable.
- 5 18. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 17, que comprende además un segundo agente farmacéutico que se selecciona del grupo que consiste en un agente antiproliferativo, un agente antiinflamatorio, un agente inmunomodulador y un agente inmunosupresor.
- 10 19. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 18, en donde el segundo agente farmacéutico es i) un agente alquilante que se selecciona de adozelesina, altretamina, bizelesina, busulfán, carboplatino, carbocuona, carmustina, clorambucilo, cisplatino, ciclofosfamida, dacarbazina, estramustina, fotemustina, hepsulfam, ifosfamida, improsulfán, irofulven, lomustina, mecloretamina, melfalán, oxaliplatino, piposulfán, semustina, estreptozocina, temozolomida, tiotepa y treosulfán; ii) un antibiótico que se selecciona de bleomicina, dactinomicina, daunorrubicina, doxorrubicina, epirrubicina, idarrubicina, menogaril, mitomicina, mitoxantrona, neocarzinostatina, pentostatina y plicamicina; iii) un antimetabolito que se selecciona del grupo que consiste en azacitidina, capecitabina, cladribina, clofarabina, citarabina, decitabina, floxuridina, fludarabina, 5-fluorouracilo, ftorafur, gemcitabina, hidroxiurea, mercaptopurina, metotrexato, nelarabina, pemetrexed, raltitrexed, tioguanina y trimetrexato; iv) un agente de terapia con anticuerpos que se selecciona de alemtuzumab, bevacizumab, cetuximab, galiximab, gentuzumab, nivolumab, panitumumab, pembrolizumab, pertuzumab, rituximab, tositumomab, trastuzumab y ibritumomab tiuxetán 90 Y; v) una hormona o antagonista hormonal que se seleccionan del grupo que consiste en anastrozol, andrógenos, buserelina, dietilestilbestrol, exemestano, flutamida, fulvestrant, goserelina, idoxifeno, letrozol, leuproldila, magestrol, raloxifeno, tamoxifeno y toremifeno; vi) un taxano que se selecciona de DJ-927, docetaxel, TPI 287, paclitaxel y DHA-paclitaxel; vii) un retinóide que se selecciona de alitretinoína, bexaroteno, fenretinida, isotretinoína y tretinoína; viii) un alcaloide que se selecciona de etopósido, homoharringtonina, tenipósido, vinblastina, vincristina, vindesina y vinorelbina; ix) un agente antiangiogénico que se selecciona de AE-941 (GW786034, Neovastat), ABT-510, 2-metoxiestradiol, lenalidomida y talidomida; x) un inhibidor de topoisomerasa que se selecciona de amsacrina, edotecarina, exatecán, irinotecán, SN-38 (7-etil-10-hidroxycamtotecina), rubitecán, topotecán y 9-aminocamtotecina; xi) un inhibidor de quinasa que se selecciona de erlotinib, gefitinib, flavopiridol, mesilato de imatinib, lapatinib, sorafenib, malato de sunitinib, AEE-788, AG-013736, AMG 706, AMN107, BMS-354825, BMS-599626, UCN-01 (7-hidroxistaurosponina), vemurafenib, dabrafenib, trametinib, cobimetinib selumetinib y vatalanib; xii) un inhibidor de la transducción de señales dirigido que se selecciona de bortezomib, geldanamicina y rapamicina; xiii) un modificador de la respuesta biológica que se selecciona de imiquimod, interferón-a e interleucina-2; xiv) un inhibidor de IDO; y xv) un agente quimioterapéutico que se selecciona de 3-AP (3-amino-2-carboxialdehído tiosemicarbazona), altrasentán, aminoglutetimida, anagrelida, asparaginasa, briostatina-1, cilengitida, elesclomol, mesilato de eribulina (E7389), ixabepilona, ionidamina, masoprocol, mitoguanazona, oblimersén, sulindac, testolactona, tiazofurina, un inhibidor de mTOR, un inhibidor de PI3K, un inhibidor de Cdk4, un inhibidor de Akt, un inhibidor de Hsp90, un inhibidor de farnesiltransferasa o un inhibidor de aromatasa (anastrozol letrozol exemestano); xvi) un inhibidor de Mek; xvii) un inhibidor de tirosina quinasa; o xviii) un inhibidor de EGFR.
- 20 20. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-16 o una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 17-19 para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección modulada por FLT3, CSF1R o c-kit, en donde la enfermedad es una enfermedad inflamatoria, una afección inflamatoria, una enfermedad autoinmunitaria o cáncer.
- 25 21. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-16, o una sal, un análogo deuterado, un tautómero o un estereoisómero farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 17-19 para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección mediada por FLT3, CSF1R o c-kit, en donde la enfermedad o afección es la leucemia mieloide aguda, ablación de células madre y mielopreparación para trasplante de células madre, esclerosis múltiple progresiva primaria, lesión cerebral traumática, epilepsia, tauopatías, enfermedad de Erdheim-Chester, histiocitosis de células de Langerhans, leucemia de células pilosas, VIH, glioblastoma, esclerodermia, enfermedad del ojo anterior o posterior, enfermedades de almacenamiento lisosómico, síndrome de dolor regional complejo, distrofia simpática refleja, distrofia muscular, distrofia muscular de Duchenne, causalgia, neuroinflamación, trastornos neuroinflamatorios, olvido benigno, VIH, demencia tipo Binswager, demencia con cuerpos de Lewy, prosencefalía, microencefalía, parálisis cerebral, hidrocefalia congénita, hidropesía abdominal, parálisis supranuclear progresiva, glaucoma, trastornos de adicción, dependencias, alcoholismo, temblores, enfermedad de Wilson, demencias vasculares, demencia por infarto múltiple, demencia fronto temporal, seudodemencia, cáncer de vejiga, carcinoma de células basales, colangiocarcinoma, cáncer de colon, cáncer de endometrio, cáncer de esófago, sarcoma de Ewing, cáncer gástrico, glioma, carcinoma hepatocelular, linfoma de Hodgkin, carcinoma de laringe, leucemia, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, melanoma, mesotelioma, cáncer de páncreas, cáncer de recto, cáncer de riñón, carcinoma de células escamosas, linfoma de linfocitos T, cáncer de tiroides, leucemia monocítica, feocromocitoma, tumores malignos de células nerviosas periféricas, tumores malignos de la vaina del nervio periférico (MPNST),

- 5 neurofibromas cutáneos y plexiformes, tumor leiomioadenomatoide, fibromas, fibromas uterinos, leiomiosarcoma, cáncer de tiroides papilar, cáncer de tiroides anaplásico, cáncer de tiroides medular, cáncer de tiroides folicular, carcinoma de células de Hurthle, cáncer de tiroides, ascitis, ascitis maligna, mesotelioma, tumores de glándulas salivares, carcinoma mucoepidermoide de la glándula salival, carcinoma de células acinicas de la glándula salival, tumores del estroma gastrointestinal (GIST), tumores que provocan derrames en espacios potenciales del cuerpo, derrames pleurales, derrames pericárdicos, derrames peritoneales también conocidos como ascitis, tumores de células gigantes (GCT), GCT de hueso, angiogénesis tumoral, crecimiento tumoral paracrino o tumores que expresan de forma aberrante o de otro modo un ligando de FLT3, o mutaciones activadoras o translocaciones de cualquiera de los anteriores.
- 10 22. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-16, o una sal, un análogo deuterado, un tautómero o un estereoisómero farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 17-19 para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección mediada por una FLT3, CSF1R o c-kit, en donde la enfermedad o afección es de almacenamiento lisosómico que se selecciona del grupo que consiste en mucolipidosis, alfa-manosidosis; aspartilglucosaminuria; enfermedad de Batten; beta-manosidosis; cistinosis; enfermedad de Danon; enfermedad de Fabry; enfermedad de Farber; fucosidosis; galactosialidosis; enfermedad de Gaucher; gangliosidosis; enfermedad de Krabbe; leucodistrofia metacromática; trastornos de mucopolisacaridosis; aspartilglucosaminuria; enfermedad de Batten; beta-manosidosis; cistinosis; enfermedad de Danon; enfermedad de Fabry; enfermedad de Farber; fucosidosis; galactosialidosis; enfermedad de Gaucher; gangliosidosis; enfermedad de Krabbe; leucodistrofia metacromática; trastornos de mucopolisacaridosis; mucolipidosis tipo I (sialidosis); mucolipidosis tipo II (enfermedad de células I); mucolipidosis tipo III (polidistrofia seudo-Hurler); mucolipidosis tipo IV; deficiencia múltiple de sulfatasa; tipos A, B, C de Niemann-Pick; enfermedad de Pompe (enfermedad por almacenamiento de glucógeno); picnодисостозис; enfermedad de Sandhoff; enfermedad de Schindler; enfermedad de Salla/enfermedad por almacenamiento de ácido siálico; Tay-Sachs; y enfermedad de Wolman.
- 15 23. Un compuesto para su uso o una composición para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 20-22, en donde la quinasa FLT3 es una forma mutada que comprende una mutación por duplicación interna en tandem (ITD) de FLT3.
- 20 24. Un compuesto para su uso o una composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 23, en donde la quinasa FLT3 mutada comprende además una mutación D835, una mutación F691L o mutaciones tanto D835 como F691L.
- 25 25. Un compuesto para su uso o una composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 24, en donde la quinasa FLT3 mutada comprende además una mutación D835Y, una mutación F691L o mutaciones tanto D835Y como F691L.